KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REXAPİN PRO 12 mg/ 25 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde: Her bir kapsül, etkin madde olarak 12 mg olanzapin ve 25 mg fluoksetin içerir.
Yardımcı Maddeler: Kapsül kılıfı bileşeni olarak kinolin sarısı (gövde bileşiminin % 1,123'ü ve kapak bileşiminin %0,0767'si kadar), sunset yellow (gövde bileşiminin % 0,0041'i kadar) ve azorubin karmoizin (kapak bileşiminin % 0,2999'u kadar) içerir.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kırmızı-sarı renkli sert jelatin kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Bipolar I Bozukluk ile İlişkili Depresif Epizotlar
REXAPİN PRO Bipolar I Bozukluk ile ilişkili depresif epizotların akut tedavisi için endikedir.

Tedaviye Dirençli Depresyon
REXAPİN PRO, tedaviye dirençli depresyon (erişkinlerde, mevcut epizotta yeterli süre ve dozda farklı antidepresanlarla 2 ayrı tedavi denemesine yanıt vermeyen Majör Depresif Bozukluk)'un akut tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bipolar I Bozukluk ile İlişkili Depresif Epizotlar
Yetişkinler — REXAPİN PRO günde bir kez akşamları, genellikle 6/25 mg dozdan başlayarak verilir. Etkililiğe ve tolere edilebilirliğe göre gerekiyorsa dozaj ayarlaması yapılmalıdır. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile antidepresan etkililik 6-12 mg olanzapin ve 25-50 mg fluoksetin doz aralığında gösterilmiştir. 18 mg/75 mg'ın üzerindeki dozların güvenliliği klinik çalışmalarda incelenmemiştir.
Hekim tedaviye devam etmenin gerekliliğini periyodik olarak gözden geçirmelidir.
Çocuklar ve Ergenler (10 ila 17 yaş arası) — REXAPİN PRO, öğünlerden bağımsız olarak günde bir kez akşamları genellikle 3 mg/25 mg dozdan başlayarak onaylı doz aralığında (6/25; 6/50; 12/50 mg) önerilen hedef dozla uygulanmalıdır. Pediatrik klinik çalışmalarda olanzapinin 12 mg üzerindeki ve fluoksetinin 50 mg üzerindeki dozlarının güvenliliği değerlendirilmemiştir.
Hekim tedaviye devam etmenin gerekliliğini periyodik olarak gözden geçirmelidir.

Tedaviye Dirençli Depresyon
REXAPİN PRO günde bir kez akşamları, genellikle 6/25 mg dozdan başlayarak verilir.
Etkililiğe ve tolere edilebilirliğe göre gerekiyorsa dozaj ayarlaması yapılmalıdır. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile antideprasan etkililik 6 mg ila 18 mg olanzapin ve 25 mg ila 50 mg fluoksetin doz aralığında gösterilmiştir. 18 mg/75 mg'ın üzerindeki dozların güvenliliği klinik

çalışmalarda değerlendirilmemiştir.
Hekim tedaviye devam etmenin gerekliliğini periyodik olarak gözden geçirmelidir.

Uygulama şekli:
Kapsül, yeterli miktarda sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır. Yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği
Karaciğer sirozlu deneklerde, fluoksetin ve onun aktif metaboliti norfluoksetinin klerensleri azalmış; böylece bu maddelerin eliminasyon yarılanma-ömürleri uzamıştır. Sirozlu hastalarda daha düşük veya daha seyrek REXAPİN PRO dozları kullanılmalıdır. Metabolizmayı etkileyebilen durumlar veya hastalıkları olanlarda REXAPİN PRO kullanırken dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. Bölüm 5).

Pediyatrik popülasyon:
Olanzapin ve fluoksetinin birlikte kullanımının 10 yaşın altındaki hastalarda bipolar I depresyon tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun 18 yaşın altındaki hastalarda tedaviye dirençli depresyon tedavisinde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.
Hekim, bir çocukta veya ergende kullanım için potansiyel riskleri klinik ihtiyaçla dengelemelidir (bkz. Bölüm 4.4.).

Olanzapinin 13 yaş altı çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Yetişkin klinik çalışmalardaki hastalarla karşılaştırıldığında, oral olanzapin ile tedavi edilen ergenlerin daha fazla kilo alma, daha fazla sedasyon yaşama ve toplam kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, prolaktin ve hepatik aminotransferaz düzeylerinde daha fazla artış olma olasılığı daha yüksektir.

Geriyatrik popülasyon:
REXAPİN PRO — Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun klinik çalışmalarına, genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli sayıda ≥65 yaş hasta dahil edilmemiştir. Bildirilen diğer klinik deneyimlerde yaşlı ve genç hastalar arasındaki yanıtlar arasında bir fark tespit edilmemiştir. Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçimi, genellikle doz aralığının düşük ucundan başlayarak, azalmış karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonu ve eşlik eden hastalık veya diğer ilaç tedavisi sıklığını yansıtacak şekilde dikkatli olmalıdır.

Olanzapin — Olanzapin ile yapılan pazarlama öncesi klinik çalışmalardaki 2500 hastanın %11'i (263 hasta) ≥65 yaşındaydı. Şizofrenili yaşlı hastalarda gençlere oranla herhangi bir farklı tolere edilebilirlik belirtisi yoktu.
Demansla ilişkili psikozlu yaşlı hastalardaki çalışmalar, bu popülasyonda, şizofrenili genç hastalara oranla farklı bir tolere edilebilirlik profili olabileceğini göstermiştir. Demansla ilişkili psikozlu yaşlı hastalarda serebrovasküler advers reaksiyonların (örneğin, inme, geçici iskemik atak) sıklığı olanzapin ile tedavi edilenlerde plaseboya göre daha yüksekti.
Olanzapin, demansla ilişkili psikozlu hastaların tedavisinde endike değildir (bkz. Bölüm 4.4.).
Ayrıca, farmakokinetik klerensi azaltabilen veya olanzapine farmakodinamik yanıtı artırabilen faktörlerin varlığı geriyatrik bir hastada daha düşük bir başlangıç dozunun düşünülmesine neden olmalıdır.

Fluoksetin — Yaşlı hastalar ve genç hastalar arasında güvenlilik ve etkililik yönünden farklılık gözlenmedi ancak bazı yaşlı bireylerdeki daha yüksek duyarlılık dışlanamaz. SNRI'ler ve olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu dahil SSRI'ler, hiponatremi yönünden daha yüksek risk altında

olabilen yaşlı hastalarda klinik yönden anlamlı hiponatremi vakalarına yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etken maddeye veya içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık.
- Psikiyatrik bozuklukları tedavi etmek için MAOI'lerinin REXAPİN PRO ile birlikte veya REXAPİN PRO tedavisinin kesilmesinden sonraki 5 hafta içinde kullanımı, serotonin sendromu riskinin artması nedeniyle kontrendikedir. Psikiyatrik bozuklukları tedavi etmek için MAOI'lerin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde REXAPİN PRO kullanımı da kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4.)
- Linezolid veya intravenöz metilen mavisi gibi MAOI'lerle tedavi gören bir hastada REXAPİN PRO'ya başlanması, serotonin sendromu riskinin artması nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4.)
- Pimozid ve tiyoridazin QT aralığını uzatır. REXAPİN PRO, CYP2D6 inhibisyonu yoluyla pimozid ve tiyoridazin düzeylerini artırabilir. REXAPİN PRO aynı zamanda QT aralığını uzatabilir.
- İlaç etkileşmesi veya QT_c uzaması riski nedeniyle pimozid ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5.)
- QT_c mesafesinde uzama veya plazma tiyoridazin düzeylerinde yükselme potansiyeli nedeniyle tiyoridazin ile birlikte kullanılmamalıdır. REXAPİN PRO kesildikten sonraki 5 hafta içinde tiyoridazin kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İNTİHAR VE ANTİDEPRESAN İLAÇLAR - DEMANS İLE İLİŞKİLİ PSİKOZU OLAN YAŞLI HASTALARDA ARTMIŞ MORTALİTE

İntihar ve Antidepresan İlaçlar- Major depresif bozukluk ve diğer psikiyatrik bozukluk ile ilgili kısa dönemli çalışmalarda antidepresanlar çocuklarda, adolesanlarda ve genç erişkinlerde intihar düşünce ve davranışı riskini plaseboya göre artırmıştır. Çocuklarda, adolesanlarda ve genç erişkinlerde REXAPİN PRO veya herhangi bir antidepresan kullanımını düşünen hekim bu risk ile klinik gereksinimi iyi tartmalıdır. Kısa dönemli çalışmalar, 24 yaş üzeri kişilerde antidepresanlarla intihar riski arasında plaseboya göre herhangi bir artış göstermedi; 65 yaş ve üzeri kişilerde ise antidepresanlarla riskte bir azalma gözlendi. Depresyon ve belirli diğer psikiyatrik bozukluklar tek başına intihar riskinde artış ile ilişkilidir. Antidepresan tedaviye başlanan tüm yaş grubundaki hastalar klinik yönden kötüleşme, intihar veya davranışta olağandışı değişiklikler açısından yakından takip edilmeli ve dikkatli izlenmelidir. Aileler ve bakıcılara yakın gözlem ve hekim ile iletişim gereksinimi mutlaka önerilmelidir. REXAPİN PRO 10 yaşından küçük çocuklarda kullanım için onaylanmamıştır (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5.).

Demans İle İlişkili Psikozu Olan Yaşlı Hastalarda Artmış Mortalite- Antipsikotikler ile tedavi edilen demans ile ilişkili psikozu olan yaşlı hastalarda ölüm riskinde artış vardır. Çoğunlukla atipik antipsikotik ilaç alan hastaları kapsayan 17 plasebo kontrollü çalışmanın analizi, plaseboya göre ilaç alan hastalarda 1,6-1,7 kat ölüm riskinde artış gösterdi; plasebo grubunda ölüm oranı %2,6, ilaç kullanan grupta %4,5. Ölüm nedenleri farklılıklar göstermekteydi; ölümlerin çoğu ya kardiyovasküler (kalp yetmezliği, ani ölüm) ya da enfeksiyöz (pnömoni) nedenlerden kaynaklanmaktaydı. Gözlemsel çalışmalar atipik antipsikotik ilaçlara benzer şekilde geleneksel antipsikotik ilaçlar ile tedavinin mortaliteyi artırdığını gösterdi. REXAPİN PRO demans ile ilişkili psikozu olan hastaların tedavisinde onaylanmamıştır.

Çocuklarda, Ergenlerde ve Genç Yetişkinlerde İntihar Düşünceleri ve Davranışları
Gerek erişkin, gerek pediyatrik Majör Depresyonlu hastaların, bu hastalar antidepresan ilaçlar alsalar da, almasalar da, depresyonları kötüleşebilir ve/veya bu hastalarda intihar fikri ve davranışı (intihar eğilimi) ile beklenmedik davranış değişiklikleri meydana gelebilir ve bu risk anlamlı hafifleme görülene kadar sürebilir. İntihar, depresyonda ve belli başlı diğer psikiyatrik rahatsızlıklarda bilinen bir risktir ve bu rahatsızlıklar intihara dair en güçlü ipuçlarıdır. Ancak, antidepresanların depresyonda kötüleşmeyi indüklemede ve tedavinin ilk fazları sırasında belli hastalarda intihara eğilimi ortaya çıkarmada rolü olabilir. Antidepresan ilaçlara (SSRI'ler ve diğerleri) ilişkin kısa süreli plasebo kontrollü araştırmaların toplanmış analizleri, bu ilaçların, Majör Depresyonlu ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuklarda, adolesanlarda ve genç erişkinlerde (18 - 24 yaş arası) intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilimi) riskini artırdığını ortaya koymuştur. Kısa süreli çalışmalar, 24 yaşın üstündeki erişkinlerde plaseboya kıyasla antidepresanlar ile intihar eğilimi riskinde artışı ortaya koymamıştır; 65 yaş ve üstü erişkinlerde plaseboya kıyasla antidepresanlarla riskte azalma görülmüştür.
Major Depresyon, Obsesif Kompülsif Bozukluk (OKB) veya diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuklar ve adolesanlar ile yapılan plasebo kontrollü çalışmaların birleştirilmiş analizleri, 4400'den fazla hastada 9 antidepresan ilacın kullanıldığı toplam 24 kısa süreli çalışmayı içeriyordu. MDD veya diğer psikiyatrik bozuklukları olan yetişkinlerde yapılan plasebo kontrollü çalışmaların birleştirilmiş analizleri, 77.000'den fazla hastada 11 antidepresan ilacın kullanıldığı toplam 295 kısa süreli çalışmayı (ortanca süre 2 ay) içeriyordu. İlaçlar arasında intihar eğilimi riski bakımından kayda değer değişkenlik söz konusudur, ancak bu konuda incelenen neredeyse tüm ilaçlarda, daha genç hastalarda artışa yönelik bir eğilim görülmüştür. Farklı endikasyonlarda mutlak intihar eğilimi riskinde farklılıklar mevcuttur ve en yüksek görülme sıklığı major depresyonu olan hastalardadır. Ancak, risk farklılıkları (plaseboya karşı ilaç), yaş katmanlarında ve endikasyonlar arasında nispeten stabildir. Bu risk farklılıkları (tedavi edilen 1000 hasta başına intihar eğilimi vakalarının sayısındaki ilaç-plasebo farkı) Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Tedavi Edilen 1000 Hasta Başına İntihar Eğilimi

Yaş Aralığı	**Tedavi Edilen 1000 Hasta Başına İntihar Eğilimi Vakalarının Sayısındaki İlaç-Plasebo Farkı**
	Plaseboya kıyasla artışlar
<18	14 ek vaka
18-24	5 ek vaka
	Plaseboya kıyasla azalmalar
25-64	1 daha az vaka
≥65	6 daha az vaka

Pediyatrik araştırmaların hiçbirinde intihar olayı meydana gelmemiştir. Erişkin araştırmalarında intiharlar olmuştur, ancak bu sayı ilacın intihar üzerindeki etkisine dair herhangi bir sonuç çıkarmak için yeterli değildir.
İntihar eğilimi riskinin daha uzun süreli kullanıma, yani aylarca kullanıma, yayılıp yayılmadığı bilinmemektedir. Ancak, antidepresan kullanımının, depresyonun yeniden ortaya çıkmasını geciktirdiğine dair, depresyonlu erişkinlerle yapılan plasebo kontrollü idame araştırmalarından elde edilen somut kanıtlar bulunmaktadır.
Herhangi bir endikasyon için antidepresan tedavisi gören tüm hastalar, özellikle ilaç tedavisinin ilk birkaç aylık sürecinde veya doz değiştirme (artırma veya azaltma) zamanlarında, klinik kötüleşmeye, intihar eğilimine ve beklenmedik davranış değişikliğine

karşı gereken şekilde izlenmeli ve yakından gözlenmelidir.
Majör Depresyon ile psikiyatrik ve psikiyatrik olmayan diğer endikasyonlar için antidepresan tedavisi gören erişkin ve pediyatrik hastalarda, aşağıdaki semptomlar, anksiyete, ajitasyon, panik ataklar, uykusuzluk, alınganlık, düşmanlık, asabiyet, tepkisellik, akatizi (psikomotor huzursuzluk), hipomani ve mani bildirilmiştir. Bu semptomların ortaya çıkışı ile depresyonun kötüleşmesi ve/veya intihar dürtülerinin ortaya çıkışı arasında nedensel bir bağlantı kurulamamış olmasına rağmen, bu semptomların meydana gelen intihara eğiliminin göstergesi olabileceğine dair kaygılar vardır.
Depresyonu sürekli daha kötüye giden veya intihara eğilim meydana gelen veya depresyonun ya da intihara eğilimin kötüye gittiğini işaret eden semptomlar yaşayan hastalarda, özellikle bu semptomlar şiddetliyse, aniden başladıysa ve hastanın mevcut semptomların bir bölümü değilse, ilacın kesilmesi dahil, terapötik rejimi değiştirmek düşünülmelidir.
Tedavinin kesilmesine karar verildiyse, ilaç kademeli olarak, mümkün olan en hızlı şekilde, ancak ilacı aniden kesmenin belli semptomlarla ilişkilendirilebileceğinin farkında olunarak azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).

Majör Depresyon ile psikiyatrik ve psikiyatrik olmayan diğer endikasyonlar için antidepresan tedavisi gören hastaların aileleri ve bakıcıları, ajitasyon, alınganlık, beklenmedik davranış değişikliği ve yukarıda tarif edilen diğer semptomlar ile intihara eğilimin meydana gelmesine karşı hastaları izlemeleri ve bu tip semptomları derhal sağlık uzmanlarına bildirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Bu izleme, aileler ve bakıcılar tarafından günlük gözlemleri içermelidir. REXAPİN PRO reçeteleri, doz aşımı riskini azaltmak için, iyi hasta idaresi ile tutarlı en küçük kapsül miktarında yazılmalıdır.
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun 10 yaşın altındaki hastalarda herhangi bir endikasyonun tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmadığı belirtilmelidir (bkz. Bölüm 4.5.).

v

Demans İle İlişkili Psikozları olan Yaşlı Hastalar
Artan Mortalite — Antipsikotik ilaçlar ile tedavi gören demans ile ilişkili psikozları olan yaşlı hastalarda artan mortalite riski ile karşı karşıyadır. REXAPİN PRO demans ile ilişkili psikozlu hastaların tedavisinde onaylanmamıştır (bkz. Bölüm 4.4.).
Demans ile ilişkili psikozları olan yaşlı hastalarla yapılan olanzapin plasebo kontrollü klinik araştırmalarda, olanzapin tedavisi gören hastalardaki ölüm olaylarının görülme sıklığı, plasebo verilen hastalardan önemli ölçüde daha fazladır (sırasıyla %1,5'e karşı %3,5).

Demansa Bağlı Psikozda Antipsikotik Kullanımının Meta-Analizi — Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen demansa bağlı psikozlu yaşlı hastalarda ölüm riski artmıştır. Çoğunlukla atipik antipsikotik ilaç kullanan hastalarda yapılan 17 plasebo kontrollü çalışmanın (ortalama süre 10 hafta) analizleri, ilaçla tedavi edilen hastalarda ölüm riskinin plasebo ile tedavi edilen hastalardaki ölüm riskinin 1,6 ila 1,7 katı arasında olduğunu ortaya koymuştur. Tipik bir 10 haftalık kontrollü deneme süresince, ilaçla tedavi edilen hastalarda ölüm oranı yaklaşık %4,5 iken, plasebo grubunda bu oran yaklaşık %2,6 idi. Ölüm nedenleri farklılık gösterse de, ölümlerin çoğu kardiyovasküler (örn., kalp yetmezliği, ani ölüm) veya enfeksiyon (örn., zatürree) nedenli olmuştur. Gözlemsel çalışmalar, atipik antipsikotik ilaçlara benzer şekilde, geleneksel antipsikotik ilaçlarla tedavinin mortaliteyi artırabileceğini göstermiştir. Gözlemsel çalışmalarda mortalitenin arttığına dair bulguların, hastaların bazı özelliklerinin aksine antipsikotik ilaca ne ölçüde bağlanabileceği açık değildir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, demansa bağlı psikoz hastalarının tedavisi için onaylanmamıştır (bkz. Bölüm 4.5.).

Felç Dahil, Serebrovasküler Advers Olaylar — demans ile ilişkili psikozları olan yaşlı hastalarla yapılan olanzapin araştırmalarındaki hastalarda ölümcül olanlar dahil serebrovasküler advers olaylar (örn., felç, geçici iskemik atak) bildirilmiştir.
Plasebo kontrollü araştırmalarda, plasebo verilen hastalara kıyasla, olanzapin tedavisi gören hastalarda anlamlı derecede yüksek sıklıkta serebrovasküler advers olay görülmüştür. Olanzapin ve

olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, demans ile ilişkili psikozlu hastaların tedavisinde onaylanmamıştır.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)
Zaman zaman adı NMS olarak da geçen potansiyel olarak ölümcül semptom kompleksi, olanzapin dahil antipsikotik ilaçların uygulaması ile ilişkili olarak bildirilmiştir. NMS'nin klinik göstergeleri, hiperpireksi, kas tutulması, değişen akıl sağlığı ve otonomik instabilite bulgularıdır (düzensiz nabız veya kan basıncı, taşikardi, diyaforez ve kardiyak disaritmi). İlave göstergeler arasında, yükselen kreatinin fosfokinaz, miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği sayılabilir.

Bu sendromun görüldüğü hastaların teşhise yönelik değerlendirmesi karmaşıktır. Bir tanı konulması için, klinik prezantasyonların hem ciddi tıbbi hastalık (örn., pnömoni, sistemik enfeksiyon vs.) hem de tedavi edilmeyen veya yeterli tedavi görmeyen ekstrapiramidal bulgu ve semptomları (EPS) içerdiği vakaları hariç tutmak önemlidir. Tanı farklarındaki diğer önemli hususlar, merkezi antikolinerjik toksisite, sıcak çarpması, ilaç ateşi ve primer santral sinir sistemi patolojisini içerir. NMS idaresi şunları içermelidir: 1) antipsikotik ilaçların ve eş zamanlı tedavide çok gerekli olmayan diğer ilaçların hemen kesilmesi, 2) yoğun semptomatik tedavi ve tıbbi izleme, ve 3) spesifik tedavilerin mevcut olduğu eşlik eden tüm ciddi tıbbi problemlerin tedavisi. NMS için spesifik farmakolojik tedavi rejimleri ile ilgili genel bir uzlaşma yoktur.
Bir hasta NMS'den kurtulduktan sonra, bu hasta için bir antipsikotik ile tedavi gerekiyorsa, hasta dikkatle izlenmelidir; zira NMS'nin nüksettiğine dair bildirimler gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4.).

Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS)
Olanzapin maruziyetinde Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Reaksiyonu (DRESS) bildirilmiştir. DRESS, deri reaksiyonu (döküntü veya eksfolyatif dermatit gibi), eozinofili, ateş ve/veya lenfadenopati ile birlikte hepatit, nefrit, pnömonit, miyokardit ve/veya perikardit gibi sistemik komplikasyonlarla ortaya çıkabilir. DRESS bazen ölümcüldür. DRESS şüphesi varsa REXAPİN PRO kullanımını sonlandırınız.

Metabolik Değişiklikler
Atipik antipsikotik ilaçlar hiperglisemi, dislipidemi ve kilo alımı gibi metabolik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Metabolik değişiklikler artmış kardiyovasküler/serebrovasküler riskle ilişkili olabilir. Olanzapinin spesifik metabolik profili aşağıda sunulmaktadır.

Hiperglisemi ve Diyabet Mellitus
Yetişkinler - Hekimler, diabetes mellitus tanısı konulmuş veya artan kan glikoz seviyesi sınırda olan (açlık 100-126 mg/dL, tokluk 140-200 mg/dL) hastalara REXAPİN PRO reçete ederken riskleri ve faydaları göz önüne almalıdır. REXAPİN PRO alan hastalar, glikoz kontrolünün kötüleşmesine karşı düzenli olarak izlenmelidir. REXAPİN PRO ile tedaviye başlayan hastalara, tedavinin başında ve tedavi sırasında periyodik olarak açlık kan şekeri testi yapılmalıdır. Atipik antipsikotikler ile tedavi edilen tüm hastalar, polidipsi, poliüri, polifaji ve halsizlik dahil olmak üzere hiperglisemi semptomlarına karşı izlenmelidir. Atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında hiperglisemi semptomları gelişen hastalara, açlık kan şekeri testi yapılmalıdır. Bazı vakalarda, atipik antipsikotikler kesildiğinde hiperglisemi düzelmiştir; ancak, bazı hastaların şüpheli ilacın bırakılmasına rağmen antidiyabetik tedaviye devam etmesi gerekmiştir.
Tek başına olanzapin ve fluoksetin ile eş zamanlı alınan olanzapin dahil olmak üzere, atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda, bazı vakalarda şiddetli ve ketoasidoz veya hiperozmolar koma veya ölüm ile ilişkili olan hiperglisemi bildirilmiştir. Atipik antipsikotik kullanımı ve glukoz anomalileri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, şizofreni hastalarında arka planda diabetes mellitus riskinin artma olasılığı ve genel popülasyonda diabetes mellitus insidansının artması ile zorlaşmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, atipik antipsikotiklerle tedavi gören hastalarda, tedavi kaynaklı hiperglisemi ile ilişkilendirilen advers reaksiyon riskinin arttığını ortaya koymaktadır.

Bağıl risk tahminleri tutarsız olmakla birlikte, atipik antipsikotikler ile glikoz seviyelerindeki artış arasındaki ilişki süreklilik arz etmekte ve olanzapin diğer atipik antipsikotiklerden daha fazla bağlantılı gibi görünmektedir.
Klinik Antipsikotik Müdahale Etkinliği Çalışmaları'nın (CATIE) 1. fazında olanzapin ile tedavi edilen hastalarda (ortanca maruz kalma süresi 9,2 ay) kan glikozunda ortalama artışlar gözlenmiştir. Serum glikozunun (açlık ve tokluk örnekleri) başlangıç seviyesinden en yüksek 2 serum konsantrasyonunun ortalamasına kadar olan ortalama artışı 15,0 mg/dL olmuştur.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, 3 hafta boyunca olanzapin alan deneklerin (N=22) açlık kan şekerinde başlangıç seviyesine göre ortalama 2,3 mg/dL artış görülmüştür. Plasebo ile tedavi edilen deneklerin (N=19) açlık kan şekerinde başlangıç seviyesine kıyasla ortalama 0,34 mg/dL artış görülmüştür.
Tedavi süresi 12 haftaya kadar olan 2'si plasebo kontrollü olmak üzere 7 kontrollü klinik çalışmanın analizinde, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun plaseboya kıyasla rastgele glukozda daha büyük bir ortalama değişimle ilişkilendirildiği görülmüştür (+8,65 mg/dL'ye karşı -3,86 mg/dL). Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ve plasebo arasındaki ortalama değişiklik farkı, başlangıçta glukoz düzensizliği kanıtı olan hastalarda (diabetes mellitus veya ilgili advers reaksiyon tanısı konan hastalar, anti-diyabetik ajanlarla tedavi edilen hastalar, başlangıçta rastgele glukoz düzeyi ≥200 mg/dL veya başlangıçta açlık glukoz düzeyi ≥126 mg/dL olan hastalar dahil) daha büyüktü. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, fluoksetin ile tedavi edilen hastalarda ortalama %0,04 HbA1c düşüşü (medyan maruz kalma süresi 57 gün) ve olanzapin ile tedavi edilen hastalarda ortalama %0,12 HbA1c artışı (medyan maruz kalma süresi 56 gün) ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren ortalama %0,15 HbA1c artışı (medyan maruz kalma süresi 63 gün) daha fazla olmuştur.
6 kontrollü klinik çalışmanın analizinde, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen deneklerin daha büyük bir oranında (%4,4) plasebo ile tedavi edilen deneklere (%1,4) kıyasla glikozüri vardı.
En az 48 hafta maruz kalan hastalarda açlık glikozundaki ortalama değişim +5,9 mg/dL idi (N=425).
Tablo 2'de yetişkinlerde olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu çalışmalarından elde edilen rastgele glikoz düzeylerindeki kısa ve uzun vadeli değişimler gösterilmektedir.

Tablo 2: Yetişkin Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu Çalışmalarından Rastgele Glikoz Düzeylerindeki Değişiklikler

			12 haftaya kadar maruziyet		**En az 48 hafta maruziyet**	
Laboratuvar Analiti	**Başlangıç Değerinden itibaren Kategori Değişimi (en az bir kez)**	**Tedavi Kolu**	**N**	**Hastalar**	**N**	**Hastalar**
Rastgele Glikoz	Normal ila Yüksek (<140 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu	609	%2,3	382	%3,1
		Plasebo	346	%0,3	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥140 mg/dL ve <200 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu	44	%34,1	27	%37,0
		Plasebo	28	%3,6	NA[a]	NA[a]

[a] Geçerli değildir.

47 haftalık bir olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu çalışmasında, açlık glukozunda başlangıç noktasından son noktaya kadar ortalama değişim +4,81 mg/dL (n=130) idi. Tablo 3 açlık

glikozundaki kategorik değişiklikleri göstermektedir.

Tablo 3. Tek Bir Yetişkin Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu Çalışmasından Elde Edilen Açlık Glikoz Düzeylerindeki Değişiklikler

			27 haftaya kadar maruziyet (Randomize, Çift Kör Faz)		47 haftaya kadar maruziyet	
Laboratuvar Analiti	**Başlangıç Değerinden itibaren Kategori Değişimi (en az bir kez)**	**Tedavi Kolu**	**N**	**Hastalar**	**N**	**Hastalar**
Açlık Kan Şekeri	Normal ila Yüksek (<100 mg/dL ila ≥126 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	90	%4,4	130	%11,5
		Fluoksetin	96	%5,2	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥100 mg/dL ve <126 mg/dL ila ≥126 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	98	%18,4	79	%32,9
		Fluoksetin	97	%7,2	NA[a]	NA[a]

[a] Geçerli değildir.

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu için kontrollü açlık glukoz verileri sınırlıdır; ancak, 12 haftaya kadar tedavi süresi olan 5 plasebo kontrollü olanzapin monoterapi çalışmasının analizinde olanzapin, plaseboya kıyasla açlık glukoz seviyelerinde daha büyük bir ortalama değişiklikle ilişkilendirilmiştir (+0,17 mg/dL'ye karşı +2,76 mg/dL).
En az 48 hafta boyunca olanzapin kullanan hastalarda açlık glikozundaki ortalama değişim +4,2 mg/dL (N=487) olmuştur. Olanzapin tedavisini 9-12 ay boyunca tamamlayan hastaların analizlerinde, açlık ve tokluk glikoz düzeylerindeki ortalama değişimin zamanla artmaya devam ettiği görülmüştür.
Çocuklar ve Ergenler — 10 ila 17 yaş arasındaki hastalarda bipolar I depresyon tedavisi için olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu araştıran tek bir 8 haftalık, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, açlık glikoz düzeylerindeki ortalama değişiklik açısından olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile plasebo arasında klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tablo 4'te pediatrik olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu çalışmasındaki açlık kan şekerindeki kategorik değişiklikler gösterilmektedir.

Tablo 4: Bipolar Depresyonda Tek Bir Pediatrik Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu Çalışmasından Elde Edilen Açlık Glikoz Düzeylerindeki Değişiklikler

Laboratuvar Analiti	**Başlangıç Değerinden itibaren Kategori Değişimi (en az bir kez)**	**Tedavi Kolu**	**8 haftaya kadar maruziyet**	
			N	**Hastalar**
Açlık Kan Şekeri	Normal ila Yüksek (<100 mg/dL ila ≥126 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	125	%4,8
		Plasebo	65	%1,5
	Normal/IGT[a] ila Yüksek (<126 mg/dL ila ≥126 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	156	%5,8
		Plasebo	78	%1,3
	Normal/IGT (<126 mg/dL ila ≥140 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	156	%1,9
		Plasebo	78	%0,0

[a] Bozulmuş Glikoz Toleransı.

Adolesanlarda Olanzapin Monoterapisi —Şizofrenik (6 hafta) veya Bipolar I Bozukluğu (manik veya karma epizotlu) (3 hafta) olan adolesan hastalarla yapılan 3 plasebo kontrollü olanzapin monoterapi çalışmasının analizinde, olanzapin, plaseboya kıyasla açlık kan şekeri seviyelerinde başlangıçtan itibaren daha büyük değişme ile ilişkilendirilmiştir (-2,59 mg/dL'ye karşı +2,68 mg/dL). En az 24 hafta süreyle maruz kalan ergenlerde açlık glikozundaki ortalama değişim +3,1 mg/dL olmuştur (N=121). Tablo 5, ergenlik çağındaki olanzapin monoterapisi çalışmalarında açlık kan şekerindeki kısa ve uzun vadeli değişiklikleri göstermektedir.

Tablo 5: Ergen Olanzapin Monoterapi Çalışmalarında Açlık Glikoz Düzeylerindeki Değişiklikler

Laboratuvar Analiti	**Başlangıç Değerinden itibaren Kategori Değişimi (en az bir kez)**	**Tedavi Kolu**	**12 haftaya kadar maruziyet**		**En az 24 hafta maruziyet**	
			N	**Hastalar**	**N**	**Hastalar**
Açlık Kan Şekeri	Normal ila Yüksek (<100 mg/dL ila ≥126 mg/dL)	Olanzapin	124	%0	108	%0,9
		Plasebo	53	%1,9	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥100 mg/dL ve <126 mg/dL ila ≥126 mg/dL)	Olanzapin	14	%14,3	13	%23,1
		Plasebo	13	%0	NA[a]	NA[a]

[a] Geçerli değildir.

Dislipidemi

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kullanımı sonucunda, lipid değerlerinde istenmeyen değişmeler gözlemlenmiştir. REXAPİN PRO kullanan hastalarda başlangıç ve periyodik takip lipid değerlendirmeleri dahil olmak üzere, klinik izleme önerilmektedir.

Yetişkinler - Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kullanımı sonucunda, trigliserid seviyelerinde klinik olarak anlamlı ve zaman zaman çok yüksek (>500 mg/dL) yükselmeler gözlemlenmiştir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kullanımı sonucunda, toplam kolesterolde de klinik olarak anlamlı yükselmeler gözlemlenmiştir.

2'si plasebo kontrollü 7 kontrollü klinik çalışmanın analizinde, tedavi süresi 12 aya kadar olmak üzere, olanzapin tedavisi gören hastaların ortalama rastgele toplam kolesterolünde başlangıçtan itibaren görülen 4,8 mg/dL'lik bir artışa ve plasebo verilen hastalarda başlangıçtan itibaren görülen 5,5 mg/dL'lik bir azalmaya kıyasla, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastaların ortalama rastgele toplam kolesterolünde başlangıçtan itibaren 12,1 mg/dL'lik bir artış görülmüştür. Tablo 6'da açlık dışı lipid değerlerindeki kategorik değişimler gösterilmektedir.

Olanzapin ve fluoksetin ile yapılan uzun süreli kombinasyon çalışmalarında (en az 48 hafta), hastaların %12'sinin (N=150) tokluk toplam kolesterolünde başlangıçtaki normal değerden yükseğe doğru değişme (en az bir kere) ve hastaların %56,6'sında (N=143) sınırdan yükseğe doğru değişme meydana gelmiştir. Tokluk toplam kolesterolündeki ortalama değişme 11,3 mg/dL'dir (N=426).

Tablo 6: 12 Haftaya Kadar Tedavi Süresi Olan Kontrollü Klinik Denemelerden Elde Edilen Açlık Dışı Lipid Değerlerindeki Değişiklikler

Laboratuvar Analiti	Başlangıç Değerinden itibaren Kategori Değişimi (en az bir kez)	Tedavi Kolu	N	Hastalar
Tokluk Trigliseridler	≥50 mg/dL artış	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	174	%67,8
		Olanzapin	172	%72,7
	Normal ila Yüksek (<150 mg/dL ila ≥500 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	57	%0
		Olanzapin	58	%0
	Sınırda ila Yüksek (≥150 mg/dL ve <500 mg/dL ila ≥500 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	106	%15,1
		Olanzapin	103	%8,7
Tokluk Total Kolesterol	≥40 mg/dL artış	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	685	%35
		Olanzapin	749	%22,7
		Plasebo	390	%9
	Normal ila Yüksek (<200 mg/dL ila ≥240 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	256	%8,2
		Olanzapin	279	%2,9
		Plasebo	175	%1,7
	Sınırda ila Yüksek (≥200 mg/dL ve <240 mg/dL ila ≥240 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	213	%36,2
		Olanzapin	261	%27,6
		Plasebo	111	%9,9

47 haftalık olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu çalışması, açlık total kolesterol (+1,24 mg/dL), LDL kolesterol (+0,29 mg/dL), doğrudan HDL kolesterol (-2,13 mg/dL) ve trigliseritlerde (+11,33 mg/dL) başlangıçtan bitiş noktasına kadar ortalama değişiklikler göstermiştir. Tablo 7, açlık lipitlerindeki kategorik değişiklikleri göstermektedir (bkz. Bölüm 4.8.).

Tablo 7: Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu Tedavi Süresi 47 Haftaya Kadar Olan Kontrollü Bir Denemeden Elde Edilen Açlık Lipid Değerlerindeki Değişiklikler

			27 Haftaya Kadar Tedavi (Randomize, Çift Kör Faz)		47 Haftaya Kadar Tedavi	
Laboratuvar Analiti	**Başlangıç Değerinden itibaren Kategori Değişimi (en az bir kez)**	**Tedavi Kolu**	**N**	**Hastalar**	**N**	**Hastalar**
Açlık Total Kolesterol	Normalden Yüksek (<200 mg/dL ila ≥240 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	47	%2,1	83	%19,3
		Fluoksetin	59	%3,4	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥200 ve <240 mg/dL ila ≥240 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	75	%28,0	73	%69,9
		Fluoksetin	83	%20,5	NA[a]	NA[a]
Açlık LDL Kolesterol	Normal ila Yüksek (<100 mg/dL ila ≥160 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	22	%4,5	46	%8,7
		Fluoksetin	26	%0	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥100 mg/dL ve <160 mg/dL ila ≥160 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	115	%17,4	128	%46,9
		Fluoksetin	134	%10,4	NA[a]	NA[a]
Açlık HDL Kolesterol	Normal ila Yüksek (≥40 mg/dL ila <40 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	199	%39,2	193	%45,1
		Fluoksetin	208	%25,5	NA[a]	NA[a]
Açlık Trigliserid	Normal ila Yüksek (<150 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	68	%16,2	115	%46,1
		Fluoksetin	74	%5,4	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥150 mg/dL ve <200 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	47	%51,1	40	%72,5
		Fluoksetin	41	%26,8	NA[a]	NA[a]

[a] Geçerli değildir.

Açlık lipid verileri olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu için sınırlıdır; ancak, tedavi süresi 12 haftaya kadar olmak üzere, 5 plasebo kontrollü olanzapin monoterapi çalışmasının analizinde, plasebo verilen hastaların ortalama açlık toplam kolesterollerinde, LDL kolesterollerinde ve

trigliseridlerinde başlangıçtan itibaren görülen sırasıyla 6,1 mg/dL, 4,3 mg/dL ve 10,7 mg/dL'lik azalmalara kıyasla, olanzapin tedavisi gören hastaların ortalama açlık toplam kolesterollerinde, LDL kolesterollerinde ve trigliseridlerinde başlangıçtan itibaren sırasıyla 5,3 mg/dL, 3 mg/dL, ve 20,8 mg/dL'lik artışlar görülmüştür. Açlık HDL kolesterolü konusunda, olanzapin tedavisi gören hastalar ile plasebo verilen hastalar arasında klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlemlenmemiştir. Açlık lipid değerlerindeki (toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid) ortalama artışlar, başlangıçta açık lipid düzensizliği olmayan hastalarda daha yüksektir. Burada lipit düzensizliği, dislipidemi veya ilgili advers reaksiyon tanısı konan hastalar, lipit düşürücü ajanlarla tedavi edilen hastalar ve başlangıçta yüksek lipit seviyeleri olan hastalar olarak tanımlanmıştır.
Uzun süreli olanzapin çalışmalarında (en az 48 hafta), hastaların ortalama açlık toplam kolesterolünde, LDL kolesterolünde ve trigliseridlerinde başlangıçtan itibaren sırasıyla 5,6 mg/dL, 2,5 mg/dL, ve 18,7 mg/dL'lik artışlar ve açlık HDL kolesterolünde 0,16 mg/dL'lik ortalama bir azalma görülmüştür. 12 aylık tedaviyi tamamlayan hastaların analizinde, ortalama tokluk toplam kolesterolü, yaklaşık 4-6 ay sonra daha fazla artmamıştır.
Total kolesterol, LDL kolesterol veya trigliseritlerde normalden veya sınırdan yükseğe veya HDL kolesterolde normalden veya sınırdan düşüğe değişiklik olan (en az bir kez) olanzapinle tedavi edilen hastaların oranı, kısa süreli çalışmalara kıyasla uzun süreli çalışmalarda (en az 48 hafta) daha yüksekti. Tablo 8'de açlık lipid değerlerindeki kategorik değişimler gösterilmektedir.

Tablo 8: Yetişkin Olanzapin Monoterapi Çalışmalarından Elde Edilen Açlık Lipid Değerlerindeki Değişiklikler

Laboratuvar Analiti	**Başlangıç Değerinden itibaren Kategori Değişimi (en az bir kez)**	**Tedavi Kolu**	**12 haftaya kadar maruziyet**		**En az 48 hafta maruziyet**	
			N	**Hastalar**	**N**	**Hastalar**
Açlık Trigliserid	≥50 mg/dL artış	Olanzapin	745	%39,6	487	%61,4
		Plasebo	402	%26,1	NA[a]	NA[a]
	Normal ila Yüksek (<150 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	Olanzapin	457	%9,2	293	%32,4
		Plasebo	251	%4,4	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥150 mg/dL ve <200 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	Olanzapin	135	%39,3	75	%70,7
		Plasebo	65	%20,0	NA[a]	NA[a]
Açlık Total kolesterol	≥40 mg/dL artış	Olanzapin	745	%21,6	489	%32,9
		Plasebo	402	%9,5	NA[a]	NA[a]
	Normal ila Yüksek (<200 mg/dL ila ≥240 mg/dL)	Olanzapin	392	%2,8	283	%14,8
		Plasebo	207	%2,4	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥200 mg/dL ve <240 mg/dL ila ≥240 mg/dL)	Olanzapin	222	%23,0	125	%55,2
		Plasebo	112	%12,5	NA[a]	NA[a]
Açlık LDL Kolesterol	≥30 mg/dL artış	Olanzapin	536	%23,7	483	%39,8
		Plasebo	304	%14,1	NA[a]	NA[a]
	Normal ila Yüksek (<100 mg/dL ila ≥160 mg/dL)	Olanzapin	154	%0	123	%7,3
		Plasebo	82	%1,2	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥100 mg/dL ve <160 mg/dL ila ≥160 mg/dL)	Olanzapin	302	%10,6	284	%31,0
		Plasebo	173	%8,1	NA[a]	NA[a]

[a] Geçerli değildir.

Müdahale Etkinliği Klinik Antipsikotik Denemeleri'nin (CATIE) 1. fazında, olanzapin alan

hastalarda ortalama 9,2 aylık maruziyet süresi boyunca trigliseritlerde ortalama artış 40,5 mg/dL olmuştur. CATIE'nin 1. fazında toplam kolesteroldeki medyan artış 9,4 mg/dL'dir.
Çocuklar ve Ergenler - 10 ila 17 yaş arası hastalarda bipolar I depresyon tedavisi için olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu araştıran 8 haftalık, randomize, plasebo kontrollü tek bir klinik çalışmada, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ve plasebo arasında açlık total kolesterol (sırasıyla +16,3 mg/dL vs. -4,3 mg/dL), LDL kolesterol (sırasıyla +9,7 mg/dL'ye karşı -3,5 mg/dL) ve trigliseritlerde (sırasıyla +35,4 mg/dL'ye karşı -3,5 mg/dL) ortalama değişim açısından klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir.
Lipidlerdeki değişikliklerin büyüklüğü ve sıklığı, daha önce yetişkinlerde gözlenenden daha fazla olmuştur. Tablo 9'da pediatrik olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu çalışmasındaki açlık lipid değerlerindeki kategorik değişiklikler gösterilmektedir.

Tablo 9: Bipolar Depresyonda Tek Bir Pediatrik Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu Çalışmasından Elde Edilen Açlık Lipid Değerlerindeki Değişiklikler

Laboratuvar Analiti	**Başlangıç Değerinden itibaren Kategori Değişimi (en az bir kez)**	**Tedavi Kolu**	**8 haftaya kadar maruziyet**	
			N	**Hastalar**
Açlık Trigliserid	≥50 mg/dL artış	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	158	%70,3
		Plasebo	81	%38,3
	Normal ila Yüksek (<90 mg/dL ila ≥130 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	71	%39,4
		Plasebo	31	%19,4
	Sınırda ila Yüksek (≥90 mg/dL ve <130 mg/dL ila ≥130 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	13	%84,6
		Plasebo	12	%33,3
	Normal/sınırda ila Yüksek (<130 mg/dL ila ≥130 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	106	%52,8
		Plasebo	56	%25,0
	Normal ila sınırda/yüksek (<90 mg/dL ila ≥90 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	71	%73,2
		Plasebo	31	%41,9
	Normal/sınırda/yüksek ila çok yüksek (<500 mg/dL ila ≥500 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	158	%2,5
		Plasebo	81	%1,2
Açlık Total Kolesterol	≥40 mg/dL artış	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	158	%52,5

		Plasebo	81	%8,6
	Normal ila Yüksek (<170 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	81	%12,3
		Plasebo	44	%4,5
	Sınırda ila Yüksek (≥170 mg/dL ve <200 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	22	%72,7
		Plasebo	11	%24,3
	Normal/sınırda ila Yüksek (<200 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	126	%32,5
		Plasebo	67	%10,4
	Normal ila sınırda/yüksek (<170 mg/dL ila ≥170 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	81	%58,0
		Plasebo	44	%31,8
Açlık LDL Kolesterol	≥30 mg/dL artış	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	158	%53,8
		Plasebo	81	%23,5
	Normal ila Yüksek (<110 mg/dL ila ≥130 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	112	%13,4
		Plasebo	62	%6,5
	Sınırda ila Yüksek (≥110 mg/dL ve <130 mg/dL ila ≥130 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	12	%75,0
		Plasebo	3	%0,0
	Normal/sınırda ila Yüksek (<130 mg/dL ila ≥130 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	138	%21,7
		Plasebo	77	%7,8
	Normalden sınırda/yüksek (<110 mg/dL ila ≥110 mg/dL)	Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu	112	%30,4
		Plasebo	62	%14,5

Adolesanlarda Olanzapin Monoterapisi

Şizofrenili (6 hafta) veya Bipolar I Bozukluğu (manik veya karma epizotlar) (3 hafta) olanlar dahil, adolesanlarla yapılan 3 plasebo kontrollü olanzapin monoterapi çalışmasının analizinde, plasebo verilen hastaların ortalama açlık toplam kolesterollerinde ve LDL kolesterollerinde başlangıçtan itibaren görülen sırasıyla 1,3 mg/dL ve 1 mg/dL'lik artışlara ve trigliseridlerinde görülen 1,1

mg/dL'lik azalmaya kıyasla, olanzapin tedavisi gören adolesanların ortalama açlık toplam kolesterollerinde, LDL kolesterollerinde ve trigliseridlerinde başlangıçtan itibaren sırasıyla 12,9 mg/dL, 6,5 mg/dL ve 28,4 mg/dL'lik artışlar görülmüştür. Açlık HDL kolesterolü konusunda, olanzapin tedavisi gören adolesanlar ile plasebo verilen adolesanlar arasında klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlemlenmemiştir. Uzun süreli olanzapin çalışmalarında (en az 24 hafta), adolesanların ortalama açlık toplam kolesterollerinde, LDL kolesterollerinde ve trigliseridlerinde başlangıçtan itibaren sırasıyla 5,5 mg/dL, 5,4 mg/dL, and 20,5 mg/dL'lik artışlar ve açlık HDL kolesterollerinde 4,5 mg/dL'lik ortalama bir azalma görülmüştür. Tablo 10'da ergenlerde açlık lipid değerlerindeki kategorik değişimler gösterilmektedir.

Tablo 10: Ergen Olanzapin Monoterapi Çalışmalarında Açlık Lipid Değerlerindeki Değişiklikler

Laboratuvar Analiti	**Başlangıç Değerinden itibaren Kategori Değişimi (en az bir kez)**	**Tedavi Kolu**	**6 haftaya kadar maruziyet**		**En az 24 hafta maruziyet**	
			N	**Hastalar**	**N**	**Hastalar**
Açlık Trigliserid	≥50 mg/dL artış	Olanzapin	138	%37,0	122	%45,9
		Plasebo	66	%15,2	NA[a]	NA[a]
	Normal ila Yüksek (<90 mg/dL ila >130 mg/dL)	Olanzapin	67	%26,9	66	%36,4
		Plasebo	28	%10,7	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥90 mg/dL ve ≤130 mg/dL ila >130 mg/dL)	Olanzapin	37	%59,5	31	%64,5
		Plasebo	17	%35,3	NA[a]	NA[a]
Açlık Total Kolesterol	≥40 mg/dL artış	Olanzapin	138	%14,5	122	%14,8
		Plasebo	66	%4,5	NA[a]	NA[a]
	Normal ila Yüksek (<170 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	Olanzapin	87	%6,9	78	%7,7
		Plasebo	43	%2,3	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥170 mg/dL ve <200 mg/dL ila ≥200 mg/dL)	Olanzapin	36	%38,9	33	%57,6
		Plasebo	13	%7,7	NA[a]	NA[a]
Açlık LDL Kolesterol	≥30 mg/dL artış	Olanzapin	137	%17,5	121	%22,3
		Plasebo	63	%11,1	NA[a]	NA[a]
	Normal ila Yüksek (<110 mg/dL ila ≥130 mg/dL)	Olanzapin	98	%5,1	92	%10,9
		Plasebo	44	%4,5	NA[a]	NA[a]
	Sınırda ila Yüksek (≥110 mg/dL ve <130 mg/dL ila ≥130 mg/dL)	Olanzapin	29	%48,3	21	%47,6
		Plasebo	9	%0	NA[a]	NA[a]

[a] Geçerli değildir.

Kilo Artışı
REXAPİN PRO'ya başlamadan önce kilo almanın potansiyel sonuçları göz önüne alınmalıdır. REXAPİN PRO alan hastalara düzenli kilo takibi yapılmalıdır.

Yetişkinler — 2'si plasebo kontrollü 7 kontrollü klinik çalışmanın analizinde, olanzapin ve

fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastalardaki ortalama kilo artışı, plasebo verilen hastalardan daha fazladır [-0,3 kg'a karşı 4 kg]. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastaların %22'si, maruziyet süresi ortalama 6 hafta olmak üzere, başlangıçtaki kilolarının en az %7'si oranında kilo almıştır. Bu oran, plasebo verilen hastalarda gözlemlenenden (%1,8) daha yüksektir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastaların yaklaşık %3'ü, maruziyet süresi ortalama 8 hafta olmak üzere, başlangıçtaki kilolarının en az %15'i oranında kilo almıştır. Bu oran, plasebo verilen hastalarda gözlemlenenden (%0) daha yüksektir. Klinik olarak anlamlı kilo artışı, tüm başlangıç Vücut Kütle Endeksi (VKİ) kategorilerinde gözlemlenmiştir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastaların %2,5'inde ve plasebo verilen hastaların %0'ında kilo alma nedeniyle tedavi kesilmiştir.
Kombinasyon halinde olanzapin ve fluoksetin ile yapılan uzun süreli (en az 48 hafta) çalışmalarda, ortalama kilo artışı 6,7 kg'dır (orta değer maruziyet süresi 448 gün, N=431). Uzun süreli maruziyet sonucunda başlangıçtaki kilolarının en %7'si, %15'i veya %25'i oranında kilo alan hastaların yüzdesi, sırasıyla %66, %33 ve %10'dur. En az 48 haftalık maruziyetten sonra, kombinasyon halinde olanzapin ve fluoksetin tedavisi gören hastaların %1,2'si, kilo alma nedeniyle tedaviyi kesmiştir.
Tablo 11, Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile 47 haftaya kadar tedavi edilen hastalarda yapılan tek bir uzun vadeli relaps önleme çalışmasındaki kilo alımının dağılımını göstermektedir.

Tablo 11: Yetişkinlerde Tek Relaps Önleme Çalışmasında Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu Kullanımıyla Kilo Alımı

Kazanılan Miktar kg (lb)	**8 Haftaya Kadar (N=881) (%)**	**20 Haftaya Kadar (N=651) (%)**	**47 Haftaya Kadar (N=220) (%)**
≤0	19,8	14,9	19,1
0 ila ≤5 (0-11 lb)	64,1	47,2	37,7
>5 ila ≤10 (11-22 lb)	15,1	30,3	27,7
>10 ila ≤15 (22-33 lb)	0,9	5,8	10,0
>15 ila ≤20 (33-44 lb)	0,1	1,2	3,2
>20 ila ≤25 (44-55 lb)	0,0	0,6	1,4
>25 ila ≤30 (55-66 lb)	0,0	0,0	0,5
>30 (>66 lb)	0,0	0,0	0,5

Uzun süreli (en az 48 hafta) olanzapin çalışmalarında, ortalama kilo artışı 5,6 kg (12,3 lb)'dır (orta değer maruziyet süresi 573 gün, N=2021). Uzun süreli maruziyet sonucunda başlangıçtaki kilolarının en %7'si, %15'i veya %25'i oranında kilo alan hastaların yüzdesi, sırasıyla %64, %32 ve %12'dir. En az 48 haftalık maruziyetten sonra, olanzapin tedavisi gören hastaların %0,4'ü, kilo alma nedeniyle tedaviyi kesmiştir.

Tablo 12'de 86 klinik çalışmadan elde edilen olanzapin ile yetişkinlerde kilo alımına ilişkin veriler yer almaktadır. Her sütundaki veriler, belirtilen sürelerde tedavi sürecini tamamlayan hastalara ait verileri temsil etmektedir.

Tablo 12: Yetişkinlerde Olanzapin Kullanımıyla Kilo Alımı

Kazanılan Miktar kg (lb)	6 Hafta (N=7465) (%)	6 Ay (N=4162) (%)	12 Ay (N=1345) (%)	24 Ay (N=474) (%)	36 Ay (N=147) (%)
≤0	26,2	24,3	20,8	23,2	17,0
0 ila ≤5 (0-11 lb)	57,0	36,0	26,0	23,4	25,2
>5 ila ≤10 (11-22 lb)	14,9	24,6	24,2	24,1	18,4
>10 ila ≤15 (22-33 lb)	1,8	10,9	14,9	11,4	17,0
>15 ila ≤20 (33-44 lb)	0,1	3,1	8,6	9,3	11,6
>20 ila ≤25 (44-55 lb)	0	0,9	3,3	5,1	4,1
>25 ila ≤30 (55-66 lb)	0	0,2	1,4	2,3	4,8
>30 (>66 lb)	0	0,1	0,8	1,2	2

Kilo alımı açısından doz grubu farklılıkları gözlenmiştir. Şizofreni veya şizoaffektif bozukluğu olan yetişkin hastalarda günde 10 (N=199), 20 (N=200) ve 40 (N=200) mg/gün oral olanzapini karşılaştıran tek bir 8 haftalık randomize, çift kör, sabit doz çalışmasında, başlangıçtan bitiş noktasına kadar kilo artışı ortalaması (günde 10 mg: 1,9 kilo; 20 mg/gün: 2,3 kg; 40 mg/gün: 10 ile 40 mg/gün dozları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir.

Çocuklar ve Ergenler — 10 ila 17 yaş arası hastalarda bipolar I depresyon tedavisi için olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu araştıran 8 haftalık, randomize, plasebo kontrollü tek bir klinik denemede, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu plaseboya kıyasla daha fazla ortalama kilo değişikliği ile ilişkilendirilmiştir (sırasıyla +4,4 kg vs +0,5 kg). 8 haftalık maruziyette başlangıç vücut ağırlığının en az %7'sini, %15'ini veya %25'ini kazanan çocuk ve ergenlerin yüzdeleri sırasıyla %52, %14 ve %1 olmuştur. Çocuk ve ergen hastalarda klinik olarak anlamlı kilo artışı olan hastaların oranı, yetişkinlerdeki kısa dönem verilerine kıyasla daha fazla olmuştur. Kilo alımı nedeniyle tedaviyi bırakma oranı olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %2,9'unda, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %0'ında meydana gelmiştir. Tablo 13'te pediatrik olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu çalışmasında gözlenen kilo artışı gösterilmektedir.

Tablo 13: Bipolar Depresyonda Tek Bir Pediatrik Çalışmada Olanzapin ve Fluoksetin Kombinasyonu Kullanımıyla Kilo Alımı Görülmüştür

Kazanılan Miktar kg (lb)	8 Haftaya Kadar (N=170) (%)
≤0	7,1
0 ila ≤5 (0-11 lb)	54,7
>5 ila ≤10 (11-22 lb)	31,2
>10 ila ≤15 (22-33 lb)	7,1
>15 ila ≤20 (33-44 lb)	0
>20 ila ≤25 (44-55 lb)	0
>25 ila ≤30 (55-66 lb)	0
>30 (>66 lb)	0

Adolesanlarda Olanzapin Monoterapisi —Adolesanlardaki ortalama kilo artışı, erişkinlerde görülenden daha fazladır. 4 plasebo kontrollü denemede, olanzapin tedavisi gören hastaların %1'i, plasebo verilen hastaların ise %0'ı kilo alma nedeniyle tedaviyi kesmiştir.

Tablo 14: 4 Plasebo Kontrollü Denemede Ergenlerde Olanzapin Kullanımıyla Kilo Alımı

	Olanzapin ile tedavi edilen hastalar	**Plasebo ile tedavi edilen hastalar**
Başlangıç seviyesinden itibaren vücut ağırlığındaki ortalama değişim (ortanca maruziyet = 3 hafta)	4,6 kg (10,1 lb)	0,3 kg (0,7 lb)
Başlangıç vücut ağırlığının en az %7'sini kazanan hastaların yüzdesi	%40,6 (ortanca maruziyet %7 = 4 hafta)	%9,8 (ortanca maruziyet %7 = 8 hafta)
Başlangıç vücut ağırlığının en az %15'ini kazanan hastaların yüzdesi	%7,1 (ortanca maruziyet %15 = 19 hafta)	%2,7 (ortanca maruziyet %15 = 8 hafta)

Uzun süreli (en az 24 hafta) olanzapin çalışmalarında, ortalama kilo artışı 11,2 kg'dır (orta değer maruziyet süresi 201 gün, N=179). Uzun süreli maruziyet sonucunda başlangıçtaki kilolarının en az %7'si, %15'i veya %25'i oranında kilo alan adolesanların oranı, sırasıyla %89, %55 ve %29'dur. Adolesan hastaları arasında, başlangıç VKİ kategorisine göre ortalama kilo artışı, normal kilolu (N=106), kilolu (N=26) ve obezler (N=17) için sırasıyla 11,5 kg, 12,1 kg ve 12,7 kg'dır. En az 24 haftalık maruziyetten sonra, olanzapin tedavisi gören hastaların %2,2'si, kilo artışı nedeniyle tedaviyi kesmiştir.
Tablo 15'te 6 klinik çalışmadan elde edilen olanzapin ile ergenlik dönemindeki kilo alımına ilişkin veriler gösterilmektedir. Her sütundaki veriler, belirtilen sürelerde tedavi sürecini tamamlayan hastalara ait verileri temsil etmektedir. Olanzapin tedavisinin 6. ayından sonra ergenlerde kilo alımına ilişkin çok az klinik deneme verisi mevcuttur.

Tablo 15: Ergenlerde Olanzapin Kullanımıyla Kilo Alımı

Kazanılan Miktar kg (lb)	**6 Hafta (N=243) (%)**	**6 Ay (N=191) (%)**
≤0	2,9	2,1
0 ila ≤5 (0-11 lb)	47,3	24,6
>5 ila ≤10 (11-22 lb)	42,4	26,7
>10 ila ≤15 (22-33 lb)	5,8	22,0
>15 ila ≤20 (33-44 lb)	0,8	12,6
>20 ila ≤25 (44-55 lb)	0,8	9,4
>25 ila ≤30 (55-66 lb)	0	2,1
>30 ila ≤35 (66-77 lb)	0	0
>35 ila ≤40 (77-88 lb)	0	0
>40 (>88 lb)	0	0,5

Serotonin Sendromu

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu da dahil olmak üzere seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan serotonin sendromunu tetikleyebilir. Diğer serotonerjik ilaçların (triptanlar, trisiklik antidepresanlar, fentanil, lityum, tramadol, meperidin, metadon, triptofan, buspiron, amfetaminler ve sarı kantaron dahil) ve MAOI'ler gibi serotonin metabolizmasını bozan ilaçların birlikte kullanımıyla risk artar (bkz. Bölüm 4.3. ve 4.5.). Bu ilaçlar tek başına kullanıldığında da serotonin sendromu ortaya çıkabilir. Serotonin sendromu semptomları arasında, ruhsal durum değişmeleri (örn., ajitasyon, halüsinasyon, koma), otonomik instabilite (örn., taşikardi, labil kan basıncı, baş dönmesi, terleme, kızarma, hipertermi), nöromüsküler anormallikler (örn., tremor, rijidite, miyoklonus, hiperrefleksi, inkoordinasyon), nöbetler ve/veya gastrointestinal semptomlar (örn., bulantı, kusma, ishal) sayılabilir.
REXAPİN PRO'nun MAOI'lerle birlikte kullanımı kontrendikedir. Ayrıca, linezolid veya

intravenöz metilen mavisi gibi MAOI'lerle tedavi edilen bir hastada REXAPİN PRO'ya başlanmamalıdır. Metilen mavisinin başka yollarla (oral kapsüller veya lokal doku enjeksiyonu gibi) uygulanmasını içeren hiçbir rapor bulunmamaktadır. REXAPİN PRO kullanan bir hastada linezolid veya intravenöz metilen mavisi gibi bir MAOI ile tedaviye başlanması gerekiyorsa, MAOI ile tedaviye başlamadan önce olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu kesiniz (bkz. Bölüm 4.3. ve 4.5.).
REXAPİN PRO kullanan tüm hastalar serotonin sendromunun ortaya çıkması açısından izlenmelidir. Yukarıdaki semptomlar ortaya çıkarsa REXAPİN PRO ve eş zamanlı serotoninerjik ajanlarla tedaviyi derhal kesin ve destekleyici semptomatik tedaviye başlayın. REXAPİN PRO'nun diğer serotoninerjik ilaçlarla eş zamanlı kullanımı klinik olarak gerekliyse, hastalara serotonin sendromu riskinin arttığı bildirilmeli ve semptomlar izlenmelidir.

Kapalı Açılı Glokom
REXAPİN PRO dahil olmak üzere birçok antidepresan ilacın kullanımından sonra oluşan pupilla genişlemesi, açık iridektomisi olmayan anatomik olarak dar açılı bir hastada açı kapanması atağını tetikleyebilir.

Alerjik Reaksiyonlar ve Döküntü
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu pazarlama öncesi kontrollü klinik çalışmalarında, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastalarda genel döküntü ve alerjik reaksiyon görülme sıklığı [%46 (26/571)] plasebo ile görülene benzerdir [%5,2 (25/477)]. Döküntü ve/veya ürtiker vakalarının çoğu hafif şiddettedir; ancak 3 hasta tedaviyi kesmiştir (1'i orta şiddette döküntüler nedeniyle ve 2'si alerjik reaksiyonlar nedeniyle; alerjik reaksiyon yaşayanlardan 1'inde yüz ödemi meydana gelmiştir).
Fluoksetinle yapılan klinik çalışmalarda, fluoksetin tedavisi gören 10,782 hastanın %7'sinde, değişik tiplerde döküntü ve/veya ürtiker gelişmiştir. Pazarlama öncesi klinik çalışmalarda bildirilen döküntü ve/veya ürtiker vakaları arasında, hemen hemen üçte biri döküntü ve/veya döküntü ile ilişkilendirilen sistemik bulgu veya semptomlar nedeniyle tedaviden çekilmiştir.
Döküntü ile ilişkili olarak bildirilen klinik bulgular arasında, ateş, lökositoz, artraljiler, ödem, karpal tünel sendromu, solunum güçlüğü, lenfadenopati, proteinüri ve hafif transminaz yükselmesi bulunmaktadır. Pek çok hasta, fluoksetinin kesilmesi ve/veya antihistaminikler ya da steroidlerle ek tedavi ile hızla iyileşme göstermiş, bu reaksiyonları yaşayan tüm hastaların tamamen iyileştikleri bildirilmiştir.
Fluoksetin ile yapılan pazarlama öncesi klinik çalışmalarda, 2 hastada ciddi kutanöz sistemik hastalık geliştiği bilinmektedir. Her iki hastaya da net bir tanı konulmamıştır, ancak 1'inde lökositoklastik vaskülit ve diğerinde vaskülit veya eritema multiforme olduğu sanılan ciddi bir deskuamatif sendrom olduğu düşünülmektedir. Diğer hastalarda, serum hastalığını akla getiren sistemik sendromlar görülmüştür.
Fluoksetin kullanıldığından beri, döküntü görülen hastalarda muhtemelen vaskülit ile ilişkili sistemik reaksiyonlar gelişmiştir. Bu reaksiyonlar nadir olmasına rağmen, akciğer, böbrek veya karaciğeri içerecek şekilde ciddi olabilir. Bu sistemik reaksiyonlar ile ilişkilendirilen ölüm vakaları bildirilmiştir.
Tek başlarına veya kombinasyon halinde bronkospazm, anjiyoödem ve ürtikeri içeren anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir.

Değişen histopatoloji ve/veya fibrozun inflamatuvar prosesleri dahil pulmoner reaksiyonlar nadiren bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, sadece önce gelen semptom olarak dispne ile meydana gelmiştir.
Bu sistemik reaksiyonların ve döküntülerin altında yatan ortak bir neden olup olmadığı veya bunların farklı etiyolojilerden veya patojenik proseslerden kaynaklanıp kaynaklanmadıkları bilinmemektedir. Ayrıca, bu reaksiyonlara ilişkin spesifik bir altta yatan immünolojik temel

tanımlanmamıştır. Döküntü veya alternatif bir etiyolojinin tanımlanamadığı diğer olası alerjik fenomenlerin meydana gelmesi durumunda REXAPİN PRO kesilmelidir.

Mani/Hipomani Aktivasyonu
Majör depresyon epizodu, Bipolar Bozukluğun ilk göstergesi olabilir. Genellikle (kontrollü araştırmalarda tayin edilememişse de), bu epizodu tek başına bir antidepresan ile tedavi etmenin Bipolar Bozukluk riskiyle karşı karşıya olan hastalarda manik epizodun tetiklenme olasılığını artırabileceğine inanılmaktadır. Klinik kötüleşme ve intihar riskine ilişkin tanımlanan semptomlardan birinin böyle bir dönüşümü ifade edip etmediği bilinmemektedir. Ne var ki, bir antidepresan ile tedavi başlatılmadan önce, depresif semptomları olan hastalar Bipolar Bozukluk riski taşıyıp taşımadıklarını tayin etmek için yeterli derecede taranmalıdır; bu tarama ailede intihar, Bipolar Bozukluk ve depresyon geçmişi dahil, detaylı psikiyatrik geçmişi içermelidir. REXAPİN PRO'nun Bipolar I Bozukluk ile ilişkili depresyon epizotlarının akut tedavisi için onaylandığına dikkat edilmelidir.
3 kontrollü bipolar depresyon çalışmasında (2'si yetişkinlerde ve 1'i çocuk ve ergenlerde [10 ila 17 yaş]), manik reaksiyonların (manik reaksiyon veya manik depresif reaksiyon) görülme sıklığı bakımından olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastalar ile plasebo verilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı hiçbir fark görülmemiştir. Bir yetişkin çalışmasında, manik reaksiyonların görülme sıklığı olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda (%7 [3/43]) plasebo ile tedavi edilen hastalarda (%3 [5/184]) olmuştur. Diğer yetişkin çalışmasında, manik reaksiyonların görülme sıklığı olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda (%2 [1/43]) iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda (%8 [15/193]) olmuştur. 10 ila 17 yaş arası hastalarda bipolar I depresyon tedavisi için olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu araştıran 8 haftalık, randomize, plasebo kontrollü tek bir klinik çalışmada, manik reaksiyonların görülme sıklığı olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda (%1 [2/170]) iken plasebo ile tedavi edilen hastalarda (%0 [0/84]) olmuştur. Bipolar I Bozukluğun döngüsel yapısı nedeniyle, hastalar olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi sırasında mani/hipomani semptomlarının gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Tardif Diskinezi
Antipsikotik ilaçlar ile tedavi gören hastalarda potansiyel olarak geri döndürülemez, istemsiz, diskinetik hareket sendromu gelişebilir. Sendrom, yaşlılar, özellikle yaşlı kadınlar arasında, en yaygın şekilde görülmesine rağmen, antipsikotik tedavinin başında, hangi hastalarda sendrom gelişme ihtimali olduğunu tahmin etmeye yönelik yaygınlık tahminlerine güvenmek imkansızdır. Antipsikotik ilaçların tardif kineziye yol açma potansiyelleri bakımından değişiklik gösterip göstermediği bilinmemektedir.
Tedavi süresi ve hastaya verilen antipsikotik ilaçların toplam kümülatif dozu arttıkça, tardif diskinezi gelişme riskinin ve tardif diskinezinin geri döndürülemez hale gelme olasılığının da artacağına inanılmaktadır. Ancak sendrom, daha az yaygın olarak olsa bile, düşük dozlarda nispeten kısa tedavi periyotlarından sonra gelişebilir, hatta tedavi kesildikten sonra bile meydana gelebilir. Antipsikotik tedavi geri çekilirse, tardif diskinezi kısmen veya tamamen düzelebilir. Ancak, antipsikotik tedavi tek başına sendrom bulgularını ve semptomlarını bastırabilir (veya kısmen bastırabilir) ve böylece altta yatan prosesi maskeleyebilir. Semptomatik bastırmanın sendromun uzun süreli sürecine yaptığı etki bilinmemektedir.
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastalarda diskinetik hareket görülme sıklığı azdır. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaları içeren klinik çalışmalarda olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kontrollü veritabanında Anormal İstemsiz Hareket Ölçeği'ndeki (AIMS) ortalama puan başlangıç değerine göre azalmıştır. Bununla birlikte olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, tardif diskinezi riskini en aza indirecek şekilde reçete edilmelidir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu alan bir hastada tardif diskinezi bulgu ve semptomları meydana gelirse, ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Ancak, bazı hastaların durumu sendromun

varlığına rağmen REXAPİN PRO ile tedavi gerektirebilir. Sürekli tedavi ihtiyacı periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Ortostatik Hipotansiyon

REXAPİN PRO, özellikle ilk doz titrasyon periyodu sırasında sersemlik hissi, taşikardi, bradikardi ve bazı hastalarda senkop ile ilişkilendirilen ortostatik hipotansiyonu indükleyebilir.

Tüm endikasyonlara yönelik olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kontrollü klinik araştırmalarda, ortostatik sistolik kan basıncında maruziyete göre ayarlanmış en az 30 mm Hg'lik azalma oranları bakımından olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastalar ile olanzapin, fluoksetin- veya plasebo- verilen hastalar arasında anlamlı farklar görülmemiştir. Ortostatik sistolik kan basıncında 30 mm Hg'lik azalma, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, olanzapin, fluoksetin ve plasebo gruplarının sırasıyla %4'ünde (28/705), %2,3'ünde (19/831), %4,5'inde (18/399) ve %1,8'inde (8/442) meydana gelmiştir.

Bu çalışma gruplarında, senkop bağlantılı advers reaksiyonların görülme sıklığı (yani, senkop ve/veya bilinç kaybı) olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastalarda %0,4 (3/771), plasebo verilen hastalarda ise %0,2'dir (1/477).

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun klinik farmakoloji çalışmasında, 3 sağlıklı denek, 12 mg/50 mg'lık tek doz olanzapin ve fluoksetin kombinasyonundan 2 ila 9 saat sonra ortaya çıkan şiddetli, ancak kendiliğinden sınırlı hipotansiyon ve bradikardi yaşadıktan sonra çalışmadan çıkarılmıştır. Hipotansiyon ve bradikardi kombinasyonundan oluşan reaksiyonlar (ve ayrıca sinüs duraklamasıyla birlikte) olanzapinin çeşitli formülasyonlarıyla tedavi edilen en az 3 sağlıklı kişide (1 oral, 2 intramüsküler) gözlemlenmiştir. Kontrollü klinik çalışmalarda, ortostatik nabızda ≥20 vuru/dakika azalma ile birlikte ortostatik sistolik kan basıncında ≥20 mm Hg azalma olan hastaların görülme sıklığı olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu grubunda %0,3 (2/706), plasebo grubunda %0,2 (1/445), olanzapin grubunda %0,7 (6/837) ve fluoksetin grubunda %0 (0/404) olmuştur.

REXAPİN PRO, kardiyovasküler hastalığı (geçmişte miyokardiyal enfarktüs veya iskemi, kalp yetmezliği veya ileti anormallikleri hikayesi), serebrovasküler hastalığı veya hastaları hipotansiyona yatkın hale getirecek durumları (dehidrasyon, hipovolemi ve antihipertansif ilaçlarla tedavi) olduğu bilinen hastalarda çok dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Düşme

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, uyku hali, duruş bozukluğu, motor ve duyusal dengesizliğe yol açabilir; bu durum düşmelere ve buna bağlı olarak kırıklara veya diğer yaralanmalara neden olabilir. Bu etkileri şiddetlendirebilecek hastalıkları, durumları olan veya ilaçları alan hastalar için, antipsikotik tedaviye başlarken ve uzun süreli antipsikotik tedavi gören hastalar için tekrarlayan düşme riski değerlendirmelerini tamamlayın.

Lökopeni, Nötropeni ve Agranülositoz

Sınıf Etkisi — Klinik çalışmada ve/veya pazarlama sonrası deneyiminde, geçici olarak olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu dahil olmak üzere antipsikotik ajanlarla ilişkilendirilen lökopeni/nötropeni olayları bildirilmiştir. Agranülositoz da rapor edilmiştir.

Lökopeni/nötropeniye ilişkin olası risk faktörleri arasında, önceden var olan düşük lökosit sayımı ve ilaç indüklü lökopeni/nötropeni geçmişi bulunmaktadır. Klinik olarak anlamlı düşük lökosit sayımı veya ilaç indüklü lökopeni/nötropeni geçmişi olan hastalar, tedavinin ilk birkaç ayında tam kan sayımlarını düzenli olarak takip ettirmelidir ve diğer nedensel faktörler bulunmadığında, klinik olarak anlamlı düşüşe dair ilk bulguda REXAPİN PRO'nun kesilmesi düşünülmelidir.

Klinik olarak anlamlı nötropenili hastalar, ateşe veya diğer enfeksiyon semptomları ve bulgularına karşı dikkatle izlenmeli ve bu tip semptom ve bulgular meydana gelirse derhal tedavi edilmelidir. Ciddi nötropenili hastalarda (mutlak nötrofil sayımı <1000/mm^3) REXAPİN PRO kesilmeli ve bu hastalar iyileşene kadar lökosit sayıları izlenmelidir.

Disfaji
Özofagus motilite bozuklukları ve aspirasyon, antipsikotik ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Aspirasyon pnömonisi, özellikle ilerlemiş Alzheimer hastalığı olan yaşlı hastalarda yaygın bir morbidite ve mortalite sebebidir. REXAPİN PRO, Alzheimer hastalarının tedavisi için onaylanmamıştır.

Nöbetler
Nöbetler, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastaların %0,2'sinde (4/2547) açık klinik çalışmalar sırasında meydana gelmiştir. Kontrollü olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu çalışmalarında hiçbir nöbet meydana gelmemiştir. Nöbetler, hem olanzapin hem de fluoksetin monoterapisi ile de bildirilmiştir. REXAPİN PRO, nöbet geçmişi olan veya sözgelimi Alzheimer demansı gibi potansiyel olarak nöbet eşiğini düşüren durumları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. REXAPİN PRO, Alzheimer hastalarının tedavisi için onaylanmamıştır. Nöbet eşiğini düşüren durumlar, 65 yaş ve üzeri popülasyonda daha yaygın olabilir.

Anormal Kanama
Fluoksetin dahil SSRI'ler ve SNRI'ler, kanama reaksiyonları riskini artırabilir. Aspirinin, steroidal olmayan anti-inflamatuvar ilaçların, varfarinin ve diğer anti-koagülanların birlikte kullanımı bu riske katkı yapar. Vaka sunumları ve epidemiyolojik çalışmalar (vaka-kontrol ve kohort tasarımı), serotonin geri alımını engelleyen ilaçların kullanımı ile gastrointestinal kanama oluşumu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yayınlanmış gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, özellikle doğumdan önceki ay SSRI'lara maruz kalma, doğum sonrası kanama riskinde 2 kattan daha az bir artış ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5.). SNRI'lerinde ve SSRI'lerin kullanımı ile ilişkili kanama reaksiyonları, ekimoz, hematom, epistaksis, peteşi ve yaşamı tehdit eden kanamalar gözlenebilir.
Hastalar REXAPİN PRO'nun NSAII'ler, aspirin ve koagülasyonu etkileyen diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı ile ilişkilendirilen kanama riskine karşı uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.).

Hiponatremi
Hiponatremi, fluoksetin ve olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu dahil SNRI'ler ve SSRI'ler ile tedavi sırasında bildirilmiştir. Pek çok vakada, bu hiponatremi uygun olmayan antidiüretik hormon salgılama sendromunun sonucu gibi görünmektedir. Serum sodyumun 110 mmol/L'nin altında olduğu durumlar bildirilmiştir ve olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kesildiğinde geri döndürülebilir olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.5.). Yaşlı hastalarda SNRI'ler ve SSRI'ler ile hiponatremi gelişme riski daha yüksek olabilir. Ayrıca, diüretik ilaçlar alan veya almadığı takdirde sıvı kaybına uğrayan hastalar daha büyük riskle karşı karşıya kalabilir Semptomatik hiponatremisi olan hastalarda REXAPİN PRO'nun kesilmesi düşünülmeli ve uygun medikal müdahalede bulunulmalıdır.
Hiponatremi bulgu ve semptomları arasında baş ağrısı, konsantre olmada güçlük, hafıza bozuklukları, kafa karışıklığı, güçsüzlük ve düşmeye yol açabilecek denge kaybı bulunur. Daha şiddetli ve/veya akut vakalar, halüsinasyon, senkop, nöbet, koma, solunum durması ve ölüm ile ilişkilendirilmiştir.

Bilişsel ve Motor Bozukluk Potansiyeli
REXAPİN PRO'nun karar verme, düşünme ve motor yetilerini bozma potansiyeli bulunmaktadır. Hastalar, REXAPİN PRO tedavisinin onları advers olarak etkilemediğinden kesinlikle emin olana kadar, araç dahil tehlikeli makineleri kullanmaya karşı uyarılmalıdır.
Yetişkinler —Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi sonucunda sedasyon ile bağlantılı advers reaksiyonların olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören hastalarda %26,6'lık, plasebo verilen hastalarda ise %10,9'luk görülme sıklığıyla meydana geldiği yaygın olarak bildirilmiştir. Sedasyon ile bağlantılı advers reaksiyonlar (sedasyon, uyku hali, hipersomni ve letarji), kontrollü klinik çalışmalardaki hastaların %2'sinin (15/771) tedaviden çekilmesine yol

açmıştır.

Çocuklar ve Ergenler - 10 ila 17 yaş arası hastalarda bipolar I depresyon tedavisi için olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu araştıran 8 haftalık, randomize, plasebo kontrollü tek bir klinik çalışmada, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %2,4'e kıyasla olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda %23,5'lik bir insidansta meydana gelen olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi ile somnolans ile ilişkili advers olaylar yaygın olarak bildirilmiştir. Somnolans ile ilişkili istenmeyen olaylar hastaların %1,2'sinde (2/170) tedavinin kesilmesine yol açmıştır.

Vücut Sıcaklığı Düzensizliği

Vücudun temel vücut sıcaklığını azaltma yeteneğinin bozulması, antipsikotik ilaçlar ile ilişkilendirilmiştir. Temel vücut sıcaklığındaki yükselmeye katkı yapabilecek durumlar (örn., çok efor sarf ederek egzersiz, aşırı sıcağa maruziyet, antikolinerjik aktivite ile eş zamanlı ilaç alma veya dehidrasyona maruz kalma) yaşayacak hastalara REXAPİN PRO reçete edilirken dikkatli olunması önerilir.

QT uzaması

Fluoksetin ile tedavi edilen hastalarda QT aralığının uzaması ve Torsades de Pointes dahil olmak üzere ventriküler aritmi vakaları pazarlama sonrasında bildirilmiştir. REXAPİN PRO, konjenital uzun QT sendromu; daha önce QT uzaması öyküsü; ailede uzun QT sendromu veya ani kardiyak ölüm öyküsü; QT uzaması ve ventriküler aritmiye yatkınlık yaratan diğer durumları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu tür durumlar arasında QT aralığını uzatan ilaçların birlikte kullanımı; hipokalemi veya hipomagnezemi; yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kompanse edilmemiş kalp yetmezliği, bradiaritmiler ve diğer önemli aritmiler; ve fluoksetin maruziyetinin artmasına zemin hazırlayan durumlar (aşırı doz, karaciğer bozukluğu, CYP2D6 inhibitörlerinin kullanımı, CYP2D6 zayıf metabolize edici durumu veya proteine yüksek oranda bağlı diğer ilaçların kullanımı) yer almaktadır. Fluoksetin öncelikle CYP2D6 tarafından metabolize edilir (bkz. Bölüm 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. ve 5.).

Pimozid ve tiyoridazin, REXAPİN PRO ile birlikte kullanılmamalıdır. QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Bunlar arasında spesifik antipsikotikler (örn. ziprasidon, iloperidon, klorpromazin, mezoridazin, droperidol); spesifik antibiyotikler (örn. eritromisin, gatifloksasin, moksifloksasin, sparfloksasin); Sınıf IA antiaritmik ilaçlar (örn, kinidin, prokainamid); Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol); ve diğerleri (örn. pentamidin, levometadil asetat, metadon, halofantrin, meflokin, dolasetron mesilat, probukol veya takrolimus) yer alır (bkz. Bölüm 4.5. ve 5.).

QT uzaması ve ventriküler aritmiler için risk faktörleri olan hastalarda REXAPİN PRO tedavisine başlanıyorsa, EKG değerlendirmesi ve periyodik EKG takibi düşünülmelidir. Hastalarda ventriküler aritmi ile uyumlu belirti veya semptomlar gelişirse REXAPİN PRO'yu kesmeyi ve kardiyak değerlendirme yaptırmayı düşünün.

10 ila 17 yaş arası hastalarda bipolar I depresyon tedavisi için olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu araştıran 8 haftalık, randomize, plasebo kontrollü tek bir klinik çalışmada, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda QTc aralığında plasebo alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmuştur: olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda başlangıçtan bitiş noktasına kadar QTcF'deki (Fridericia düzeltme faktörü) ortalama değişiklik 8,2 msn olmuştur (%95 CI 6,2, 10,2). Hiçbir hastada QTc artışı ≥60 ms veya QTc artışı ≥480 ms gelişmemiştir. Klinikçiler, QT uzaması açısından özellikle risk altında olduğu bilinen çocuklarda veya ergenlerde REXAPİN PRO'yu dikkatli kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8.).

Antikolinerjik (antimuskarinik) Etkiler

Aşağıdaki önlemler, REXAPİN PRO ve her bir bileşeni için geçerli olabilir.

Olanzapin in vitro muskarinik reseptör afinitesi göstermektedir. Pazarlama öncesi klinik çalışmalarda olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kabızlık, ağız kuruluğu ve taşikardi ile ilişkilendirilmiştir; bunların hepsi muhtemelen kolinerjik antagonizma ile ilişkili istenmeyen etkilerdir. Bu tür advers reaksiyonlar genellikle çalışmanın sonlandırılmasına neden olmamıştır; REXAPİN PRO, mevcut tanısı veya daha önce üriner retansiyon, klinik olarak anlamlı prostat hipertrofisi, kabızlık, paralitik ileus öyküsü veya ilgili durumları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hiperprolaktinemi

Dopamin D_2 reseptörlerini antagonize eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, REXAPİN PRO da prolaktin seviyelerini yükseltir ve bu yükselme uygulama boyunca sürer. Hiperprolaktinemi, hipotalamik GnRH'yi bastırabilir, bunun sonucunda, pituiter gonadotropin salgılamasında azalma meydana gelir. Bu durum hem kadın hem de erkek hastalarda gonadal steroidogenezi bozarak yeniden üreme fonksiyonunu inhibe edebilir. Prolaktin yükseltici bileşikleri alan hastalarda galaktore, amenore, jinekomasti ve erektil disfonksiyon bildirilmiştir. Uzun süren hiperprolaktinemi, hipogonadizm ile ilişkilendirildiğinde, hem kadın hem erkek deneklerin kemik yoğunluğunda azalmaya yol açabilir.

Doku kültürü deneyleri, insan meme kanserlerinin yaklaşık üçte birinin *in vitro* prolaktin bağımlı olduğunu göstermektedir; bu, bu ilaçların reçetelenmesi önceden teşhis edilmiş meme kanseri olan bir hasta için düşünülüyorsa, potansiyel önemi olan bir faktördür. Prolaktin salımını artıran bileşiklerde yaygın olduğu gibi, fareler ve sıçanlar ile yürütülen olanzapin karsinojenisite çalışmalarında, meme bezi neoplazisinde bir artış gözlemlenmiştir. Yayımlanmış epidemiyolojik çalışmalar, hiperprolaktinemi ile meme kanseri arasındaki olası ilişkiyi araştırırken tutarsız sonuçlar göstermiştir.

Yetişkinler —Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda (12 haftaya kadar), prolaktin konsantrasyonlarındaki normalden yükseğe doğru değişmeler, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören erişkinlerin %28'inde, plasebo verilen hastaların ise %5'inde gözlemlenmiştir. Yükselmeler olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu uygulaması boyunca devam etmiştir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi gören 2929 erişkini içeren klinik çalışmalara ait toplanmış analizde, potansiyel olarak ilişkili klinik göstergeler, menstrüel bağlantılı olayları[1] (kadınların %1'i [20/1946]), cinsel işlev ile bağlantılı olayları[2] (kadınların ve erkeklerin %7'si [192/2929]) ve meme ile ilgili olayları[3] (kadınların %0,8'i [16/1946], erkeklerin %0,2'si [2/983]) içermektedir.

Çocuklar ve Ergenler - 10 ila 17 yaş arası hastalarda bipolar I depresyon tedavisi için olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu araştıran 8 haftalık, randomize, plasebo kontrollü tek bir klinik çalışmada olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, plaseboya kıyasla prolaktin seviyelerinde başlangıçtan itibaren istatistiksel olarak anlamlı daha büyük bir ortalama değişiklik ile ilişkilendirilmiştir (sırasıyla 8,7 mcg/L'ye karşı 0,7 mcg/L). Prolaktin konsantrasyonları hem olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu hem de plasebo gruplarında çok yaygın olarak (>%10) normalin üzerinde yükselmiş olsa da, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların iki katından fazlasında bu yükselmeler görülmüştür. Beş hastada prolaktin yüksekliği ile ilişkili olabilecek bir yan etki görülmüştür; bu yan etkiler arasında dismenore, galaktore ve yumurtlama bozukluğu yer almıştır.

Çocuklarda ve ergenlerde prolaktin düzeyindeki değişimin büyüklüğü ve sıklığı, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen erişkin hastalarda gözlenenden daha büyüktür; ancak olanzapin monoterapisi ile tedavi edilen ergenlerde gözlenene benzer olmuştur.

Olanzapin Monoterapisi

Olanzapin ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda (12 haftaya kadar), prolaktin konsantrasyonlarındaki normalden yükseğe doğru değişmeler, olanzapin tedavisi gören erişkinlerin %30'unda, plasebo verilen hastaların ise %10,5'inde gözlemlenmiştir. Olanzapin tedavisi gören 8136 erişkini içeren klinik çalışmalara ait toplanmış analizde, potansiyel olarak ilişkili klinik göstergeler, menstrüel bağlantılı olayları[1] (kadınların %2'si [49/3240]), cinsel işlev ile bağlantılı olayları[2] (kadınların ve erkeklerin %2'si [150/8136]) ve meme ile ilgili olayları[3] (kadınların %0,7'si [23/3240], erkeklerin %0,2'si [9/4896]) içermektedir.

Şizofrenili veya bipolar I bozukluğu (manik veya karma epizotlar) olan adolesan hastalar ile yapılan plasebo kontrollü olanzapin monoterapi çalışmalarında (6 haftaya kadar), olanzapin tedavisi gören hastaların %47'sinde, plasebo verilen hastaların ise %7'sinde prolaktin konsantrasyonlarında normalden yükseğe doğru değişmeler gözlemlenmiştir. Olanzapin tedavisi gören 454 adolesanı içeren klinik çalışmalara ait toplanmış analizde, potansiyel olarak ilişkili klinik göstergeler, menstrüel bağlantılı olayları[1] (kadınların %1'i [2/168]), cinsel işlev ile bağlantılı olayları[2] (kadınların ve erkeklerin %0,7'si [3/454]) ve meme ile ilgili olayları[3] (kadınların %2'si [3/168], erkeklerin %2'si [7/286]) içermektedir.

[1] Aşağıdaki terimlere ilişkin bir aramaya dayanmaktadır: amenore, hipomenore, adet gecikmesi ve oligomenore.

[2] Aşağıdaki terimlere ilişkin bir aramaya dayanmaktadır: anorgazmi, geç boşalma, ereksiyon bozuklukları, azalan libido, libido kaybı, anormal orgazm ve cinsel fonksiyon bozukluğu.

[3] Aşağıdaki terimlere ilişkin bir aramaya dayanmaktadır: meme akıntısı, genişlemesi veya şişmesi, galaktore, jinekomasti ve laktasyon bozukluğu.

Prolaktin yüksekliği açısından doz grubu farklılıkları gözlenmiştir. Şizofreni veya şizoaffektif bozukluğu olan yetişkin hastalarda 10 (n=199), 20 (n=200) ve 40 (n=200) mg/gün oral olanzapinin karşılaştırıldığı 8 haftalık tek bir randomize, çift kör, sabit doz çalışmasında, çalışma sırasında herhangi bir zamanda prolaktin yüksekliği >24,2 ng/mL (kadın) veya >18,77 ng/mL (erkek) yükselme insidansı (10 mg/gün: %61,1) 10 ile 40 mg/gün ve 20 ile 40 mg/gün %31,2; 20 mg/gün: %42,7; 40 mg/gün: arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir.

Olanzapin ve Fluoksetin Tıbbi Ürünlerinin Eş Zamanlı Kullanımı

REXAPİN PRO ile tek başına olanzapin ve fluoksetin içeren tıbbi ürünlerin eş zamanlı olarak reçete edilmesi durumunda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.9.).

Fluoksetinin Uzun Eliminasyon Yarı Ömrü

Fluoksetin ve majör aktif metabolitinin uzun eliminasyon yarı ömürleri nedeniyle, dozdaki değişiklikler birkaç hafta boyunca plazmaya tam olarak yansımayacak ve hem nihai doza titrasyon stratejilerini hem de tedaviden çekilmeyi etkileyecektir. Bu durum, ilacın kesilmesi gerektiğinde veya fluoksetinin kesilmesini takiben fluoksetin ve norfluoksetin ile etkileşime girebilecek ilaçlar reçete edildiğinde potansiyel bir sonuçtur (bkz. Bölüm 5.).

İlaç Kesilmesine Bağlı Advers Reaksiyonlar

REXAPİN PRO'nun bir bileşeni olan fluoksetin, SNRI'lar ve SSRI'ların pazarlanması sırasında, bu ilaçların kesilmesi üzerine, özellikle ani olduğunda, aşağıdakileri içeren advers reaksiyonların meydana geldiğine dair spontan raporlar olmuştur: disforik ruh hali, sinirlilik, ajitasyon, baş dönmesi, duyusal bozukluklar (örn. elektrik çarpması hissi gibi paresteziler), anksiyete, konfüzyon, baş ağrısı, uyuşukluk, duygusal değişkenlik, uykusuzluk ve hipomani. Bu reaksiyonlar genellikle kendiliğinden iyileşir, ancak ciddi kesilme semptomlarının görüldüğüne dair bildirimler de vardır. Fluoksetin tedavisinin kesilmesi sırasında hastalar bu semptomlar açısından izlenmelidir. Mümkün olduğu takdirde, aniden kesmek yerine dozun kademeli olarak azaltılması önerilir. Dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi sonrasında dayanılmaz semptomlar ortaya çıkarsa, daha önce

reçete edilen doza geri dönülmesi düşünülebilir. Daha sonra sağlık hizmeti sağlayıcısı dozu daha yavaş bir hızda azaltmaya devam edebilir. Tedavinin sonunda plazma fluoksetin ve norfluoksetin konsantrasyonu kademeli olarak azalır; bu da bu ilaçla kesilme semptomlarının riskini en aza indirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Cinsel işlev bozukluğu
REXAPİN PRO'nun bir bileşeni olan fluoksetin de dahil olmak üzere SSRI'ların kullanımı cinsel işlev bozukluğu semptomlarınā neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8.). Erkek hastalarda REXAPİN PRO kullanımı, boşalmada gecikme veya başarısızlık, libido azalması ve erektil disfonksiyona neden olabilir. Kadın hastalarda REXAPİN PRO kullanımı libido azalmasına ve orgazmın gecikmesine veya hiç olmamasına neden olabilir.
Cinsel işlev kendiliğinden bildirilmeyebileceğinden, reçete yazanların REXAPİN PRO tedavisine başlamadan önce cinsel işlev hakkında bilgi almaları ve özellikle tedavi sırasında cinsel işlevdeki değişiklikler hakkında bilgi almaları önemlidir. Cinsel işlevdeki değişiklikleri değerlendirirken ayrıntılı bir öykü (belirtilerin başlangıç zamanını da içeren) almak önemlidir, çünkü cinsel belirtilerin altta yatan psikiyatrik bozukluk da dahil olmak üzere başka nedenleri de olabilir. Hastaların tedavi hakkında bilinçli kararlar almalarını desteklemek için olası yönetim stratejileri tartışılmalıdır.

<u>İlaç bağımlılığı, toleransı ve kötüye kullanım potansiyeli</u>
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun, fluoksetin ve olanzapin gibi, insanlarda kötüye kullanım, tolerans veya fiziksel bağımlılık potansiyeli açısından sistematik olarak incelenmemiştir. Klinik çalışmalar herhangi bir ilaç arama davranışına yönelik bir eğilim ortaya koymamış olsa da, bu gözlemler sistematik değildi ve bu sınırlı deneyime dayanarak, bir MSS etkili ilacın piyasaya sürüldükten sonra ne ölçüde kötüye kullanılacağını, yönlendirileceğini ve/veya suistimal edileceğini öngörmek mümkün değildir. Sonuç olarak, sağlık hizmeti sağlayıcıları hastaları ilaç kötüye kullanımı öyküsü açısından dikkatle değerlendirmeli ve bu hastaları REXAPİN PRO'nun kötüye kullanımı veya suistimali belirtileri (örn. tolerans gelişimi, dozun artırılması, ilaç arama davranışı) açısından gözlemleyerek yakından takip etmelidir.
Kötüye kullanım ve bağımlılık potansiyelini değerlendirmek üzere sıçanlarda ve rhesus maymunlarında yapılan çalışmalarda, olanzapinin tek başına akut depresif MSS etkilerine sahip olduğu, ancak mg/m_2 bazında MRHD'nin (20 mg) 15 (sıçan) ve 8 (maymun) katına kadar oral dozlarda kötüye kullanım veya fiziksel bağımlılık potansiyelinin çok az olduğu veya hiç olmadığı gösterilmiştir.

Bu tıbbi ürün boyar madde olarak kinolin sarısı, sunset yellow ve azorubin karmoizin içerir. Alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanımının riskleri sistematik çalışmalarda kapsamlı olarak değerlendirilmemiştir. Fluoksetin ve olanzapinin ilaç-ilaç etkileşimi bölümleri REXAPİN PRO için de geçerlidir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, çeşitli mekanizmalarla (farmakodinamik, farmakokinetik ilaç inhibisyonu veya güçlendirmesi, vb.) etkileşim potansiyeli bir olasılıktır. Bireysel vakaların değerlendirmesinde, birlikte uygulanan ilaçlarda düşük başlangıç dozları kullanılması, ölçülü titrasyon programları kullanımı ve klinik durumun izlenmesi konularına özen gösterilmelidir*)* (bkz. Bölüm 5.).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)
REXAPİN PRO bir MAOI ile kombinasyon halinde ya da MAOI tedavisinin bırakılmasından sonra en az 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Fluoksetinle kombine olarak MAOI alan hastalarda ve yakın zamanda fluoksetin tedavisini bırakmış ve sonra MAOI'ye başlamış hastalarda ciddi ve bazen ölümcül reaksiyonlar (hipertermi, rijidite, miyoklonus, yaşamsal belirtilerde muhtemel hızlı

dalgalanmalı otonom dengesizlik ve deliryuma ve komaya ilerleyen ekstrem ajitasyonu içeren zihinsel durum değişiklikleri) rapor edilmiştir. Bazı vakalar nöroleptik malign sendroma benzeyen özellikler sergilemiştir. Fluoksetin ve ana metaboliti çok uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olduğundan, REXAPİN PRO bırakıldıktan sonra bir MAOI'ye başlamak için en az 5 hafta (özellikle fluoksetinin kronik olarak ve/veya yüksek dozlarda reçete edilmesi durumunda daha da uzun süre) beklenmelidir.

SSS Etkili İlaçlar
REXAPİN PRO ve diğer SSS etkili ilaçlarla eşzamanlı uygulama gerekmesi halinde dikkatli olunması önerilmektedir. Bireysel vakaların değerlendirmesinde, birlikte uygulanan ilaçlarda düşük başlangıç dozları kullanılması, ölçülü titrasyon programları kullanımı ve klinik durumun izlenmesi konularına özen gösterilmelidir (bkz. Bölüm 5.).

Serotonerjik İlaçlar
REXAPİN PRO dahil olmak üzere SNRI'lerin ve SSRI'ların etki mekanizmasına ve serotonin sendromuna dayanılarak, REXAPİN PRO'nun triptanlar, linezolid, lityum, tramadol, veya sarı kantaron gibi serotonerjik nörotransmiter sistemleri etkileyebilecek ilaçlarla eşzamanlı uygulanmasında dikkatli olunması önerilmektedir. REXAPİN PRO'nun SNRI'larla, SSRI'larla veya triptofanla eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Triptanlar
Bir SSRI ile bir triptan kullanımında serotonin sendromuna ilişkin nadir pazarlama sonrası raporlar söz konusu olmuştur. REXAPİN PRO'nun bir triptanla eşzamanlı kullanımı klinik olarak gerekliyse, özellikle tedavi başlangıcı ve doz artırımı sırasında hastanın dikkatli şekilde gözlemlenmesi önerilmektedir.

Triptofan
Triptofanla kombine olarak fluoksetin alan beş hastada ajitasyon, huzursuzluk ve gastrointestinal rahatsızlığı içeren advers reaksiyonlar söz konusu olmuştur. Triptofanla eşzamanlı kullanım önerilmemektedir.

Hemostazla Etkileşen İlaçlar (örneğin; NSAI İlaçlar, Aspirin, Varfarin)
Plateletler tarafından serotonin salımı hemostazda önemli bir rol oynar. Epidemiyolojik vaka kontrol çalışmaları ve serotonin geri alımıyla etkileşen psikotropik ilaçların kullanımıyla üst gastrointestinal kanama arasında bir ilişki olduğunu gösteren kohort tasarımı, eşzamanlı NSAİ ilaç veya aspirin kullanımının kanama potansiyeline yol açtığını da göstermektedir. SNRI veya SSRI'ların varfarinle birlikte uygulanmasında, artan kanamayı da içeren değişen antikoagülan etkiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4.). Varfarin (20-mg tek doz) olanzapinin farmakokinetiğini etkilememiştir. Tek olanzapin dozları varfarinin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Varfarin tedavisi alan hastalar, REXAPİN PRO uygulaması başlatıldığında veya bırakıldığında dikkatle izlenmelidir.

Elektrokonvülzif Tedavi (EKT)
EKT ve fluoksetinin kombine kullanımının faydasının saptandığı bir klinik çalışma bulunmamaktadır. EKT tedavisi uygulanan fluoksetin alan hastalarda nöbetlerin uzamasına ilişkin nadir bildirimler söz konusu olmuştur (bkz. Bölüm 4.4.).

Diğer İlaçların REXAPİN PRO'yu Etkileme Potansiyeli
Benzodiazepinler — Olanzapinin diazepamla birlikte uygulanması, olanzapin ile görülen ortostatik hipotansiyonu artırmıştır (bkz. Bölüm 4.5.).
1A2 İndüserleri — Karbamazepin tedavisi (günde iki kez 200 mg) yaklaşık %50'lik bir olanzapin

klerensi artışına neden olur. Bu durum muhtemelen karbamazepinin güçlü bir CYP1A2 aktivitesi indükleyicisi olmasından kaynaklanmaktadır. Daha yüksek günlük karbamazepin dozları olanzapin klerensinde daha da büyük artışlara yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5.).
Alkol — Etanol (45 mg/70 kg tek doz) olanzapinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır (bkz. Bölüm 4.5.).
CYP1A2 İnhibitörleri — Fluvoksamin olanzapin klerensini düşürür. Bu durum, sigara içmeyen kadınların %54'ünde ve sigara içen erkeklerin %77'sinde fluoksamin uygulanmasının ardından olanzapin C_{maks} değerinde bir ortalama artışına yol açar. Olanzapin EAA ortalama artışı, sırasıyla %52 ve %108'dir. Fluvoksaminle eşzamanlı tedavi uygulanan hastalarda, REXAPİN PRO'nun olanzapin bileşeni için daha düşük doz düşünülmelidir.
Diğer İlaçların Olanzapin üzerindeki Etkisi — Bir CYP2D6 inhibitörü olan fluoksetin, olanzapin klerensini az miktarda düşürür (bkz. Bölüm 5.). Omeprazol ve rifampin gibi CYP1A2 veya glukuronil transferaz enzimlerini indükleyen ajanlar olanzapin klerensinde bir artışa yol açabilir. Fluvoksamin ve bazı fluorokinolon antibiyotikleri gibi bazı CYP1A2 inhibitörlerinin olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Olanzapin multipl enzim sistemleriyle metabolize edilse de, tek bir enzimin indüksiyonu veya inhibisyonu olanzapin klerensini önemli ölçüde değiştirebilir. Dolayısıyla, spesifik ilaçlarla bir doz artışı (indüksiyon için) veya doz azaltması (inhibisyon için) düşünülebilir.

REXAPİN PRO'nun Diğer İlaçları Etkileme Potansiyeli
Pimozid —REXAPİN PRO ve pimozidin eşzamanlı kullanımı kontrendikedir. Pimozid QT aralığını uzatabilir. REXAPİN PRO, CYP2D6 inhibisyonu yoluyla pimozid düzeyini artırabilir. REXAPİN PRO aynı zamanda QT aralığını uzatabilir. Pimozidin diğer antidepresanlarla yapılan klinik çalışmaları ilaç etkileşiminde veya QT_C uzamasında bir artışa işaret etmektedir. Pimozid ve REXAPİN PRO'yla spesifik bir çalışma yapılmamış olsa da, ilaç etkileşimlerin veya QT_C uzaması potansiyeli eşzamanlı pimozid ve REXAPİN PRO kullanımını sınırlandırmayı gerektirmektedir (bkz. Bölüm 4.3. Bölüm 4.4. ve 4.5.).
Karbamazepin — Stabil karbamazepin dozları alan hastalarda, eşzamanlı fluoksetin uygulamasına başlanmasının ardından plazma antikonvülzan konsantrasyonlarında ve klinik antikonvülzan toksisitesinde artışlar görülmüştür.
Alkol — REXAPİN PRO ile eşzamanlı etanol uygulanması sedasyonu ve ortostatik hipotansiyonu şiddetlendirebilir (bkz. Bölüm 4.5.). Tiyoridazin — Tiyoridazin REXAPİN PRO ile eşzamanlı olarak ya da REXAPİN PRO kesildikten sonra en az 5 hafta süreyle uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3., 4.4. ve 4.5.).
6 yavaş ve 13 hızlı debrizokin hidroksilatörü içeren 19 sağlıklı erkek birey üzerinde yapılan bir çalışmada, 25 mg'lık tek bir oral tiyoridazin dozunun, yavaş hidroksilatörlerde hızlı hidroksilatörlere kıyasla 2,4 kat daha yüksek C_{maks} ve 4,5 kat daha yüksek EAA ürettiği görülmüştür. Debrizokin hidroksilasyon oranının CYP2D6 izoenzim aktivitesinin düzeyine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışma, fluoksetin de dahil olmak üzere bazı SSRI'lar gibi CYP2D6'yı inhibe eden ilaçların, tiyoridazinin plazma düzeylerini yükselteceğini öne sürmektedir (bkz. Bölüm 4.3.).
Tiyoridazin uygulaması, QT_C aralığında torsades de pointes tipi aritmi gibi ciddi ventriküler aritmilerle ve ani ölümle ilişkili, doza bağlı bir uzamaya yol açar. Bu riskin fluoksetin indüklü tiyoridazin metabolizması inhibisyonuyla artması beklenmektedir (bkz. Bölüm 4.3.).
Tiyoridazin, potansiyel olarak yükselen tiyoridazin plazma seviyeleriyle bağlantılı ciddi ventriküler aritmi ve ani ölüm riski nedeniyle fluoksetinle eşzamanlı olarak veya fluoksetinin kesilmesinden sonra en az 5 hafta içinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3.).
Trisiklik Antidepresanlar (TCA'lar) — Tek olanzapin dozları imipraminin veya aktif metaboliti desipraminin farmakokinetiğini etkilememiştir.
2 fluoksetin çalışmasında, daha önce stabil olan imipramin ve desipramin plazma seviyeleri fluoksetinle kombine uygulandığında >2 ile 10 kat kadar artmıştır. Bu etki fluoksetinin kesilmesinden sonra 3 hafta veya daha fazla süre devam edebilir. Bu nedenle, REXAPİN PRO'yla

eşzamanlı uygulamada veya REXAPİN PRO'nun yakın zamanda kesilmesi halinde TCA dozunun azaltılması ve plazma TCA konsantrasyonlarının geçici olarak izlenmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4. ve 5.).

Antihipertansif Ajanlar— Olanzapinin hipotansiyonu indükleme potansiyeli nedeniyle, REXAPİN PRO belirli antihipertansif ajanların etkilerini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Levodopa ve Dopamin Agonistleri — REXAPİN PRO'nun olanzapin bileşeni levodopa ve dopamin agonistlerinin etkilerine karşı etki gösterebilir.

Benzodiazepinler — Çoklu olanzapin dozları diazepamın ve aktif metaboliti N-desmetildiazepamın farmakokinetik özellikleri etki göstermemiştir.

Fluoksetinle eşzamanlı uygulamada, diazepamın yarılanma ömrü bazı hastalarda uzayabilir (bkz. Bölüm 5.). Alprazolam ve fluoksetinin birlikte uygulanması alprazolam plazma konsantrasyonlarında artışa ve alprazolam seviyelerindeki artış nedeniyle psikomotor performansta azalmaya yol açmıştır.

Klozapin — Eşzamanlı fluoksetin alan hastalarda klozapin kan seviyelerinde yükselme gözlenmiştir.

Haloperidol — Eşzamanlı fluoksetin alan hastalarda haloperidol kan seviyelerinde yükselme gözlenmiştir.

Fenitoin — Stabil fenitoin dozları alan hastalarda, eşzamanlı olarak fluoksetin kullanılmaya başlanmasının ardından klinik fenitoin toksisitesiyle birlikte yükselen fenitoin plazma seviyeleri görülmüştür.

CYP2D6 ile Metabolize Olan İlaçlar — İnsan karaciğer mikrozomları kullanılan *in vitro* çalışmalar olanzapinin CYP2D6 inhibisyonu potansiyelinin az olduğuna işaret etmektedir. Dolayısıyla, olanzapinin bu enzimler aracılığıyla klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerine yol açması çok muhtemel değildir.

Fluoksetin CYP2D6 aktivitesini inhibe eder ve normal CYP2D6 metabolik aktivitesine sahip bireylerin zayıf metabolize edicilere benzemesine yol açabilir. Fluoksetinin belirli antidepresanlar (örneğin TCA'lar), antipsikotikler (örneğin, fenotiyazinler ve atipik ilaçların çoğu) ve antiaritmik ilaçlar (örneğin; propafenon, flekanaid ve diğerleri) da dahil olmak üzere CYP2D6 ile metabolize olan diğer ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatle davranılmalıdır. Hasta eşzamanlı olarak fluoksetin alıyorsa veya son 5 hafta içinde almışsa, ağırlıklı olarak CYP2D6 sistemi tarafından metabolize edilen ve nispeten dar terapötik indekse sahip ilaçlarla tedaviye doz aralığının düşük seviyelerinden başlanmalıdır. Fluoksetinin halihazırda CYP2D6 tarafından metabolize edilen bir ilaç alan hastanın tedavisine eklenmesi durumunda, başlangıç ilacında doz azaltma gereksinimi göz önüne alınmalıdır. Terapötik indeksi dar olan ilaçlar (flekanid, propafenon, vinblastin ve TCA'lar vd.) daha büyük sorunlara yol açma kapasitesine sahiptir.

CYP3A ile Metabolize Olan İlaçlar — İnsan karaciğer mikrozomları kullanılan *in vitro* çalışmalar olanzapinin CYP3A inhibisyonu potansiyelinin az olduğuna işaret etmektedir. Dolayısıyla, olanzapinin bu enzimler aracılığıyla klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerine yol açması çok muhtemel değildir.

Fluoksetinin tek terfenadin (bir CYP3A substratı) dozlarıyla eşzamanlı uygulanmasını içeren bir *in vivo* etkileşim çalışmasında, eşzamanlı fluoksetinle plazma terfenadin konsantrasyonlarında herhangi bir artış ortaya çıkmamıştır. Buna ilaveten; *in vitro* çalışmalar güçlü bir CYP3A aktivitesi inhibitörü olan ketokonazolün, astemizol, sisaprid ve midazolam dahil olmak üzere bu enzimin çok sayıdaki substratının metabolize edilme inhibitörü olarak fluoksetinden veya norfluoksetinden en az 100 kat daha güçlü olduğunu göstermiştir. Bu veriler fluoksetinin CYP3A aktivitesi inhibisyonu miktarının klinik anlamlılık seviyesinde olmasının pek muhtemel olmadığını göstermektedir.

Olanzapinin Diğer CYP Enzimleriyle Metabolize Olan İlaçlar Üzerindeki Etkisi— İnsan karaciğeri mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, olanzapinin CYP1A2, CYP2C9 ve CYP2C19'u inhibisyon potansiyelinin az olduğuna işaret etmektedir. Dolayısıyla, olanzapinin bu enzimler aracılığıyla klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerine yol açması çok muhtemel değildir.

Lityum — Çoklu olanzapin dozları lityumun farmakokinetik özeliklerini etkilememiştir. Lityum fluoksetinle eşzamanlı kullanıldığında, hem artan hem de azalan lityum seviyelerine ilişkin raporlar

söz konusu olmuştur. Lityum toksisitesi ve serotonerjik etkilere ilişkin vakalar rapor edilmiştir. Lityumla eşzamanlı REXAPİN PRO alan hastalarda lityum seviyeleri izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4.).

Plazma Proteinlerine Sıkı Şekilde Bağlanan İlaçlar —Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanması bireysel bileşenlere benzer niteliktedir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile diğer yüksek protein bağlı ilaçlar arasındaki etkileşim tam olarak değerlendirilmemiştir. Fluoksetin plazma proteinlerine sıkı şekilde bağlandığı için, proteine sıkı bağlanan başka bir ilaç (örneğin; kumadin, digitoksin) alan bir hastada fluoksetin uygulanması plazma konsantrasyonlarında potansiyel olarak advers bir etkiye yol açabilecek bir kaymaya neden olabilir. Diğer taraftan, protein bağlı fluoksetinin diğer sıkı bağlı ilaçlar tarafından uzaklaştırılması advers etkilere yol açabilir (bkz. Bölüm 5.).

Valproat — İnsan karaciğeri mikrozomları kullanılan *in vitro* çalışmalarda, olanzapinin valproatın ana metabolik yolu olan glukurodinasyonu inhibe etme potansiyelinin az olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, valproatın olanzapinin *in vitro* metabolizması üzerindeki etkisi azdır.

Bu nedenle, olanzapinle valproat arasında klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik etkileşim pek muhtemel değildir.

Biperiden — Çoklu olanzapin dozları biperidenin farmakokinetik özeliklerini etkilememiştir.

Teofilin— Çoklu olanzapin dozları teofilinin veya metabolitlerinin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.

QT Aralığını Uzatan İlaçlar

REXAPİN PRO'yu tiyoridazin veya pimozid ile birlikte kullanmayınız. REXAPİN PRO'yu QT uzamasına neden olan diğer ilaçlarla birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. Bunlar arasında spesifik antipsikotikler (örn. ziprasidon, iloperidon, klorpromazin, mezoridazin, droperidol); spesifik antibiyotikler (örn. eritromisin, gatifloksasin, moksifloksasin, sparfloksasin); Sınıf 1A antiaritmik ilaçlar (örn, kinidin, prokainamid); Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol); ve diğerleri (örn. pentamidin, levometadil asetat, metadon, halofantrin, meflokin, dolasetron mesilat, probukol veya takrolimus). Fluoksetin esas olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilir. CYP2D6 inhibitörleriyle eş zamanlı tedavi fluoksetin konsantrasyonunu artırabilir. Diğer yüksek protein bağlı ilaçların eş zamanlı kullanımı fluoksetin konsantrasyonunu artırabilir (bkz. Bölüm 4.3., 4.4., 4.5. ve 5.).

Gıdalarla etkileşim

Olanzapin ve fluoksetinin ayrı ayrı emilimi üzerinde yiyeceklerin gözle görülür bir etkisi olmamasına rağmen, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun emilimi üzerinde yiyeceklerin etkisi araştırılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hipotansif reaksiyonlara yatkınlığı olan hastalarda, karaciğer yetmezliği olan hastalarda veya REXAPİN PRO metabolizmasını yavaşlatabilecek faktörlerin bir kombinasyonunu sergileyen hastalarda (kadın cinsiyet, geriatrik yaş, sigara içmeme durumu) veya olanzapine farmakodinamik olarak duyarlı olabilecek hastalarda REXAPİN PRO'ya 3 mg/25 mg veya 6 mg/25 mg ile başlayın. Metabolizmayı yavaşlatabilecek faktörlerin bir arada görüldüğü hastalarda dozu yavaşça ve gerektiği şekilde ayarlayın. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, 65 yaş üstü hastalarda veya 10 yaş altı hastalarda sistematik olarak incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5. ve 5.).

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkililik ve güvenlilik çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelikte kullanım kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedavi sırasında gebe kalan ya da gebe kalmayı planlayan hastaların bu durumu hekimlerine bildirmeleri önerilmelidir.

Gebelik Dönemi

Risk Özeti

Yayınlanmış gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, özellikle doğumdan önceki ay SSRI'lara maruz kalma, doğum sonrası kanama riskinde 2 kattan daha az bir artış ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4.).

REXAPİN PRO'nun olanzapin bileşeni de dahil olmak üzere antipsikotik ilaçlara üçüncü trimesterde maruz kalan yenidoğanlar, doğumu takiben ekstrapiramidal ve/veya yoksunluk semptomları açısından risk altındadır. Yayınlanmış epidemiyolojik çalışmalardan ve olanzapin veya fluoksetine maruz kalan gebe kadınların pazarlama sonrası raporlarından elde edilen genel veriler, ilaca bağlı majör doğum defekti veya düşük riskinde bir artış tespit etmemiştir. Fluoksetine maruz kalan hamile kadınlarda yapılan bazı çalışmalarda kardiyovasküler malformasyonların görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir; ancak bu çalışma sonuçları nedensel bir ilişki ortaya koymamaktadır. Gebelikte tedavi edilmemiş depresyon ve persistan pulmoner hipertansiyon (PPHN) riskleri ve gebelik sırasında fluoksetin dahil selektif serotonin geri alım inhibitörlerine (SSRI'lar) maruz kalma ile zayıf neonatal adaptasyon riskleri vardır. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun olanzapin bileşeni de dahil olmak üzere antipsikotik ilaçlara üçüncü trimester sırasında maruz kalan yenidoğanlarda doğumdan sonra ekstrapiramidal ve/veya yoksunluk semptomları riski vardır.

Hayvan çalışmalarında, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun organogenez döneminde uygulanması, klinik olarak kullanılanlardan daha yüksek maternal toksik dozlarda gelişim üzerinde olumsuz etkilere (sıçanlarda ve tavşanlarda fetal vücut ağırlıklarında azalma ve tavşanlarda gecikmiş iskelet kemikleşmesi) neden olmuştur. Gebelik ve emzirme dönemi boyunca sıçanlara uygulandığında, klinik olarak kullanılanlara benzer dozlarda erken doğum sonrası ölüm oranında artış gözlenmiştir.

Belirtilen popülasyonlar için majör doğum kusurları ve düşüklerin tahmini arka plan riski bilinmemektedir. Tüm gebeliklerde doğumsal kusurlar, düşük veya başka olumsuz sonuçlarla karşılaşma riski vardır. ABD genel popülasyonunda klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusuru ve düşük oranlarına yönelik tahmini risk sırasıyla % 2 ila 4 ve %15 ila 20'dir.

Klinik Hususlar

Hastalıkla ilişkili maternal ve/veya embriyo/fetal risk

Hamilelik sırasında antidepresan kullanımını bırakan kadınların, antidepresan kullanmaya devam eden kadınlara kıyasla majör depresyonun tekrarlama olasılığı daha yüksektir. Bu bulgu, majör depresif bozukluk öyküsü olan, ötimik ve hamileliğin başında antidepresan kullanan 201 hamile kadını takip eden prospektif, uzunlamasına bir çalışmadan elde edilmiştir. Gebelik ve doğum sonrası dönemde antidepresan ilaç tedavisini keserken veya değiştirirken tedavi edilmeyen depresyon riskini göz önünde bulundurun.

Annede Advers Reaksiyonlar

Doğumdan önceki ayda REXAPİN PRO kullanımı, doğum sonrası kanama riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Fetal/Neonatal Advers Reaksiyonlar
Gebeliğin üçüncü trimesterinde olanzapin dahil antipsikotik ilaçlara maruz kalan yenidoğanlarda ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, solunum sıkıntısı ve beslenme bozukluğu dahil ekstrapiramidal ve/veya yoksunluk semptomları bildirilmiştir. Bu semptomların şiddeti değişiklik göstermiştir.
Yenidoğanları ekstrapiramidal ve/veya yoksunluk semptomları açısından izleyin ve semptomları uygun şekilde yönetin. Bazı yenidoğanlar belirli bir tedavi olmaksızın saatler veya günler içinde iyileşirken, diğerlerinin uzun süre hastaneye yatması gerekmiştir.
Üçüncü trimesterin sonlarında fluoksetin ve diğer SSRI veya SNRI'lara maruz kalan yenidoğanlarda uzun süre hastanede kalmayı, solunum desteğini ve tüple beslenmeyi gerektiren komplikasyonlar gelişmiştir. Bu tür komplikasyonlar doğumdan hemen sonra ortaya çıkabilir. Bildirilen klinik bulgular arasında solunum sıkıntısı, siyanoz, apne, nöbetler, ısı dengesizliği, beslenme güçlüğü, kusma, hipoglisemi, hipotoni, hipertoni, hiperrefleksi, titreme, sinirlilik ve sürekli ağlama yer almaktadır. Bu bulgular ya SSRI ve SNRI'ların doğrudan toksik etkisi ya da muhtemelen bir ilaç bırakma sendromu ile tutarlıdır. Bazı durumlarda klinik tablonun serotonin sendromu ile uyumlu olduğu unutulmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).
Özellikle gebeliğin ileri dönemlerinde SSRI'lara maruz kalan bebeklerde yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu (PPHN) riski artabilir. PPHN genel popülasyonda 1.000 canlı doğumda 1-2 oranında görülür ve önemli neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Son zamanlarda yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar, gebelikte SSRI (fluoksetin dahil) kullanımı ile PPHN arasında pozitif istatistiksel bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir. Diğer araştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemektedir.

<u>İnsan Verisi</u>
Olanzapin ve fluoksetinin plasentayı geçebildiği gösterilmiştir. Olanzapinin plasentadan geçişi yayınlanan çalışma raporlarında bildirilmiştir; ancak, gebelik sırasında maruziyetten sonra doğumda plasentadan geçiş oranı %7 ile %167 arasında oldukça değişkendir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.
Gebelikte atipik antipsikotik kullanımına ilişkin gözlemsel çalışmalar, doğum kayıtları ve vaka raporlarından elde edilen yayınlanmış veriler, majör doğum kusurları açısından artmış bir risk ortaya koymamaktadır. Gebelik sırasında antipsikotik ilaçlara maruz kalan 9258 kadının yer aldığı Medicaid veri tabanındaki retrospektif kohort çalışması, genel olarak majör doğum kusurları açısından artan bir risk göstermemiştir.
Birçok yayında, intrauterin fluoksetin maruziyeti olan çocuklarda kardiyovasküler malformasyonların görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların sonuçları nedensel bir ilişki ortaya koymamaktadır. Bu gözlemsel çalışmaların metodolojik sınırlılıkları arasında olası maruziyet ve sonuç yanlış sınıflandırması, yeterli kontrollerin olmaması, karıştırıcı faktörler için ayarlama ve doğrulayıcı çalışmalar yer almaktadır. Ancak bu çalışmalar gebelikte ilaca bağlı herhangi bir riski kesin olarak ortaya koyamamakta veya dışlayamamaktadır.
Özellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde SSRI'lara maruz kalmak, kalıcı pulmoner hipertansiyon (PPHN) riskini artırabilir. PPHN genel popülasyonda 1000 canlı doğumda 1-2 oranında görülür ve önemli neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

<u>Hayvan Verileri</u>
REXAPİN PRO-Sıçanlarda ve tavşanlarda düşük doz ve yüksek doz olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu embriyo fötal geliştirme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sıçanlarda 2 ve 4 mg/kg/gün (düşük doz) [Olanzapin (12mg) ve fluoksetin(50 mg) kombinasyonu için mg/m2 bazında maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 2 ve 1 katı:] ve 4 ve 8 mg/kg/gün (yüksek doz) [mg/m2 bazında maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 3 ve 2 katı] dozları uygulanmıştır. Tavşanlarda 4 ve 4 mg/kg/gün (düşük doz) [mg/m2 bazında maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 6 ve 2 katı] ve 8 ve 8 mg/kg/gün (yüksek doz) [mg/m2 bazında maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 13 ve 3 katı] dozları uygulanmıştır.

Bu çalışmalarda olanzapin ve fluoksetin ayrıca yüksek dozlarda tek başına da uygulanmıştır (Sıçanlarda sırasıyla 4 ve 8 mg/kg/gün; tavşanlarda sırasıyla 8 ve 8 mg/kg/gün). Tavşanlarda herhangi bir teratojenite kanıtı söz konusu olmamış, ancak yüksek doz kombinasyonu fötal ağırlıkta azalmalara ve maternal toksisiteyle birlikte geciken iskelet osifikasyonuna yol açmıştır. Benzer şekilde, sıçanlarda da teratojeniteye ilişkin bir kanıt görülmemiş ve yüksek doz kombinasyonunda fötal ağırlık azalması gözlenmiştir.
Sıçanlarda yürütülen bir pre ve post natal çalışmada, olanzapin ve fluoksetin gebelik sırasında ve emzirme boyunca 2 (olanzapin) ve 4 (fluoksetin) mg/kg/güne (sırasıyla mg/m2 bazında MRHD'nin 2 ve 1 katı), kadar doz seviyelerinde kombinasyon halinde oral olarak uygulanmıştır.
En yüksek dozda yavrular arasında erken postnatal mortalitede artış (postnatal 4. güne kadar hayatta kalma yavru başına %69'dur) ve vücut ağırlığında azalma (dişilerde yaklaşık %8) meydana gelmiştir: etkisiz doz 0,5 (olanzapin) artı 1 (fluoksetin) mg/kg/gün'dür (mg/m_2 vücut yüzey alanına dayalı MRHD'den daha az). Hayatta kalan yavrularda, herhangi bir dozda fiziksel veya nörolojik gelişim ve üreme performansı üzerinde olumsuz bir etki görülmemiştir.

Olanzapin — Sıçanlardaki 18 mg/kg/güne, tavşanlarda ise 30 mg/kg/güne kadar yapılan oral üreme çalışmalarında (sırasıyla mg/m2 bazında günlük oral MRHD olan 12 mg'ın 15 ve 49 katı) herhangi bir teratojenite kanıtı gözlemlenmemiştir. Sıçanlardaki bir teratoloji çalışmasında, 18 mg/kg/gün dozunda (mg/m2 bazında günlük oral MRHD'nin 15 katı) erken resorpsiyonlar ve artan canlı olmayan fötuslar gözlenmiştir. 10 mg/kg/gün dozunda (mg/m2 bazında günlük oral MRHD'nin 8 katı) gebelik uzamıştır. Tavşanlardaki bir oral teratoloji çalışmasında, maternal olarak toksik 30 mg/kg/gün dozunda (mg/m2 bazında MRHD'nin 49 katı) artan resorpsiyonlar ve azalan fötal ağırlık olarak görülen fötal toksisite ortaya çıkmıştır.
Fluoksetin — Sıçanlardaki ve tavşanlardaki oral embriyo fötal gelişme çalışmalarında, organogenez boyunca sırasıyla 12,5 ve 15 mg/kg/gün dozlarına kadar (mg/m2 bazında, sırasıyla 50 mg'lık MRHD'nin 2 ve 6 katı) uygulanmasını takiben malformasyon veya gelişimsel varyasyonlara dair bir kanıt görülmemiştir. Bununla birlikte sıçan üreme çalışmalarında; gebelik sırasında 12 mg/kg/günlük (mg/m2 bazında MRHD'nin yaklaşık 2 katı) veya gebelik ve emzirme sırasında 7,5 mg/kg/günlük (mg/m2 bazında MRHD'nin yaklaşık 1 katı) maternal maruziyetin ardından ilk 7 günlük postpartum sırasında ölü doğan yavrularda artışı yavru ağırlığında azalma ve yavru ölümlerinde artış görülmüştür. Gebelik sırasında 12 mg/kg/günlük doz uygulamasının ardından hayatta kalan sıçanlarda gelişimsel nörotoksisiteye ilişkin herhangi bir kanıt görülmemiştir. Sıçan yavruları mortalitesi için etkisiz doz 5 mg/kg/gün (mg/m2 bazında MRHD'ye yaklaşık olarak eşit) olmuştur.

Laktasyon dönemi
Yayımlanmış literatürdeki veriler insan sütünde olanzapin, fluoksetin ve norfluoksetinin bulunduğunu bildirmektedir. Anne sütü yoluyla olanzapine maruz kalan bebeklerde aşırı sedasyon, sinirlilik, zayıf beslenme ve ekstrapiramidal semptomlar (titreme ve anormal kas hareketleri) ve anne sütü yoluyla fluoksetine maruz kalan bebeklerde ajitasyon, sinirlilik, zayıf beslenme ve zayıf kilo alımı raporları vardır. Olanzapin ve fluoksetin ve bunların metabolitlerinin süt üretimi üzerine etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır.
Emzirmenin gelişimsel ve sağlık açısından yararları, annenin REXAPİN PRO'ya olan klinik ihtiyacı ve REXAPİN PRO'nun veya annenin altta yatan rahatsızlığının emzirilen çocuk üzerinde olası olumsuz etkileri ile birlikte değerlendirilmelidir.
REXAPİN PRO'ya maruz kalan bebekler ajitasyon, huzursuzluk, yetersiz beslenme, yetersiz kilo alımı, aşırı sedasyon ve ekstrapiramidal semptomlar (titreme ve anormal kas hareketleri) açısından izlenmelidir.
Günlük 10-60 mg fluoksetin dozu kullanan on dokuz emziren anne üzerinde yapılan bir çalışmada, fluoksetinin emzirilen bebek serumlarının %30'unda (aralığı: 1 ila 84 ng/mL) tespit edilebilirken, norfluoksetinin %85'inde (aralığı: <1 ila 265 ng/mL) bulunduğu gösterilmiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Olanzapinin (dopamin D2 reseptör blokajı) farmakolojik etkisine dayanarak, REXAPİN PRO ile tedavi, üreme potansiyeli olan kadınlarda doğurganlıkta geri dönüşümlü bir azalmaya yol açabilen serum prolaktin düzeylerinde artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4.).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi sonucunda sedasyon ile bağlantılı advers reaksiyonlar yaygın olarak bildirilmiştir. Sedasyon ile bağlantılı advers reaksiyonlar (sedasyon, uyku hali, hipersomni ve letarji), kontrollü klinik çalışmalardaki hastaların %2'sinin (15/771) tedaviden çekilmesine yol açmıştır. Diğer tüm SSS'yi etkileyen ilaçlarda olduğu gibi, REXAPİN PRO'nun karar verme, düşünme ve motor yetilerini bozma potansiyeli bulunmaktadır. Hastalar, REXAPİN PRO tedavisinin onları advers olarak etkilemediğinden kesinlikle emin olana kadar, araç dahil tehlikeli makineleri kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik Araştırma Deneyimi
Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları doğrudan başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla karşılaştırılamaz ve pratikte gözlenen oranları yansıtmayabilir veya öngöremeyebilir.
Tablolardaki veriler, listelenen tipte tedaviye bağlı bir yan etkiyi en az bir kez deneyimleyen bireylerin oranını temsil etmektedir. Bir reaksiyonun ilk kez ortaya çıkması veya başlangıç değerlendirmesini takiben tedavi sırasında kötüleşmesi durumunda tedaviye bağlı olarak ortaya çıktığı kabul edilmiştir.
Yetişkinler — Aşağıdaki bilgiler olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu için tedaviye dirençli depresyon, Bipolar I Bozukluk ile ilişkili depresif epizodlar, psikozlu Majör Depresif Bozukluk veya cinsel işlev bozukluğu olan 2547 hastadan oluşan ve yaklaşık 1085 hasta-yılı maruziyeti olan bir klinik çalışma veri tabanından elde edilmiştir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi koşulları ve süreleri büyük ölçüde çeşitlilik göstermiş ve (örtüşen kategorilerde) çalışmaların açık etiketli ve çift kör aşamalarını, yatan hastaları ve ayakta tedavi gören hastaları, sabit doz ve doz titrasyon çalışmalarını ve kısa süreli veya uzun süreli maruz kalmayı içermiştir.

Bipolar I Bozukluk ve Tedaviye Dirençli Depresyonla İlişkili Depresif Epizodları İçeren Kısa Süreli, Kontrollü Çalışmalarda Tedavinin Kesilmesiyle İlişkili Advers Reaksiyonlar— Genel olarak, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu grubundaki 771 hastanın %11,3'ü advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakırken, plasebo grubundaki 477 hastanın %4,4'ü tedaviyi bırakmıştır. MedDRA Sözlük kodlaması kullanılarak SYMBYAX kullanımıyla ilişkili olarak kesilmeye yol açan advers reaksiyonlar (olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu için en az %1 ve plasebo için daha yüksek insidans) kilo artışı (%2) ve sedasyon (%1) iken, plasebo hastalarında kilo artışı ve sedasyon insidansı %0'dır.
Bipolar I Bozukluk ve Tedaviye Dirençli Depresyon ile İlişkili Depresif Epizodları İçeren Kontrollü Çalışmalarda Yaygın Olarak Gözlenen Advers Reaksiyonlar— Kısa süreli çalışmalarda, MedDRA Sözlük kodlaması kullanılarak olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kullanımı ile ilişkili en sık gözlenen advers reaksiyonlar (insidans ≥%5 ve olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kontrollü veri tabanında plasebo için olanın en az iki katı): dikkat bozukluğu, ağız kuruluğu, yorgunluk, hipersomnia, iştah artışı, periferik ödem, sedasyon, somnolans, tremor, bulanık görme ve kilo artışı. Olanzapin ve fluoksetinin birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda bildirilen yan etkiler, genellikle olanzapin veya fluoksetin monoterapisi sırasında tedaviyle ortaya çıkan yan etkilerle uyumludur. Tedaviye dirençli depresyonu olan yetişkinlerde yapılan 47 haftalık bir idame çalışmasında, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kullanımına bağlı advers reaksiyonlar genel olarak kısa süreli çalışmalarda görülenlere benzer olmuştur. Çalışma boyunca olanzapin ve fluoksetin

kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda kilo alımı, hiperlipidemi ve hiperglisemi gözlenmiştir. Bipolar I Bozukluk ve Tedaviye Dirençli Depresyon ile İlişkili Depresif Epizodları İçeren Kısa Süreli Kontrollü Çalışmalarda %2 veya Daha Fazla Sıklıkta Ortaya Çıkan Advers Reaksiyonlar — Tablo 16'da olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kullanımı ile ilişkili tedavide ortaya çıkan advers reaksiyonlar sıralanmıştır (olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu için en az %2 ve plaseboya göre iki kat veya daha fazla insidans). Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kontrollü sütun çeşitli tanılara sahip hastaları içerirken, plasebo sütunu yalnızca bipolar depresyon ve psikotik özelliklere sahip majör depresyon hastalarını içermektedir.

Tablo 16: Advers Reaksiyonlar Yetişkinlerde Kısa Dönemli Kontrollü Klinik Çalışmalarda İnsidans

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Olay Bildiren Hastaların Yüzdesi	
		Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu Kontrollü (N=771)	Plasebo (N=477)
Göz hastalıkları	Bulanık Görme	5	2
Gastrointestinal hastalıkları	Ağız kuruluğu	15	6
	Midede gaz	3	1
	Karın şişkinliği	2	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yorgunluk	12	2
	Ödem[a]	15	2
	Asteni	3	1
	Ağrı	2	1
	Yüksek ateş	2	1
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Sinüzit	2	1
Araştırmalar	Kilo artışı	25	3
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	İştah artışı	20	4
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji	4	1
	Ekstremite ağrısı	3	1
	Kas-iskelet sisteminde sertlik	2	1
Sinir sistemi hastalıkları	Somnolans[b]	27	11
	Titreme	9	3
	Dikkat bozukluğu	5	1
Psikiyatrik hastalıkları	Huzursuzluk	4	1
	Anormal düşünme	2	1
	Sinirlilik	2	1
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektil disfonksiyon	2	1

[a] Ödem, periferik ödem, gode bırakan ödem, genel ödem, göz kapağı ödemi, yüz ödemi, yerçekimsel ödem, lokalize ödem, periorbital ödem, şişlik, eklem şişliği, yüz şişmesi ve göz şişmesini içerir.
[b] Somnolans, sedasyon, hipersomni ve uyuşukluğu içerir.

Ekstrapiramidal Semptomlar
Distoni, Antipsikotikler için Sınıf Etkisi — Kas gruplarında uzayan anormal kasılmalar anlamına gelen distoni, tedavinin ilk birkaç gününde yatkın kişilerde meydana gelebilir. Distonik semptomlar

şunları içerir: Boyun kaslarında bazen boğazın daralmasına yol açan spazm, yutkunma güçlüğü, nefes almada güçlük ve/veya dilin protrüzyonu. Bu semptomlar düşük dozlarda meydana gelirken, sıklık ve şiddeti, yüksek potenste ve birinci kuşak antipsikotik ilaçların daha yüksek dozlarında daha fazladır. Genel olarak, artan akut distoni riski, antipsikotik alan erkeklerde ve daha genç yaş gruplarında gözlemlenebilir; ancak, distoni olayları olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile daha nadir rapor edilmiştir (<%1).

Klinik Çalışmalarda Gözlemlenen Ek Bulgular

Cinsel İşlev Bozukluğu — bipolar depresyonlu hastalarla yapılan kontrollü olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu çalışmaları havuzunda, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu grubunda plasebo grubunda görülene kıyasla, daha yüksek tedavi kaynaklı azalan libido, anorgazmi, erektil disfonksiyon ve anormal boşalma advers reaksiyonları oranları görülmüştür. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu grubunda libido azalmasına bağlı bir vakada tedavi kesilmiştir. Fluoksetin kolunun da yer aldığı kontrollü çalışmalarda, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu grubunda libido azalması ve anormal boşalma oranları fluoksetin grubundaki oranlardan daha düşük bulunmuştur. Farkların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildir.

SSRI'ler ile priapizm dahil cinsel işlev bozukluğu bildirilmiştir. SSRI'lerin kullanımı ile ilişkili cinsel işlev bozukluğuna ilişkin kesin riski bilmek zor olmakla birlikte, hekimler olası yan etkiler ile ilgili rutin soruşturma yapmalıdır.

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu veya fluoksetin tedavisi ile cinsel işlev bozukluğunu inceleyen yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Fluoksetin tedavisinin kesilmesinden sonra bile bazen cinsel işlev bozukluğu belirtileri devam edebilir.

Diğer Olanzapin Klinik Çalışmalarında Gözlemlenen Doz Seviyeleri Arasındaki Fark Şizofrenisi veya Şizoafektif Bozukluğu olan hastalarda 10 (N=199), 20 (N=200) ve 40 (N=200) mg/gün olanzapinin karşılaştırıldığı tek 8 haftalık randomize çift kör sabit doz çalışmasında, 3 doz grubu arasında ağırlık artışı, prolaktin yükselmesi, bitkinlik ve baş dönmesi güvenlik sonuçları için istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir: kilo alımı, prolaktin yükselmesi, yorgunluk ve baş dönmesi. Ağırlıkta başlangıçtan dönüm noktasına kadar ortalama artış 10 ile 40 mg/gün arasında önemli farklılıklarla değişkenlik göstermiştir (10 mg/gün: 1,9 kg; 20 mg/gün: 2,3 kg; 40 mg/gün: 3 kg). Denemenin herhangi bir anında 24,2 ng/mL'nin (kadın) veya 18,77 ng/mL'nin (erkek) üzerinde tedavi kaynaklı prolaktin yükselmesi (10 mg/gün: %31,2; 20 mg/gün: %42,7; 40 mg/gün: %61,1) 10 ile 40 mg/gün ve 20 ile 40 mg/gün dozları arasında; bitkinlik (10 mg/gün: %1,5; 20 mg/gün: %2,1; 40 mg/gün: %6,6) 10 ile 40 ve 20 ile 40 mg/gün ve baş dönmesi (10 mg/gün: %2,6; 20 mg/gün: %1,6; 40 mg/gün: %6,6) 20 ile 40 mg dozları arasında anlamlı farklılıklar sergilemiştir.

Klinik Çalışmalarda Gözlemlenen Diğer Advers Reaksiyonlar

İlaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Ekimoz
Yaygın olmayan: Anemi, trombositopeni
Seyrek: Lökopeni, purpura.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: kilo kaybı
Seyrek: Bilirubinemi, kreatinin artışı, gut.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Amnezi
Yaygın olmayan: Ataksi, bukkoglossal sendrom, koma, duyarsızlaşma, dizartri, emosyonel labilite, öfori, hipokinezi, hareket bozukluğu, miyoklonus, huzursuz bacak sendromu
Seyrek: Hiperkinezi, libido artışı, yoksunluk sendromu.

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Akomodasyon bozukluğu, kuru göz.

Kardiyak hastalıkları
Yaygın olmayan: QT-mesafesinde uzama.

Vasküler hastalıkları
Yaygın: Vazodilatasyon, ödem

Solunum, güğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan: Epistaksis, esneme
Seyrek: Laringismus.

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Diyare, tat almada bozukluk
Yaygın olmayan: Gastrit, gastroenterit, bulantı ve kusma, peptik ülser
Seyrek: Gastrointestinal kanama, intestinal tıkanma, karaciğerde yağ birikimi, pankreatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Alopesi, kuru cilt, prurit
Seyrek: Eksfoliyatif dermatit.
Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Seyrek: Osteoporoz.

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın: sık işeme, üriner inkontinans
Yaygın olmayan: üriner retansiyon, ani işeme hissi, işemede bozulma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Meme ağrısı, menoraji,[2]
Yaygın olmayan: Amenore,[2] kadınlarda laktasyon,[2] hipomenore,[2] metroraji,[2]
Seyrek: Memede konjesyon.[2]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Titremeler, boyunda rijidite, fotosensitivite reaksiyonu
Seyrek: Ölüm[1].

[1] Bu terim ciddi bir advers olayı yansıtır, ancak advers ilaç reaksiyonu tanımını karşılamaz. Ciddi olması nedeniyle buraya dahil edilmiştir.
[2] Cinsiyete göre düzeltilmiş.

Olanzapin veya Fluoksetin Monoterapisiyle Gözlenen Diğer Advers Reaksiyonlar
Aşağıdaki advers olaylar pazarlama öncesi klinik çalışmalarda olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu uygulanan hastalarda gözlenmemiş, ancak olanzapin veya fluoksetin monoterapisinde bildirilmiştir: Bruksizm, dizüri, özofageal ülser, jinekolojik kanama, baş ağrısı,

hipotansiyon, nötropeni, ani beklenmedik ölüm[3] ve terleme.

[3] Bu terimler ciddi advers olayları ifade eder, ancak advers ilaç reaksiyonları tanımına uymaz. Buraya ciddi olmaları nedeniyle dahil edilmişlerdir.

Bipolar Depresyon Tanısı Alan Çocuk ve Ergen Hastalar (10 ila 17 yaş arası)
Aşağıdaki bilgiler, 10 ila 17 yaş arasındaki hastalarda bipolar I depresyon tedavisi için olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu araştıran, 8 haftalık, randomize, plasebo kontrollü tek bir klinik çalışmadan elde edilmiştir.
Tek pediyatrik çalışmada Tedavinin Kesilmesiyle İlişkili Advers Reaksiyonlar - Genel olarak, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu grubundaki 170 hastanın %14,1'i, plasebo için 85 hastanın %5,9'u ile karşılaştırıldığında advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi kesmiştir. MedDRA Sözlük kodlaması kullanılarak olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kullanımı ile ilişkili kesilmeye yol açan advers reaksiyonlar (Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu için en az %1 ve plasebo için daha yüksek insidans) kilo artışı (%2,9), intihar düşüncesi (%1,8), bipolar bozukluk (%1,2) ve somnolans (%1,2) iken plasebo hastalarında kilo artışı, bipolar bozukluk ve somnolans insidansı %0 ve intihar düşüncesi insidansı %1,2'dir.
İnsidansı %2 veya daha fazla ve plasebodan daha fazla olan advers reaksiyonlar - Tablo 17'de olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kullanımı ile ilişkili tedaviden kaynaklanan advers reaksiyonlar sıralanmıştır (Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu için en az %2 ve plasebodan iki kat veya daha fazla insidans).

Tablo 17: Tedaviye Bağlı Advers Reaksiyonlar: Pediatrik bipolar I depresyonunda 8 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada insidans.

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Olay Bildiren Hastaların Yüzdesi	
		Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu (N=170)	Plasebo (N=85)
Sinir sistemi hastalıkları	Somnolans[a]	24	2
	Titreme	9	1
Araştırmalar	Kilo artışı	20	1
	Artmış kan trigliseridi	7	2
	Artmış kan kolesterolü	4	0
	Hepatik enzim artışı[b]	9	1
Gastrointestinal hastalıkları	Dispepsi	3	1
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah artışı	17	1
Psikiyatrik hastalıkları	Anksiyete	3	1
	Huzursuzluk	3	1
	İntihar düşüncesi	2	1
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	2	1
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Kazara aşırı doz	3	1

Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Dismenore	2	0

[a] Somnolans, sedasyon ve hipersomniyi içerir. Herhangi bir uyuşukluk bildirilmemiştir.
[b] Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, hepatik enzim artışı, karaciğer fonksiyon testi anormalliği, gama-glutamiltransferaz artışı ve transaminaz artışını içerir

Hayati Bulgular ve Laboratuvar Çalışmaları Yetişkinler:
Yaşamsal Belirtiler —olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu uygulanan hastalarda taşikardi, bradikardi ve ortostatik hipotansiyon ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.4.). Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu uygulanan hastaların ortalama ayakta nabız hızı 0,7 vuruş/dak azalmıştır.
Laboratuvar Değişimleri— Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu klinik çalışmalarında (tedaviye dirençli depresyon, Bipolar I Bozukluk ile ilişkili depresif epizodlar, psikozlu Major Depresif Bozukluk veya cinsel işlev bozukluğu dahil), olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, plaseboya kıyasla aşağıdaki laboratuvar analitlerinde (başlangıçta normalden çalışma sırasında herhangi bir zamanda anormale) tedavi ile ortaya çıkan bulgular için istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek sıklıklarla ilişkilendirilmiştir: prolaktin yükselmesi (%28'e karşı %5); üre azotu yükselmesi (%3'e karşı %0,8); ürik asit yükselmesi (%3'e karşı %0,5); düşük albümin (%3'e karşı %0,3); düşük bikarbonat (%14'e karşı %9); düşük hemoglobin (%3'e karşı %0); düşük inorganik fosfor (%2'ye karşı %0,3); düşük lenfosit (%2'ye karşı %0) ve düşük toplam bilirubin (%15'e karşı %4). Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile, olanzapinle de olduğu gibi asemptomatik hepatik transaminazları [ALT, AST ve GGT] ve alkalin fosfataz artışları gözlenmiştir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kontrollü veri tabanında, plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,5'i (2/378) ve olanzapin ile tedavi edilen hastaların %4'ü (33/751) ile karşılaştırıldığında olanzapin ve fluoksetin kombinasyonuna maruz kalan hastaların %5'inde (38/698) klinik olarak anlamlı ALT yükselmeleri (başlangıçta normalin üst sınırının [ULN] <3 katından ≥3 kat ULN'ye değişim) gözlenmiştir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %2'sinde (11/701) ≥5 kat ALT yükselmesi gözlemlenirken, plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde (1/379) ve olanzapin ile tedavi edilen hastaların %1'inde (11/760) bu oran gözlenmiştir. ALT değeri yüksek olan hiçbir hastada sarılık veya karaciğer yetmezliği görülmemiş ve Hy Kuralı kriterleri karşılanmamıştır. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisine devam eden veya olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu bırakan hastaların çoğunda son takipte ALT değerleri normale dönmüş veya azalmaya başlamıştır.
Olanzapin ile tedavi edilen hastalarda nadir olarak pazarlama sonrası hepatit raporları alınmıştır. Olanzapin ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası periyotta çok nadir kolestatik veya karma karaciğer bozukluğu da bildirilmiştir.
Karaciğer yetmezliği belirtileri ve semptomları olan, önceden mevcut olan sınırlı karaciğer fonksiyonel rezerviyle ilişkili sağlık durumu bulunan ve potansiyel olarak hepatotoksik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda dikkatli olunmalıdır.
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu uygulanan hastalarda çok nadir olarak ve olanzapin uygulanan hastaların klinik çalışmalarında sık olmayan şekilde bir kreatin fosfokinaz artışı rapor edilmiştir.

QT Aralığının Uzaması — Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda erkeklerde QT c F≥450 ms ve kadınlarda QT c F≥470 ms sıklıkla bildirilmiştir (≥%1). Klinik çalışmalarda olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisiyle ilişkili QT_c F>500 ms sıklığı nadirdir ve plasebo ile ilişkili sıklıktan anlamlı derecede farklı değildir. Yetişkin hastalarda olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunu plasebo ile doğrudan karşılaştıran tek klinik çalışmada, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda QT_c aralığındaki ortalama artış (5,17 ms), plasebo ile tedavi edilen hastalardaki artıştan (-1,66 ms) anlamlı derecede daha fazlaydı.

Çocuklar ve Ergenler (10-17 yaş arası):
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun 10 ila 17 yaş arasındaki hastalarda bipolar I depresyon

tedavisi için araştırıldığı 8 haftalık tek bir randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada aşağıdakiler gözlemlenmiştir:
Hayati Bulgular — Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar ile plasebo ile tedavi edilen hastalar karşılaştırıldığında, ortalama ortostatik kan basıncı ve ayakta nabız hızı tedavi grupları arasında anlamlı düzeyde farklı değildir.
Vücut ağırlığı: Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu grubunun %52,4'ünde ve plasebo grubunun %3,6'sında %7 veya daha fazla kilo artışı meydana gelmiştir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu grubunun %14,1'inde %15 veya daha fazla kilo alımı meydana gelirken, plasebo grubunda hiçbirinde bu durum görülmemiştir.
Laboratuvar Değişiklikleri - Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, plaseboya kıyasla laboratuvar analitlerinde aşağıdaki tedaviye bağlı bulguların (başlangıçta normal veya düşük ile çalışma sırasında herhangi bir zamanda anormal) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık görülmesiyle ilişkilendirilmiştir: ALT yüksekliği (%45,9 vs %2,5); AST yüksekliği (%33,7 vs %7,6); açlık total kolesterol yüksekliği (%28,9 vs %8,2); açlık LDL kolesterol yüksekliği (%19,7 vs %6,5); açlık trigliserid yüksekliği (%52,3 vs %27,3) ve prolaktin yüksekliği (%85 vs %36). Karaciğer enzim değerleri yüksek olan hiçbir hastada sarılık veya karaciğer yetmezliği görülmemiş ve Hy Kuralı kriterleri karşılanmamıştır. Beş hastada prolaktin yüksekliği ile ilişkili olabilecek bir yan etki görülmüştür; bu yan etkiler arasında dismenore, galaktore ve yumurtlama bozukluğu yer almıştır.
QT Aralığı Uzaması — Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, plaseboya kıyasla QT cF aralığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük bir ortalama artışla ilişkilendirilmiştir (8,2 ms [95% CI 6,2, 10,2]). Hiçbir hastada QT c artışı ≥60 ms veya QT c ≥480 ms gelişmemiştir (bkz. Bölüm 4.4.).

Pazarlama Sonrası Deneyimi
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, fluoksetin veya olanzapin monoterapisinin onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bu reaksiyonlar belirsiz büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden, bunların sıklığını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaç maruziyetiyle nedensel bir ilişki değerlendirmek zordur.

Piyasaya sunulmayı takiben bildirilen ve olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisiyle geçici olarak ilişkili (ama mutlaka nedensel olarak ilişkili olması gerekmeyen) advers reaksiyonlar; rabdomiyoliz ve venöz tromboembolik olayları (pulmoner embolizm ve derin ven trombozu dahil) içermektedir.

Fluoksetin: anosmi, aplastik anemi, kolestatik sarılık, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS), eozinofilik pnömoni [3], eritema multiforme, şiddet içeren davranış [3], atriyal fibrilasyon [3], katarakt, serebrovasküler olay [3], epidermal nekroliz, eritema nodozum, kalp durması [3], karaciğer yetmezliği/nekroz, hipoglisemi, hiposmi, böbrek yetmezliği, hafıza bozukluğu, optik nörit, pulmoner hipertansiyon, Stevens-Johnson sendromu.

Olanzapin: Diyabetik koma, sarılık, ≥1000 mg/dL'lik rastgele trigliserid düzeyleri, huzursuz bacak sendromu, kekemelik [4], tükürük hipersekresyonu, alerjik reaksiyon (örn. anafilaktoid reaksiyon, anjiyoödem, pruritus veya ürtiker), diyabetik ketoasidoz, kesilme reaksiyonu (diyaforez, bulantı veya kusma), Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Reaksiyonu (DRESS), fekal inkontinans ve uyurgezerlik.

[3] Bu terimler ciddi advers olayları temsil eder ancak yan etki ilaç reaksiyonları tanımına uymaz. Ciddiyetlerinden dolayı buraya dahil edilmişlerdir.
[4] Kekemelik yalnızca oral ve uzun etkili enjeksiyon (LAI) olanzapin formülasyonlarında incelenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır.

Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz Aşımı ve Tedavisi

REXAPİN PRO — Olanzapin ve fluoksetinin birlikte kullanıldığı pazarlama öncesi klinik çalışmalar sırasında, 5 çalışma süjesinde hem fluoksetin hem de olanzapinin aşırı dozda alındığı bildirilmiştir. 5 süjeden dördünde bilinç kaybı (3) veya koma (1) görülmüştür. Can kaybı yaşanmamıştır.

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu — Doz aşımında bilinç kaybı veya koma gözlenmiştir. Herhangi bir fatalite olmamıştır. Kombinasyon tedavisi doz aşımı, >20 mg olanzapinle ile >80 mg fluoksetin kombinasyonu dozunun alımına ilişkin bir şüphe veya doğrulama olarak tanımlanmaktadır. Bu raporlarla ilişkili advers reaksiyonlar arasında somnolans (sedasyon), bilinç bozukluğu (koma), nörolojik fonksiyon bozukluğu (ataksi, konfüzyon, konvülsiyonlar, dizartri), aritmiler, letarji, esansiyel tremor, ajitasyon, akut psikoz, hipotansiyon, hipertansiyon ve saldırganlık yer almaktadır. Ölümler alkol, tiyoridazin, oksikodon ve propoksifen gibi ek maddelere maruz kalma ile karışmıştır.

Olanzapin — Tek başına olanzapin doz aşımına ilişkin pazarlama sonrası raporlarda, vakaların çoğunda semptomlar rapor edilmiştir. Semptomatik hastalarda ≥%10 insidansla görülen semptomlar; ajitasyon/agresiflik, disartri, taşikardi, çeşitli ekstrapiramidal semptomlar ve sedasyondan komaya kadar değişen bilinç seviyesi azalmalarını içermiştir. Daha az yaygın olarak bildirilen semptomlar arasında aşağıdaki potansiyel olarak tıbben ciddi reaksiyonlar yer almıştır: aspirasyon, kardiyopulmoner arest, kardiyak aritmiler (supraventriküler taşikardi veya normal ritmin spontane olarak geri geldiği sinüs kesilmesi yaşayan bir hasta), deliryum, muhtemel nöroleptik malign sendrom, solunum depresyonu/durması, konvülziyon, hipertansiyon ve hipotansiyon. 1 ölüm vakasında akut olarak muhtemelen 450 mg kadar oral olanzapin dozu alındığı rapor edilmiş, ancak başka bir vakada yaklaşık 2 g kadar akut oral olanzapin alımının ardından sağ kalım bildirilmiştir.

Fluoksetin doz aşımında aşağıdakiler bildirilmiştir:
- Gecikmeli olabilen nöbetler ve koma dahil olmak üzere değişen mental durum.
- QRS ve QTc aralığının uzaması, geniş kompleksli taşikardiler, Torsades de Pointes ve kalp durması gibi gecikmiş olabilen kardiyovasküler toksisite. En sık hipertansiyon görülür, ancak nadiren tek başına veya alkol gibi eş zamanlı alınan ilaçlarla birlikte hipotansiyon görülebilir.
- Serotonin sendromu (diğer pro-serotonerjik ilaçlarla çoklu ilaç doz aşımı olan hastalarda risk daha yüksek olabilir).

Doz Aşımı Tedavisi

Doz aşımını idare ederken, çoklu ilaç alımı olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hava yolunu açın, koruyun ve yeterli havalandırmayı sağlayın. Derhal kardiyovasküler izleme başlatılmalı ve muhtemel aritmileri saptamak için sürekli elektrokardiyografik izlemeyi de içermelidir.
Özel önlem REXAPİN PRO alan veya yakın zamanda almış ve aşırı miktarda TCA (trisiklik antidepresan) kullanmış hastaları kapsamaktadır. Bu gibi durumlarda ana TCA ve/veya aktif metabolitin birikimi ciddi sekel olasılığını artırır ve yakın tıbbi gözlem için gereken süreyi uzatır.

Olanzapin ve fluoksetinin dağılım hacminin büyük olması nedeniyle; zorlamalı diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve kan değişiminin faydalı olması muhtemel görünmemektedir. Fluoksetin veya olanzapin doz aşımı için bilinen bir antidot bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakoterapötik Grup:
Psikoleptikler ile Kombine Antidepresanlar
ATC Kodu: N06CA03

5.1 Farmakodinamik Özellikler
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, 3 monoaminerjik nöral sistemin (serotonin, noradrenalin ve dopamin) aktivasyonunun artmış antidepresan etkiden sorumlu olduğu öne sürülmüştür.

Olanzapin aşağıdaki reseptörlere yüksek afinite ile bağlanır:serotonin 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_6 dopamin D_{1-4}, histamin H_1 ve adrenerjik α_1 reseptörler. Olanzapin serotonin 5-HT_3 ve muskarinik M_{1-5} reseptörler üzerine orta dereceli bir antagonistik afiniteye sahiptir. Olanzapin $GABA_A$, BZD ve β-adrenerjik reseptörler zayıf bağlanır.
Fluoksetin serotonin taşıyıcısının bir inhibitörüdür ve norepinefrin ve dopamin taşıyıcılarının zayıf bir inhibitörüdür.

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun 10 ila 17 yaş arasındaki hastalarda Bipolar I Bozukluğu ile İlişkili Depresif Epizotların akut tedavisi için güvenliliği ve etkililiği, 8 haftalık tek bir randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada (N = 255) belirlenmiştir. Hastalara günde 3/25 mg dozda başlanmış ve iki hafta boyunca maksimum doz olan günde 12/50 mg'a kadar zorla titrasyon yapılmıştır. 2. haftadan sonra olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun dozlaması 6/25, 6/50 veya 12/50 mg/gün aralığında esnek bir şekilde uygulanmıştır. Ortalama doz olanzapin 7,7 mg ve fluoksetin 37,6 mg 'dır. Çocuk ve ergenlerde önerilen başlangıç dozu günde 3/25 mg'dır (yetişkinlerden daha düşüktür). Çalışmada kullanılan zorunlu titrasyondan ziyade esnek dozajlama önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2)

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile çocuklarda ve ergenlerde gözlenen advers olay tipleri genellikle yetişkinlerde gözlenenlere benzer olmuştur. Ancak bazı değişikliklerin büyüklüğü ve sıklığı çocuklarda ve ergenlerde yetişkinlere göre daha fazladır. Bunlar arasında lipidlerde, hepatik enzimlerde ve prolaktinde artışlar ve QT aralığında artışlar yer almaktadır (bkz. Bölüm 4.4.). Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile tedavi edilen çocuk ve ergenlerde %7 veya daha fazla kilo alımının sıklığı ve lipidlerde, hepatik analitlerde ve prolaktin düzeylerinde artışların büyüklüğü ve sıklığı, olanzapin monoterapisi ile tedavi edilen ergenlerde gözlenenlere benzer olmuştur.

Demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastalarda olanzapin ile yapılan 5 plasebo kontrollü çalışmada (n=1184), olanzapin ile tedavi edilen hastalarda en az %2 oranında ve plasebo ile tedavi edilen hastalardan anlamlı olarak daha yüksek oranda aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir: düşme, somnolans, periferik ödem, anormal yürüyüş, idrar inkontinansı, letarji, kilo artışı, asteni, pireksi, pnömoni, ağız kuruluğu ve görsel halüsinasyonlar. Olanzapin grubunda istenmeyen etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı plaseboya göre anlamlı derecede daha yüksektir (%13'e karşı %7). Olanzapin ile tedavi edilen demansla ilişkili psikozlu yaşlı hastalar plaseboya göre daha yüksek ölüm riski altındadır.

5.2 Farmakokinetik Özellikler Genel Özellikler
Fluoksetin (60 mg tek doz veya 8 gün süreyle günlük 60 mg doz), 5 mg'lık bir dozdan sonra olanzapinin ortalama maksimum konsantrasyonunda küçük bir artış (%16), ortalama eğri altı alanda bir artış (%17) ve olanzapinin ortalama görünür klerensinde küçük bir azalma (%16) oluşturdu. Başka bir çalışmada, olanzapinin görünür klerensinde %14'lük benzer bir azalma,

25 mg veya daha yüksek fluoksetin dozu ile birlikte 6 veya 12 mg dozlarda olanzapin verilişini takiben gözlendi. Klerensteki azalma biyoyararlanımdaki bir artışı göstermektedir. Terminal yarılanma-ömrü etkilenmedi; bu nedenle kararlı duruma erişme süresinde değişiklik olmamalıdır. Terapötik doz aralığında birlikte verildiklerinde olanzapin ve fluoksetinin kararlı durum plazma konsantrasyonları her bir ajanın monoterapisi ile tipik olarak elde edilenlerle karşılaştırılabilir durumdaydı. Olanzapin klerensinde her iki çalışmada gözlenen küçük değişiklik, muhtemelen, olanzapinin CYP2D6 ile minör metabolik yolağının güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan fluoksetin tarafından inhibe edilmesini göstermektedir ve klinik yönden önemli sayılmamıştır. Bu nedenle, bireysel bileşenlerin farmakokinetiklerinin, kombinasyonun bütün olarak farmakokinetiğini makul derecede karakterize etmesi beklenir.

Emilim:
Tek bir oral 12 mg/50 mg olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu dozunu takiben olanzapin ve fluoksetin doruk plazma konsantrasyonları yaklaşık olarak sırasıyla 4 ve 6 saatte oluşur. Besinlerin olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu emilimi ve biyoyararlanımı üzerine etkisi incelenmemiştir. Olanzapinin biyoyararlanımı ve fluoksetinin biyoyararlanımı besinlerden etkilenmemektedir. REXAPİN PRO'nun biyoyararlanımı üzerinde besinlerin önemli bir etkisi olması olası değildir.
Olanzapin — Olanzapin, oral dozunu takiben iyi emilir ve yaklaşık 6 saat sonra doruk konsantrasyonuna ulaşır. Besinler olanzapin emiliminin hızını veya miktarını etkilemezler. Belirgin ilk geçiş etkisine uğrar; verilen dozun yaklaşık %40'ı sistemik dolaşıma ulaşmadan önce metabolize edilir.
Fluoksetin — Oral yoldan 40 mg tek dozdan 6-8 saat sonra 15-55 ng/mL düzeylerinde doruk plazma fluoksetin konsantrasyonları gözlenir. Besinler, fluoksetin emilimini klinik yönden muhtemelen önemli olmayan bir şekilde 1-2 saat geciktirebilmelerine karşın, fluoksetinin sistemik biyoyararlanımını etkiliyor görünmemektedir.

Dağılım
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun in vitro insan plazma proteinlerine bağlanması bireysel bileşenlerininki gibidir.
Olanzapin — Olanzapin tüm vücuda yaygın bir şekilde dağılır; dağılım hacmi yaklaşık 1000 L'dir. 7-1100 ng/mL konsantrasyon aralığında plazma proteinlerine %93 oranında bağlanır; başlıca albümin ve α_1-asit glikoproteine bağlanır.
Fluoksetin — 200-1000 ng/mL konsantrasyon aralığında, fluoksetinin yaklaşık %94,5'i in vitro insan serum proteinlerine, albümin ve α_1-asit glikoproteine bağlanır. Fluoksetin ve proteine-yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlar arasında etkileşim tam olarak incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5.).

Biyotransformasyon
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu tedavisi terapötik doz aralığında fluoksetin ile görülene benzer kararlı norfluoksetin konsantrasyonları verdi.
Olanzapin — Olanzapin klinik doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir. Yarılanma- ömrü 21 ile 54 saat (5-95 yüzdelik; ortalama 30 saat) arasında ve görünür plazma klerens aralığı 12 ile 47 L/saat (5-95 yüzdelik; ortalama 25 L/saat) arasında değişir. Günde bir kez olanzapin verilişi yaklaşık 1 hafta içinde, tek dozlardan sonra oluşan konsantrasyonların yaklaşık iki katı bir kararlı-durum konsantrasyonu sağlar. Olanzapinin plazma konsantrasyonları, yarılanma-ömrü ve klerensi bireylerin sigara içme durumu, cinsiyet ve yaşına göre değişkenlik gösterir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.).
^{14}C-işaretli olanzapin oral tek dozundan sonra, olanzapin dozunun %7'si idrarda değişmemiş ilaç şeklinde saptandı; bu durum olanzapinin büyük ölçüde metabolize edildiğini göstermektedir. Dozun yaklaşık %57 ve %30'u sırasıyla idrarda ve feçeste çıkarıldı. Plazmada, total radyoaktivite EAA değerinin yalnızca %12'sinden olanzapin sorumlu idi; bu durum, önemli derecede metabolitlere maruziyeti göstermektedir. Çoklu dozdan sonra, dolaşımdaki majör metabolitler, olanzapin

konsantrasyonunun %44'ünde kararlı durumda mevcut 10-N-glukuronid ve olanzapin konsantrasyonunun %31'inde kararlı durumda mevcut 4'-N-desmetil olanzapin idi. Her iki metabolit, gözlenen konsantrasyonlarda farmakolojik aktiviteye sahip değildi.
Doğrudan glukuronidasyon ve CYP450 aracılı oksidasyon olanzapinin başlıca metabolik yolaklarıdır. In vitro çalışmalar CYP1A2, CYP2D6 ve flavin-içeren monoksijenaz sisteminin olanzapin oksidasyonunda yer aldığını göstermektedir. CYP2D6-aracılı oksidasyon, bu enzimin eksik olduğu bireylerde olanzapin klerensi azalmadığından, minör bir in vivo metabolik yol olarak görünmektedir.
Fluoksetin — Fluoksetin, R-fluoksetin ve S-fluoksetin enantiomerlerinin rasemik bir karışımıdır (50/50). Hayvan modellerinde her iki enantiomer temel olarak eşdeğer farmakolojik aktiviteye sahip, spesifik ve güçlü serotonin geri-alım inhibitörleridir. S- fluoksetin enantiomeri daha yavaş elimine edilir ve kararlı durumda plazmada baskın olan enantiomerdir.
Fluoksetin saptanmış tek aktif metaboliti olan fluoksetine CYP2D6 yoluyla karaciğerde yaygın bir şekilde metabolize edilir. Tanımlanmamış bazı metabolitler mevcuttur.
Hayvan modellerinde, *S*-norfluoksetin serotonin geri-alımının güçlü ve selektif bir inhbitörüdür ve aktivitesi temel olarak *R*- veya *S*-fluoksetine eşdeğerdir. *R*-norfluoksetin serotonin geri-alımının inhibisyonu yönünden ana ilaçtan anlamlı derecede daha az güçlüdür. Başlıca eliminasyon yolu karaciğer metabolizması yoluyla, böbrekler yoluyla atılan inaktif metabolitlere dönüşümdür.

Biyotransformasyon ile İlişkili Klinik Sorunlar
Fluoksetin metabolizmasının kompleks olmasının olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun klinik kullanımını potansiyel olarak etkileyen birçok sonucu bulunmaktadır.
Metabolizmada Değişkenlik — Popülasyonun bir altkümesinde (%7 civarı) ilaç metabolize edici enzim CYP2D6 aktivitesi düşüktür. Bu gibi bireyler; debrisokin, dekstrometorfan ve trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) gibi ilaçların "zayıf metabolizörleri" olarak adlandırılır. Rasemat olarak uygulanan etiketlenmiş ve etiketlenmemiş enantiyomerlerin yer aldığı bir çalışmada, bu bireyler S-fluoksetini daha düşük bir hızda metabolize etmiş ve böylece daha yüksek *S*-fluoksetin konsantrasyonları sağlamıştır. Bunun sonucunda, kararlı durum S- norfluoksetin konsantrasyonları da daha düşük olmuştur. Bu zayıf metabolizörlerdeki *R*- fluoksetin metabolizması normal görünmektedir. Zayıf metabolizörlerde 4 enantiyomerin kararlı durumdaki plazma konsantrasyonlarının toplamı normal metabolizörlere kıyasla önemli ölçüde daha büyük olmamıştır. Dolayısıyla net farmakodinamik aktiviteler temel olarak aynı olmuştur. Alternatif doyurulabilir-olmayan fluoksetin yolları (CYP2D6 dışı) da fluoksetin metabolizmasına katkıda bulunur. Bu durum, fluoksetinin sınırsız artıştan ziyade bir kararlı durum konsantrasyonunu nasıl sağladığını açıklar.
TCA'lar ve diğer seçici serotonin antidepresanları içeren diğer bileşiklerin metabolizmasında olduğu gibi CYP2D6 sistemi içeren fluoksetin metabolizması nedeniyle, bu enzimle metabolize olan ilaçlarla eşzamanlı tedavi de (örneğin TCA'lar gibi) ilaç etkileşimlerine yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5.).

Eliminasyon
Fluoksetin- Fluoksetinin ve etkin metaboliti olan norfluoksetinin yavaş eliminasyonu (eliminasyon yarı ömrü fluoksetinde akut uygulamadan 1-3 gün, kronik uygulamadan 4-6 gün sonra, norfluoksetinde akut ve kronik uygulamadan 4-16 gün sonra), sabit bir doz kullanıldığında dahi bu aktif türlerin kronik kullanımda önemli ölçüde birikmesine ve kararlı durumun sağlanmasında gecikmeye yol açar. 30 gün süreyle 40 mg/gün dozlamadan sonra, 91-302 ng/mL aralığında fluoksetin ve 72-258 ng/mL aralığında norfluoksetin plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Fluoksetinin metabolizması dozla orantılı olmadığından, fluoksetin plazma konsantrasyonları tek doz çalışmalarında öngörülenlerden daha yüksek olmuştur. Bununla birlikte, norfluoksetinin doğrusal farmakokinetiğe sahip olduğu görülmektedir. Ortalama terminal yarılanma ömrü tekli doz sonrası 8,6 gün, çoklu dozlama sonrası 9,3 gün olmuştur. Uzatılmış dozlama sonrası kararlı durum seviyeleri 4-5 haftada görülenle benzer olmuştur.

Fluoksetinin ve norfluoksetinin uzun eliminasyon yarılanma ömürleri (esas olarak bireysel hasta özelliklerine, önceki doz rejimine ve kesilme sırasında önceki tedavinin süresine bağlı olarak) dozlamanın kesilmesi durumunda dahi etkin maddenin vücutta haftalarca kalmasını temin eder. İlaç kesilmesi gerektiğinde veya fluoksetinin kesilmesinin ardından fluoksetinle veya norfluoksetinle etkileşebilecek ilaçların reçete edilmesi halinde böyle bir durumun ortaya çıkma potansiyeli söz konusudur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

REXAPİN PRO farmakokinetiği yaşlı hastalarda olanzapinin ve fluoksetinin tekil farmakokinetik profillerine bağlı olarak değişebilir. Yaşlılarda, özellikle ilaç metabolizması ve/veya farmakokinetik hassasiyet konusunda ek etkiye neden olabilecek diğer faktörlerin de bulunması halinde dikkatli olunmalıdır.

24 sağlıklı deneğin yer aldığı bir çalışmada olanzapinin ortalama yarılanma ömrü yaşlı hastalarda (≥65 yaşında) yaşlı olmayan hastalara kıyasla (<65 yaş) 1,5 kat daha uzun olmuştur.

Sağlıklı yaşlı deneklerdeki (≥65 yaş) tek doz fluoksetin atılımı yaşlı olmayan normal deneklere göre önemli farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte; ilacın uzun yarılanma ömrü ve doğrusal olmaya atılımı dikkate alındığında, tek doz çalışması özellikle sistemik hastalıkları olan veya eşzamanlı hastalıkları için çoklu ilaç alan yaşlılarda farmakokinetiğin değişmesi olasılığının göz ardı edilmesi için yeterli değildir. Yaşın fluoksetin metabolizması üzerindeki etkisi 6 hafta süreyle 20 mg fluoksetin alan yaşlı (≥60 yaş), ancak sağlık sorunu olmayan 260 depresyonlu hasta üzerinde araştırılmıştır. Kombine fluoksetin artı norfluoksetin plazma konsantrasyonları 6 hafta sonunda 209,3 ± 85,7 ng/mL olmuştur. Bu yaşlı hastalarda yaşla bağlantılı herhangi bir olağandışı advers reaksiyon modeli gözlenmemiştir.

Böbrek Yetmezliği

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu farmakokinetiği böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Ancak tekil olanzapin ve fluoksetin farmakokinetik özellikleri böbrek yetmezliği olan hastalarda önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Böbrek yetmezliğine bağlı olarak düzenli REXAPİN PRO doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir.

Olanzapin atılımdan önce yüksek ölçüde metabolize edildiği ve ilacın sadece %7'si değişmeden atıldığı için, renal disfonksiyonunun olanzapinin farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi olması çok muhtemel değildir. Olanzapinin normal ve şiddetli renal yetmezliği olan deneklerdeki benzer farmakokinetik özellikleri böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı doz ayarlamasının gerekli olmadığına işaret etmektedir. Ayrıca, olanzapin diyalizle uzaklaşmaz. Böbrek yetmezliğinin olanzapin metabolit eliminasyonu üzerindeki etkisine ilişkin çalışma yapılmamıştır.

Diyalizdeki depresyonlu hastalarda (N=12) 2 ay süreyle günde bir kez uygulanan 20 mg fluoksetin, normal renal fonksiyonlara sahip hastalarda görülene benzer kararlı durum fluoksetin ve norfluoksetin plazma konsantrasyonları sağlamıştır. Fluoksetinin renal yoldan atılan metabolitlerinin şiddetli renal disfonksiyonlu hastalarda yüksek seviyelerde birikmesi olasılığı söz konusu olsa da, böbrek yetmezliği olan hastalarda düzenli olarak daha düşük veya daha seyrek doz kullanımı gerekli değildir.

Karaciğer Yetmezliği

REXAPİN PRO farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda olanzapinin ve fluoksetinin tekil farmakokinetik profillerine bağlı olarak değişebilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda en düşük başlangıç dozu düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4.).

Her ne kadar karaciğer yetmezliğinin olanzapin klerensini düşürmesi beklense de, klinik olarak anlamlı derecede sirozlu (Childs-Pugh Sınıflandırması A ve B) ve karaciğer fonksiyonu yetmezliği olan deneklerle (N=6) yapılan bir çalışma olanzapinin farmakokinetiği üzerindeki etkinin az olduğunu ortaya koymuştur.

Karaciğer yetmezliği, başlıca metabolizma yerinden de tahmin edilebileceği gibi fluoksetin eliminasyonunu etkileyebilir. Sirozlu hastalarda yapılan bir çalışmada fluoksetinin eliminasyon yarı ömrü, karaciğer hastalığı olmayan deneklerde görülen 2-3 günlük değere karşı ortalama 7,6 gün

değeriyle uzamış; sirozlu hastalardaki norfluoksetin eliminasyonu da normal deneklerdeki 7-9 günlük aralığa kıyasla 12 günlük ortalama süreyle gecikmiştir.

Cinsiyet

Olanzapin klerensi kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık %30 daha düşüktür. Bununla birlikte, etkililik ve advers etkiler açısından erkeklerle kadınlar arasında belirgin bir farklılık bulunmamaktadır. Cinsiyete göre dozaj değişikliklerine gereksinim bulunmamaktadır.

Sigara Kullanımı

Sigara kullananlarda olanzapin klerensi %40 daha yüksek olsa da, düzenli dozaj değişiklikleri gereksinimi söz konusu değildir.

Irk

Irkın etkilerini araştırmak amacıyla bir olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu farmakokinetik çalışması yürütülmemiştir. Yapılan in vivo çalışmalar, olanzapin maruziyetinin Japon, Çinli ve Kafkasyalılarda, özellikle vücut ağırlığı farklılıklarının normalleştirilmesinden sonra, benzer olduğunu göstermiştir. Bu nedenle ırka göre dozaj değişiklikleri rutin olarak gerekli değildir.

Kombine Etkiler

Yaş, sigara kullanımı ve cinsiyetin kombine etkileri popülasyonlar arasında büyük farmakokinetik farklılıklara yol açabilir. Sigara kullanan genç erkeklerdeki olanzapin klerensi, sigara içmeyen yaşlı kadınlardaki klerense kıyasla 3 kat fazla olabilir.

Olanzapin bileşeninin yavaş metabolizmasına yol açabilecek faktörlerin kombinasyonunu sergileyen hastalarda REXAPİN PRO dozaj modifikasyonu gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Çocuklar ve Ergenler (10 ila 17 yaş)

Pediatrik olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu çalışmasına dayanarak, kararlı durum olanzapin, fluoksetin ve norfluoksetin plazma konsantrasyonları, düşük vücut ağırlığına (50 kg'dan az) sahip pediatrik hastalarda, yüksek vücut ağırlığına (50 kg'dan fazla veya eşit) sahip pediatrik hastalara göre sırasıyla yaklaşık %31, %76 ve %38 daha yüksekti. Yüksek vücut ağırlığına sahip pediatrik hastalardaki maruziyetler, daha önce yetişkinlerde gözlenenlere benzerdi. Vücut ağırlığına göre doz değişikliğine gerek yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile herhangi bir karsinojenite, mutajenite veya fertilite çalışması yürütülmemiştir. Aşağıdaki veriler tek tek bileşenlerle yapılan çalışmalardaki bulgulara dayanmaktadır ve tüm doz katları (vücut yüzey alanına göre) olanzapin ve fluoksetin kombinasyonundaki 12 mg olanzapin veya 50 mg fluoksetinin önerilen maksimum insan dozunu (MRHD) yansıtmaktadır.

Karsinojenez

Olanzapin — Oral karsinojenite çalışmaları farelerde ve sıçanlarda yürütüldü. Olanzapin 78-haftalık iki çalışmada 3; 10 ve 30/20 mg/kg/gün [mg/m^2 bazında önerilen maksimum insan dozunun (insanlar için önerilen maksimum doz) 1-12 katına eşdeğer] ve 0,25; 2 ve 8 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 3 katına eşdeğer) dozlarda farelere verildi. Sıçanlara 2 yıl süre ile 0,25; 1; 2,5 ve 4 mg/kg/gün (erkekler) ve 0,25; 1; 4 ve 8 mg/kg/gün (dişiler) (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun sırasıyla 3 ve 7 katına eşdeğer) dozlarda verildi. Karaciğer hemanjiyomları ve hemanjiyosarkomları 1 fare çalışmasında dişilerde (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 2 katına eşdeğer) anlamlı derecede arttı. Bu tümörler başka bir fare çalışmasında dişilerde (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 12 katına eşdeğer) artmadı; söz konusu çalışmada 30/20 mg/kg/gün grubundaki erkeklerde erken mortalite yönünden yüksek bir sıklık vardı. Meme bezi adenomları ve adenokarsinomlarının sıklığı, dişi farelerde ≥2 mg/kg/gün dozda ve dişi sıçanlarda ≥4 mg/kg/gün dozda (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun sırasıyla 1 ve 3 katı) anlamlı derecede arttı. Antipsikotik ilaçların, rodentlerde prolaktin düzeylerini kronik olarak yükselttikleri gösterilmiştir. Serum

prolaktin düzeyleri olanzapin karsinojenite çalışmaları sırasında ölçülmedi; ancak, subkronik toksisite çalışmaları sırasındaki ölçümler, olanzapinin karsinojenite çalışmasında kullanılan aynı dozlarda, serum prolaktin düzeylerini sıçanlarda 4-katına yükselttiğini gösterdi. Diğer antipsikotik ilaçların kronik verilişinden sonra rodentlerde meme bezi neoplazilerinde bir artış bulunmuştur ve bunların prolaktin-aracılı oldukları kabul edilir. Rodentlerdeki prolaktin-aracılı endokrin tümör bulgusunun insan riski ile ilişkisi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4.).
Fluoksetin — Sıçanlara ve farelere 2 yıl süre ile sırasıyla 10 ve 12 mg/kg/gün doza (çocuklara verilen 20 mg'lık dozda, mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun sırasıyla yaklaşık 2 ve 1 katı) dek diyetle fluoksetin verilişi karsinojenite kanıtı oluşturmadı.

Mutajenez
Olanzapin — Ames ters mutasyon testi, farelerde in vivo mikronükleus testi, Chinese hamster ovaryum hücrelerinde kromozomal aberasyon testi, sıçan hepatositlerinde programlanmamış DNA sentezi testi, fare lenfoma hücrelerinde ileri mutasyon testinin indüksiyonu veya Chinese hamster kemik iliğinde in vivo kardeş kromatid değişim testinde olanzapinin genotoksik potansiyeline ilişkin bir kanıt bulunamadı.
Fluoksetin — Fluoksetin ve norfluoksetinin, aşağıdaki tayinlere dayanarak genotoksik etkileri olmadığı gösterilmiştir: bakteriyel mutasyon testi, sıçan hepatosit kültüründe DNA onarım testi, fare lenfoma testi ve Chinese hamster kemik iliğinde in vivo kardeş kromatid değişim testi.

Fertilitenin Bozulması
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile fertilite çalışmaları yürütülmedi. Ancak, 3 ay süreli bir tekrar-doz toksikoloji çalışmasında, ovaryum ağırlığı olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun düşük doz [2 ve 4 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında sırasıyla 12 mg (olanzapin) ve 50 mg (fluoksetin) insanlar için önerilen maksimum dozun 2 ve 1 katı)] ve yüksek dozu [4 ve 8 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında sırasıyla insanlar için önerilen maksimum dozun 3 ve 2 katı)] ile tedavi edilen dişilerde azaldı. Azalmış ovaryum ağırlığı ve corpora luteal deplesyon ve uterus atrofisi yüksek-dozda kombinasyon alan dişilerde, tek başına olanzapin veya fluoksetin alan dişilerden daha fazla miktarda gözlendi. 3-aylık bir tekrar-doz toksikoloji çalışmasında, yüksek doz olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile [sırasıyla 5 ve 5 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 14 ve 3 katı)] ve tek başına olanzapin ile (5 mg/kg/gün veya mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 14 katı) azalmış epididimal sperm ve azalmış testiküler ve prostat ağırlıkları gözlendi.
Olanzapin — Sıçanlarda bir oral fertilite ve üreme performans çalışmasında, erkek çiftleşme performansı, ancak fertilite değil, 22,4 mg/kg/gün dozda bozuldu ve dişi fertilitesi 3 mg/kg/gün dozda (mg/m^2 bazında 12 mg'lık günlük oral insanlar için önerilen maksimum dozun sırasıyla 18 ve 2 katı) azaldı. Olanzapin tedavisinin kesilmesi erkek-çiftleşme performansı üzerindeki etkileri düzeltti. Dişi sıçanlarda, prekoital dönem uzadı ve çiftleşme indeksi 5 mg/kg/gün dozda (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 4 katı) azaldı. 1,1 mg/kg/gün dozda (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 1 katı) diestrus uzadı ve estrus gecikti; bu nedenle olanzapin ovulasyonda bir gecikme oluşturabilir.
Fluoksetin — Erişkin sıçanlarda 7,5 ve 12,5 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında ergenlere verilen insanlar için önerilen maksimum doz olan 50 mg'ın yaklaşık 1 ve 2 katı) dozlarına dek dozlarda gerçekleştirilen iki fertilite çalışması, fluoksetinin fertilite üzerine advers etkileri olmadığını gösterdi. Ancak, gelişmekte olan sıçanlar fluoksetin ile tedavi edildiğinde fertilite üzerinde advers etkiler görüldü (bkz. Bölüm 4.5.).

Genç Hayvan Toksisitesi Verileri
Fluoksetin — Juvenil hayvan toksisitesi çalışmaları yalnızca fluoksetin için gerçekleştirilmiştir. Yavru sıçanların sütten kesilmeden olgunluğa kadar fluoksetine maruz kalmasının ardından kas dokusu, nörodavranış, üreme organları ve kemik gelişimi üzerinde önemli toksisite gözlenmiştir. Sıçanlara sütten kesilme sonrası 21. günden yetişkinlik dönemi 90. güne kadar 3, 10 veya 30 mg/kg/gün fluoksetin oral uygulaması testiküler dejenerasyon ve nekroz, epididimal vakuolasyon

ve hipospermi (30 mg/kg/gün'de, 20 mg/gün MRHD'deki pediyatrik hastalarda ortalama EAA'nın yaklaşık 5-10 katı plazma maruziyetine [EAA] karşılık gelir), Serum kreatin kinaz seviyelerinde artış (20 mg/gün MRHD'deki pediyatrik hastalarda ortalama EAA'nın 1-2 katı kadar düşük EAA'da), iskelet kası dejenerasyonu ve nekrozu, femur uzunluğu/büyümesinde ve vücut ağırlığı artışında azalma (20 mg/gün MRHD'deki pediyatrik hastalarda ortalama EAA'nın 5-10 katı EAA'da) ile ilişkilendirilmiştir. 30 mg/kg/günlük yüksek doz, tolere edilebilen maksimum dozu aşmıştır. Hayvanlar ilaçsız bir dönemden sonra (dozun kesilmesinden 11 hafta sonrasına kadar) değerlendirildiğinde, fluoksetin nörodavranışsal anormalliklerle (MRHD'de pediyatrik hastalarda ortalama EAA'nın yaklaşık 0,1-0,2 katı kadar düşük EAA'da azalmış reaktivite ve yüksek dozda öğrenme eksikliği) ve üreme fonksiyon bozukluğu (tüm dozlarda çiftleşmede azalma ve yüksek dozda doğurganlıkta bozulma) ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yüksek doz grubunda tespit edilen testis ve epididim mikroskobik lezyonları ve sperm konsantrasyonunda azalma da gözlenmiş olup, ilacın üreme organları üzerindeki etkilerinin geri dönüşümsüz olduğunu göstermektedir. Fluoksetin kaynaklı kas hasarının geri dönüşümlülüğü değerlendirilmemiştir.
Fluoksetinin genç sıçanlarda görülen bu toksisiteleri yetişkin hayvanlarda gözlenmemiştir. Bu çalışmada günde 3, 10 veya 30 mg/kg fluoksetin dozları alan genç sıçanlarda plazma maruziyeti (EAA), günde 20 mg MRHD alan pediatrik hastalardaki ortalama maruziyetin sırasıyla yaklaşık 0,1-0,2, 1-2 ve 5-10 katıdır. Sıçanların ana metabolit olan norfluoksetine maruz kalmaları, MRHD'deki pediatrik maruziyetin sırasıyla yaklaşık 0,3-0,8, 1-8 ve 3-20 katıdır.
Juvenil farelerde 4 haftalık farelere 4 hafta boyunca intraperitoneal yoldan 20 mg/gün oral MRHD'nin mg/m2 bazında 0,5 ve 2 katı dozlarda fluoksetin uygulanması sonucunda kemik gelişiminde spesifik bir etki bildirilmiştir. Her iki dozda da kemik mineralizasyonu ve yoğunluğunda azalma görülmüş, ancak genel büyüme (vücut ağırlığı artışı veya femur uzunluğu) etkilenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize Nişasta (1500)
Dimetikon (350 CS)

Kapsül kılıfı bileşeni: Kinolin sarısı, sunset yellow, azorubin karmoizin, titanyum dioksit, jelatin (sığır).

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^{o}C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 kapsüllük alüminyum/ alüminyum blister ambalajlarda, karton kutuda mevcuttur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

"Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi,
No:4 34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

230 / 54

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ