KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RELİXAN® 6 mg/ 25 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin Madde:
Her bir kapsül, etkin madde olarak 6 mg olanzapin ve 25 mg fluoksetine eşdeğer 27,947 mg fluoksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı Maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Sert Kapsül

Sarı-sarımsı toz içeren hardal sarısı-açık sarı No:3 sert jelatin kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik Endikasyonları

Bipolar I Bozukluk ile İlişkili Depresif Epizotlar
RELİXAN® erişkinlerde Bipolar I Bozukluk ile ilişkili depresif epizotların akut tedavisi için endikedir.

Tedaviye Dirençli Depresyon
RELİXAN®, 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:
RELİXAN® günde bir kez akşamları, genellikle 6/25 mg dozdan başlayarak verilir. 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.

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 RELİXAN® dozları kullanılmalıdır. Metabolizmayı etkileyebilen durumlar veya hastalıkları olanlarda RELİXAN® kullanırken dikkatli olunması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:
RELİXAN®'ın 18 yaş altı pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Olanzapin —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. Olanzapin ile tedavi edilen demansla ilişkili psikozlu yaşlı hastalar plaseboya göre daha yüksek ölüm riski altındadır. 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. Uyarılar ve Önlemler)*.

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.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etken maddeye veya içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık.
- İlaç etkileşmesi riski nedeniyle, bir MAOI ile birlikte veya MAOI kesildikten sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. RELİXAN® kesildikten sonra bir MAOI'ne başlamadan önce en az 5 hafta beklenmelidir.
- İlaç etkileşmesi veya QTc uzaması riski nedeniyle pimozid ile birlikte kullanılmamalıdır.
- QTc mesafesinde uzama veya plazma tiyoridazin düzeylerinde yükselme potansiyeli nedeniyle tiyoridazin ile birlikte kullanılmamalıdır. RELİXAN® kesildikten sonraki 5 hafta içinde tiyoridazin kullanılmamalıdır.

4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

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

İntihar ve Antidepresan ilaçlar- 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 RELİXAN® 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. RELİXAN® pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

Demans ile ilişkili 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. RELİXAN® demans ile ilişkili psikozu olan hastaların tedavisinde onaylanmamıştır.

Klinik Kötüleşme ve İntihar Riski

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 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 antidepresan çalışmalarında ilaçlar arasında intihar eğilimi riski bakımından kaydadeğer 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.

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.

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. RELİXAN® reçeteleri, doz aşımı riskini azaltmak için, iyi hasta idaresi ile tutarlı en küçük kapsül miktarında yazılmalıdır. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun pediyatrik popülasyonda herhangi bir endikasyonun tedavisinde kullanım onayı almadığı unutulmamalıdır.

Demans ile İlişkili Psikozları olan Yaşlı Hastalar

<u>Artan Mortalite</u> — Antipsikotik ilaçlar ile tedavi gören demans ile ilişkili psikozları olan yaşlı hastalarda artan mortalite riski ile karşı karşıyadır. RELİXAN® demans ile ilişkili psikozlu hastaların tedavisinde onaylanmamıştır.

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).

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.

Hiperglisemi
Hekimler, diabetes mellitus tanısı konulmuş veya artan kan glikoz seviyesi sınırda olan (açlık 100-126 mg/dL, tokluk 140-200 mg/dL) hastalara RELİXAN® reçete ederken riskleri ve faydaları göz önüne almalıdır. RELİXAN® alan hastalar, glikoz kontrolünün kötüleşmesine karşı düzenli olarak izlenmelidir. RELİXAN® 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. 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.

Adolesanlarda Olanzapin Monoterapisi — Kombinasyon halinde olanzapin ve fluoksetinin güvenliliği ve etkililiği 18 yaş altındaki hastalarda tayin edilmemiştir. Olanzapinin güvenliliği ve etkililiği, 13 yaşın altındaki hastalarda tayin edilmemiştir. 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).

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

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.

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)

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.

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.

Adolesanlarda Olanzapin Monoterapisi — Kombinasyon halinde olanzapin ve fluoksetinin güvenliliği ve etkililiği, 18 yaşın altındaki hastalarda tayin edilmemiştir. Olanzapinin güvenliliği ve etkililiği, 13 yaşın altındaki hastalarda tayin edilmemiştir.

Şizofrenili (6 hafta) veya Bipolar I Bozukluğu (manik veya karma epizotlar) 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 ve 20,5 mg/dL'lik artışlar ve açlık HDL kolesterollerinde 4,5 mg/dL'lik ortalama bir azalma görülmüştür.

Kilo Artışı

RELİXAN®'a başlamadan önce kilo almanın potansiyel sonuçları göz önüne alınmalıdır. RELİXAN® alan hastalara düzenli kilo takibi yapılmalıdır.

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.

Uzun süreli (en az 48 hafta) olanzapin çalışmalarında, ortalama kilo artışı 5,6 kg'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.

Adolesanlarda Olanzapin Monoterapisi — Kombinasyon halinde olanzapin ve fluoksetinin güvenliliği ve etkililiği, 18 yaşın altındaki hastalarda tayin edilmemiştir. Olanzapinin güvenliliği ve etkililiği, 18 yaşın altındaki hastalarda tayin edilmemiştir. 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.

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.

Serotonin Sendromu veya Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) benzeri Reaksiyonlar
Potansiyel olarak yaşamı tehdit eden serotonin sendromu veya nöroleptik malign sendromu (NMS) benzeri reaksiyonlar; tek başlarına SNRI'ler ve SSRI'lerin kullanımında fakat özellikle bu ilaçların serotonerjik ilaçlar (triptanlar dahil), serotonin metabolizmasını bozan ilaçlar (MAOI'ler dahil), antipsikotikler ya da diğer dopamin antagonistleri ile birlikte kullanımı sonucu, geliştiği bildirilmiştir. Serotonin sendromu semptomları arasında, ruhsal durum değişmeleri (örn., ajitasyon, halüsinasyon, koma), otonomik instabilite (örn., taşikardi, labil kan basıncı, hipertermi), nöromüsküler anormallikler (örn., hiperrefleksi, inkoordinasyon) ve/veya gastrointestinal semptomlar (örn., bulantı, kusma, ishal) sayılabilir. Serotonin sendromu, en şiddetli formunda, hipertermi, kas tutulması, hayati belirtilerde muhtemel çok hızlı dalgalanmalar ile otonomik instabilite ve ruhsal durum değişmelerini içeren nöroleptik malign sendromu andırabilir. Hastalar, serotonin sendromu veya NMS benzeri bulgu ve semptomların meydana gelmesine karşı izlenmelidir.

RELİXAN®'ın depresyon tedavisi için kullanılan MAOI'lerle birlikte kullanımı kontrendikedir.

RELİXAN®'ın 5-hidroksitriptamin reseptör agonisti (triptan) ile birlikte kullanımı klinik olarak garanti altına alınmışsa, özellikle tedavinin başında ve doz artışları sırasında hastanın dikkatlice gözlemlenmesi önerilir.

RELİXAN®'ın triptofan ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Yukarıdaki reaksiyonların meydana gelmesi halinde RELİXAN® ve antipsikotikler dahil her türlü birlikte kullanılan serotonerjik veya antidopaminerjik ajanlarla tedavi derhal kesilmeli ve destekleyici semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

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 RELİXAN® 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. RELİXAN®'ın Bipolar I Bozukluk ile ilişkili depresyon epizotlarının akut tedavisi için onaylandığına dikkat edilmelidir.

2 kontrollü bipolar depresyon çalışmasında, 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.

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, sendromun kısmen veya tamamen hafiflemesine rağmen, yerleşik tardif diskinezi vakalarının bilinen bir tedavisi yoktur. 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 tedavisi kombinasyonu gören hastaları kapsayan klinik çalışmalarda olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu alan bir hastada tardif diskinezi bulgu ve semptomları meydana gelirse, ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Ancak, bazı hastaların durumu sendromun varlığına rağmen olanzapin ve fluoksetin ile tedavi gerektirebilir. Sürekli tedavi ihtiyacı periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Ortostatik Hipotansiyon
RELİXAN®, 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).

RELİXAN®, 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.

Lökopeni, Nötropeni ve Agranülositoz
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 RELİXAN®'ın 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 $<1000/mm^3$) RELİXAN® 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. RELİXAN®, 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. RELİXAN®, nöbet geçmişi olan veya

sözgelimi Alzheimer demansı gibi potansiyel olarak nöbet eşiğini düşüren durumları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. RELİXAN®, Alzheimer hastalarının tedavisi için onaylanmamıştır. Nöbet eşiğini düşüren durumlar, 65 yaş ve üzeri popülasyonda daha yaygın olabilir.

Anormal Kanama
Fluoksetin dahil SSRI'Ier ve SNRI'ler, kanama reaksiyonları riskini artırabilir. Aspirinin, steroidal olmayan anti-inflamatuvar ilaçların, varfarinin ve diğer anti-koagülanların birlikte kullanımı bu riske katkı yapar. SNRI'Ierinde ve SSRI'Ierin kullanımı ile ilişkili kanama reaksiyonları, ekimoz, hematom, epistaksis, peteşi ve yaşamı tehdit eden kanamalar gözlenebilir.

Hastalar RELİXAN®'ın NSAII'Ier, aspirin ve koagülasyonu etkileyen diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı ile ilişkilendirilen kanama riskine karşı uyarılmalıdır.

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. Yaşlı hastalarda SNRI'ler ve SSRI'Ier 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 RELİXAN®'ın 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
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. Diğer tüm SSS'yi etkileyen ilaçlarda olduğu gibi, RELİXAN®'ın karar verme, düşünme ve motor yetilerini bozma potansiyeli bulunmaktadır. Hastalar, RELİXAN® tedavisinin onları advers olarak etkilemediğinden kesinlikle emin olana kadar, araç dahil tehlikeli makineleri kullanmaya karşı uyarılmalıdır.

Vücut Sıcaklığı Düzenlemesi
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 RELİXAN® reçete edilirken dikkatli olunması önerilir.

Eşlik Eden Hastalığı olan Kişilerde Kullanım
Eşlik eden sistemik hastalıkları olan kişilerde olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile klinik deneyim sınırlıdır. RELİXAN® için, ayrı ayrı bileşenlere ilişkin aşağıdaki tedbirler uygulanabilir.

Olanzapin *in vitro* muskarinik reseptör afinitesi sergiler. Pazarlama öncesi klinik çalışmalarda, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kabızlık, ağız kuruluğu ve taşikardi ile ilişkilendirilmiştir, tüm advers reaksiyonlar muhtemelen kolinerjik antagonizm ile ilişkilidir. Bu advers reaksiyonlar sıklıkla çalışmadan çekilmek için temel oluşturmamıştır; olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, klinik olarak anlamlı prostat hipertrofisi, dar açılı glokomu, paralitik ileus geçmişi veya bağlantılı durumları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Demans ile ilişkili psikozları olan yaşlı hastalar ile yapılan 5 plasebo kontrollü olanzapin çalışmasında (n=1184), olanzapin tedavisi gören hastalarda, en az %2'lik görülme sıklığı ile ve plasebo verilen hastalardan anlamlı derecede daha yüksek olmak üzere, aşağıdaki tedavi kaynaklı advers reaksiyonlar bildirilmiştir: Düşme, uyku hali, periferik ödem, anormal yürüme, idrar kaçırma, letarji, kilo artışı, asteni, pireksi, pnömoni, ağız kuruluğu ve görsel halüsinasyon. Advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviden çekilme oranları, plaseboya kıyasla olanzapinde daha yüksektir (%7'ye karşı %13). Olanzapin tedavisi gören, demans ile ilişkili psikozları olan yaşlı hastalar, plaseboya kıyasla, artan ölüm riski ile karşı karşıyadır. Olanzapin, demans ile ilişkili psikozlu hastaların tedavisinde onaylanmamıştır.

SSS'yi etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi, RELİXAN® demanslı yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Olanzapin demans ile ilişkili psikozları olan hastaların tedavisi olarak onaylanmamıştır, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu yakın geçmişinde miyokardiyal enfarktüs veya stabil olmayan kalp hastalığı bulunan hastalarda değerlendirilmemiş veya kayda değer bir miktarda kullanılmamıştır. Bu tanıların konulduğu hastalar, pazarlama öncesi testi sırasında klinik çalışmaların dışında bırakılmıştır.

Kardiyak hastalarda ve hemodinamik yanıtları etkileyebilecek hastalıkları veya durumları olan hastalarda RELİXAN® kullanılırken dikkatli olunması önerilir.

Hiperprolaktinemi
Dopamin D_2 reseptörlerini antagonize eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, RELİXAN® prolaktin seviyelerini yükseltir ve en orta derece yükselme uygulama boyunca sürer. Hiperprolaktinemi, hipotalamik GnRH'yi bastırabilir, bunun sonucunda, pituiter gonadotropin salgılamasında azalma meydana gelir. Bunun karşılığında, 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 impotans 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. Şu ana kadar yürütülen ne klinik çalışmalar ne de epidemiyolojik çalışmalar, bu ilaç sınıfının kronik

uygulaması ile insanlardaki tümörigenez arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur; mevcut verilerin bu aşamada sonuç çıkarılamayacak kadar sınırlı olduğu düşünülmektedir.

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. 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.

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.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

Olanzapin ve fluoksetinin kombinasyonu diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanımının riskleri sistematik çalışmalarda kapsamlı olarak değerlendirilmemiştir. Fluoksetin ve olanzapinin ilaç-ilaç etkileşimi bölümleri RELİXAN® 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).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)
RELİXAN® 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, RELİXAN® 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 ilaçlar
RELİXAN® 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.

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

Triptanlar
Bir SSRI ile bir triptan kullanımında serotonin sendromuna ilişkin nadir pazarlama sonrası raporlar söz konusu olmuştur. Olanzapin ve fluoksetinin kombinasyonu 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'Iarın varfarinle birlikte uygulanmasında, artan kanamayı da içeren değişen antikoagülan etkiler bildirilmiştir. Varfarin (20-mg tek doz) olanzapinin farmakokinetiğini etkilememiştir. Tek olanzapin dozları varfarinin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Varfarin tedavisi alan hastalar, RELİXAN® 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 .

Diğer İlaçların RELİXAN®'ı Etkileme Potansiyeli
Benzodiazepinler — Olanzapinin diazepamla birlikte uygulanması, olanzapin ile görülen ortostatik hipotansiyonu artırmıştır.

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 .

Alkol — Etanol (45 mg/70 kg tek doz) olanzapinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır.

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, RELİXAN®'ın olanzapin bileşeni için daha düşük doz düşünülmelidir.

Diğer İlaçların Olanzapin üzerindeki Etkisi — Bir CYP2D6 inhibitörü olan fluoksetin, olanzapin klerensini az miktarda düşürür. 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.

RELİXAN®'ın Diğer İlaçları Etkileme Potansiyeli
Pimozid — Fluoksetin ve pimozidin eşzamanlı kullanımı kontrendikedir. Pimozidin diğer antidepresanlarla yapılan klinik çalışmaları ilaç etkileşiminde veya QTc uzamasında bir artışa işaret etmektedir. Pimozid ve fluoksetinle spesifik bir çalışma yapılmamış olsa da, ilaç etkileşimlerin veya QTc uzaması potansiyeli eşzamanlı pimozid ve fluoksetin kullanımını sınırlandırmayı gerektirmektedir.

Karbamazepin — Stabil karbamazepin dozları alan hastalarda, eşzamanlı fluoksetin uygulamasına başlanmasının ardından plazma antikonvülzan konsantrasyonlarında ve klinik antikonvülzan toksisitesinde artışlar görülmüştür.

Alkol — RELİXAN® ile eşzamanlı etanol uygulanması sedasyonu ve ortostatik hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

Tiyoridazin — Tiyoridazin RELİXAN® ile eşzamanlı olarak ya da RELİXAN® kesildikten sonra en az 5 hafta süreyle uygulanmamalıdır.
Tiyoridazin uygulaması, QTc 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 .

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.

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, RELİXAN®'la eşzamanlı uygulamada veya RELİXAN®'ın yakın zamanda kesilmesi halinde TCA dozunun azaltılması ve plazma TCA konsantrasyonlarının geçici olarak izlenmesi gerekebilir.

Antihipertansif Ajanlar — Olanzapinin hipotansiyonu indükleme potansiyeli nedeniyle, RELİXAN® belirli antihipertansif ajanların etkilerini artırabilir.

Levodopa ve Dopamin Agonistleri — RELİXAN®'ın 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. 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 CYP3A 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 anti aritmik 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 RELİXAN® alan hastalarda lityum seviyeleri izlenmelidir.

Plazma Proteinlerine Sıkı Şekilde Bağlanan İlaçlar — Olanzapin ve fluoksetinin kombinasyonu insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanması bireysel bileşenlere benzer niteliktedir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile diğer yüksek protein bağlı ilaçlar arasındaki etkileşim tam olarak değerIendirilmemiştir. 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.

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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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
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) [mg/m^2 bazında maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 1 ve 0,5 katı] ve 4 ve 8 mg/kg/gün (yüksek doz) [mg/m^2 bazında maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 2 ve 1 katı] dozları uygulanmıştır. Tavşanlarda 4 ve 4 mg/kg/gün (düşük doz) [mg/m^2 bazında maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 4 ve 1 katı] ve 8 ve 8 mg/kg/gün (yüksek doz) [mg/m^2 bazında maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 9 ve 2 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 kombinasyon halinde verilmiştir (düşük doz: sırasıyla, 2 ve 4 mg/kg/gün [mg/m^2 bazında MRHD'nin 1 ve 0,5 katı], yüksek doz: sırasıyla, 4 ve 8 mg/kg/gün [mg/m^2 bazında MRHD'nin 2 ve 1 katı, tek başına: sırasıyla, 4 ve 8 mg/kg/gün [mg/m^2 bazında MRHD'nin 2 ve 1 katı]). Yüksek doz kombinasyonu uygulaması aynı dozlarda tek başına uygulanan olanzapin ve fluoksetine kıyasla fötüs mortalitesinde belirgin bir yükselmeye ve büyümede gecikmeye yol açmıştır. Bu etkiler düşük dozda gözlenmemiş, ancak birkaç testiküler dejenerasyon ve atrofi, epididimal sperm deplesyonu ve erkek neslinde infertilite görülmüştür. Yüksek doz kombinasyonunun postnatal dönüm noktaları üzerindeki etkileri yüksek projen mortalitesi nedeniyle değerlendirilememektedir.

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

RELİXAN® gebelik sırasında, sadece potansiyel faydanın fötusa yönelik potansiyel riski karşılaması halinde kullanılmalıdır.

Olanzapin — Sıçanlardaki 18 mg/kg/güne, tavşanlarda ise 30 mg/kg/güne kadar yapılan oral üreme çalışmalarında (mg/m^2 bazında MRHD'nin 9 ve 30 katı) herhangi bir teratojenite kanıtı gözlemlenmemiştir. Sıçanlardaki bir teratoloji çalışmasında, 18 mg/kg/gün dozunda (mg/m^2 bazında MRHD'nin 9 katı) erken resorpsiyonlar ve artan canlı olmayan fötuslar gözlenmiştir. 10 mg/kg/gün dozunda (mg/m^2 bazında MRHD'nin 5 katı) gebelik uzamıştır. Tavşanlardaki bir teratoloji çalışmasında, maternal olarak toksik 30 mg/kg/gün dozunda (mg/m^2 bazında MRHD'nin 30 katı) (artan resorpsiyonlar ve azalan fötal ağırlık olarak görülen) fötal toksisite ortaya çıkmıştır. Hayvan üreme çalışmaları insan yanıtı için her zaman öngörücü olmadığından, bu ilaç gebelikte sadece potansiyel faydanın fötusa yönelik potansiyel riski karşılaması halinde kullanılmalıdır.

Sıçan yavrularında plasental olanzapin aktarımı görülmektedir.

Olanzapinle ile kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalar mevcut değildir. Olanzapinle pazarlama öncesi klinik çalışmalarda yedi gebelik gözlemlenmiş; bunların 2'si normal doğumla, biri kardiyovasküler kusur nedeniyle neonatal ölümle, 3'ü terapötik düşükle, biri de spontane düşükle sonuçlanmıştır.

Fluoksetin — Sıçanlardaki ve tavşanlardaki oral embriyo fötal gelişme çalışmalarında, organogenez boyunca sırasıyla 12,5 ve 15 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında, sırasıyla MRHD'nin 1,5 ve 3,6 katı) teratojenite kanıtı görülmemiştir. Bununla birlikte; gebelik sırasında 12 mg/kg/günlük (mg/m^2 bazında MRHD'nin 1,5 katı) veya gebelik ve emzirme sırasında 7,5 mg/kg/günlük (mg/m^2 bazında MRHD'nin 0,9 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/m^2 bazında MRHD'nin 0,6 katı) olmuştur.

Gebe Kadınların Üçüncü Üç Aylık Dönem Sırasındaki Tedavisi — Üçüncü üç aylık dönemin sonlarında olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, SNRI'ların veya SSRI'ların bir bileşeni olan fluoksetine maruz kalan yeni doğanlarda uzun süreli hastaneye yatma, solunum desteği ve tüple beslemeyi gerektiren komplikasyonlar gelişmiştir. Bu gibi komplikasyonlar doğumun hemen sonrasında ortaya çıkabilir. Bildirilen klinik bulgular arasında solunum rahatsızlığı, siyanoz, apne nöbetleri, sıcaklık dengesizliği, beslenme güçlüğü, kusma, hipoglisemi, hipotoni, hipertoni, hiperrefleksi, tremor, sinirlilik, irritabilite ve sürekli ağlama yer almaktadır. Bu özellikler SNRI ve SSRI'ların doğrudan toksik etkisiyle ya da muhtemelen bir ilaç kesilme sendromuyla tutarlılık içindedir. Bazı vakalarda klinik görüntünün serotonin sendromuyla tutarlılık içinde olduğu unutulmamalıdır.

Geç gebelikte SSRI'lara maruz kalan bebeklerde, yenidoğanda kalıcı pulmoner hipertansiyon konusunda artan bir risk söz konusudur.

Hekim, gebe kadınların üçüncü üç aylık dönemde fluoksetin tedavisi sırasında potansiyel riskleri ve tedavinin faydalarını dikkatle değerlendirmelidir.

Doğum Eylemi ve Doğum
RELİXAN® — Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun insanda doğum eylemi doğum üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, sıçanlarda doğurma üzerinde etki etmemiştir. RELİXAN®, doğum sırasında ancak potansiyel faydanın potansiyel riski karşılaması halinde kullanılmalıdır.

Olanzapin— Olanzapinin insanda doğum üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Olanzapinin sıçanlarda doğurma üzerinde etkisi olmamıştır.

Fluoksetin — Fluoksetinin insanda doğum üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Fluoksetin plasentayı geçer, dolayısıyla fluoksetinin yenidoğan üzerindeki advers etkilerle ilişkili olma olasılığı bulunmaktadır.

Laktasyon
RELİXAN® - Emziren annelerde olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ait potansiyel ciddi advers etkiler nedeniyle, ilacın anne üzerindeki etkisi göz önüne alınarak ya emzirmeye ara verilmeli ya da ilaç kesilmelidir. RELİXAN® kullanılması esnasında annelerin bebeklerini emzirmemesi önerilmektedir.

Olanzapin- Sağlıklı emziren kadınlarda, olanzapin anne sütü ile atılmaktadır. Kararlı durumda ortalama bebek dozu maternal olanzapin dozunun %1,8'i olarak tahmin edilmektedir. Olanzapin alan anneler bebeklerini emzirmemelidir.

Fluoksetin- Fluosksetin anne sütü ile atılmaktadır. Bir vakada anne sütünde fluoksetin ve norfluoksetin konsantrasyonu 70,4 ng/ml idi. Anne plazmasında konsantrasyon 295 ng/ml idi. Bebekte herhangi bir yan etki gözlenmedi. Bir başka vakada, anne sütü ile beslenen bir bebekte ağlama, uyku bozukluğu, kusma ve sulu dışkı gözlendi.
Üreme yeteneği/Fertilite
Fertilite üzerine etkileri bilinmemektedir. (Bkz. Bölüm 5.3)

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, RELİXAN®'ın karar verme, düşünme ve motor yetilerini bozma potansiyeli bulunmaktadır. Hastalar, RELİXAN® tedavisinin onları advers olarak etkilemediğinden kesinlikle emin olana kadar, araç dahil tehlikeli makineleri kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen Etkiler
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kullanımı ile ilişkili en yaygın gözlemlenen advers reaksiyonlar ($\geq$ %5 ve plasebo ile gözlemlenenin en az iki katı) şunlardır: dikkat dağınıklığı,

ağız kuruluğu, bitkinlik, hipersomni, artan iştah, periferik ödem, sedasyon, uyku hali, tremor, görmede bulanıklık ve kilo artışı.

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, impotans ve anormal boşalma advers reaksiyonları oranları görülmüştür.
SSRI'Ier ile priapizm dahil cinsel işlev bozukluğu bildirilmiştir. SSRI'Ierin kullanımı ile ilişkili cinsel işlev bozukluğuna ilişkin kesin riski bilmek zor olmakla birlikte, hekimler olası yan etkiler ile ilgili rutin soruşturma yapmalıdır.

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. 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, dizartri, emosyonel labilite, öfori, hipokinezi, hareket bozukluğu, miyoklonus, huzursuz bacak sendromu
Seyrek: Hiperkinezi, libido artışı, kesilme 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: aplastik anemi, kolestatik sarılık, diyabetik koma, diskinezi, eozinofilik pnömoni[3] , eritema multiforme, sarılık, nötropeni, ani beklenmedik ölüm[3] ve şiddetli davranışlar[3]. ≥1000 mg/dL düzeyinde rastgele trigliserid seviyeleri bildirilmiştir.

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

Yaşamsal Belirtiler — Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu uygulanan hastalarda taşikardi, bradikardi ve ortostatik hipotansiyon ortaya çıkmıştır. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu uygulanan hastaların ortalama ayakta nabız hızı 0,7 vuruş/dak azalmıştır.

Laboratuvar Değişimleri—prolaktin yükselmesi (%4,8'e %27,6); üre azotu yükselmesi (%0,8'e %2,8); ürik asit yükselmesi (%0,5'e 2,9); düşük albümin (%0,3'e %2,7); düşük bikarbonat (%8,8'e %14,1); düşük hemoglobin (%0'a %2,6); düşük inorganik fosfor (%0,3'e %1,9); düşük lenfosit (%0'a %1,9) ve düşük toplam bilirubin (%3,9'a %15,3).

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu ile, olanzapinle de olduğu gibi asemptomatik hepatik transaminazları [ALT, AST ve GGT] ve alkalin fosfataz artışları gözlenmiştir.

Nadir olarak pazarlama sonrası hepatit raporları alınmıştır. 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.

Kardiyak Repolarizasyon Üzerindeki Etki — Klinik çalışmalarda olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu uygulanan hastaların QT_c aralığındaki ortalama artış (4,4 msn) plasebo (-0,8 msn), olanzapin (-0,3 msn) ve fluoksetin (1,7 msn.) uygulanan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha büyük olmuştur. QT_c dış değerleri insidansı açısından olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, plasebo, olanzapin veya fluoksetin uygulanan hastalar arasında anlamlı farklılıklar görülmemiştir (> 500 msn.).

Pazarlama Sonrası Deneyimi
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.

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

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.

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 — Fluoksetinin dünya çapındaki kullanımının 38 milyon hastanın üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Bu popülasyonda rapor edilen tek başına veya diğer ilaçlarla fluoksetini içeren 1578 doz aşımı vakasında 195 ölüm söz konusudur.
Tek başına fluoksetin doz aşımı yaşayan 633 erişkin hastada 34 fatal sonuç, 378 tamamen iyileşme ve 15 hastada doz aşımının ardından anormal akomodasyon, anormal yürüme, konfüzyon, yanıt vermeme, sinirlilik, pulmoner disfonksiyon, vertigo, titreme, kan basıncında yükselme, impotans, hareket bozukluğu ve hipomaniyi içeren sekel söz konusu olmuştur. Kalan 206 hastanın sonuçları bilinmemektedir. Fatal olmayan doz aşımıyla bağlantılı en yaygın belirti ve semptomlar nöbet, uyku hali, bulantı, taşikardi ve kusmadır. Erişkin hastalarda bilinen en yüksek fluoksetin alımı 8 gram tek başına fluoksetin alan ve daha sonra iyileşen bir hasta olmuştur. Bununla birlikte, tek başına fluoksetin alan erişkin bir hastada 520 mg kadar bir alım ölümcül sonuçla bağlantılandırılmış, ancak nedensellik belirlenememiştir.

Pediyatrik hastalarda (3 aylıkla 17 yaş arası), tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak 156 fluoksetin doz aşımı vakası görülmüştür. Altı hasta ölmüş, 127 hasta tamamen iyileşmiş, 1 hasta böbrek yetmezliği yaşamış ve 22 hastada bilinmeyen sonuçlar meydana gelmiştir. Pediyatrik hastalardaki en büyük alım, ölümcül olmayan 3 gram olmuştur.

Fluoksetin doz aşımıyla (tek veya çoklu ilaç) bildirilen diğer önemli advers reaksiyonlar arasında koma, deliryum, EKG anormallikleri (QT aralığının uzaması ve torsades de pointes tipi aritmiler dahil olmak üzere ventriküler taşikardi gibi), hipotansiyon, mani, nöroleptik malign sendrom benzeri reaksiyonlar, pireksi ve senkop yer almaktadır.

Doz Aşımı Tedavisi
Doz aşımını idare ederken, çoklu ilaç alımı olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Akut doz aşımı durumunda intübasyonun da dahil olabileceği şekilde hava yolu sağlanmalı ve korunmalıdır. Doz aşımının ardından obtundasyon, nöbet veya başın ve boynun distonik reaksiyonları olasılığı bir aspirasyon riski oluşturabileceğinden kusma indüksiyonu önerilmemektedir. Gastrik lavaj (hasta bilinçsizse intübasyonun ardından) ve bir laksatifle birlikte aktif kömür uygulaması düşünülebilir. Derhal kardiyovasküler izleme başlatılmalı ve muhtemel aritmileri saptamak için sürekli elektrokardiyografik izlemeyi de içermelidir. RELİXAN® alan veya yakın zamanda almış ve aşırı miktarda TCA (trisiklik antidepresan) kullanmış hastalara ilişkin spesifik bir önlem bulunmaktadır.

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. Hipotansiyon ve dolaşım kolapsı için, intravenöz sıvılar ve/veya simpatomimetik ajanlar gibi uygun önlemler uygulanmalıdır. Beta stimülasyonu olanzapin indüklü alfa blokajı ortamında hipotansiyonu kötüleştirebileceğinden epinefrin, dopamin veya β-agonist aktivitesi olan diğer sempatomimetikler kullanılmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakoterapötik Grup: Psikoleptikler ile Kombine Antidepresanlar
ATC Kodu: N06CA03

5.1 Farmakodinamik Özellikler
Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, 3 monoaminerjik nöral sistemin (serotonin, noradrenalin ve dopamin) aktivasyonunun artmış antidepresan etkiden sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun prefrontal kortekste norepinefrin ve dopamin salıverilmesi üzerinde her bir bileşenin tek başına verilişine kıyasla sinerjistik artışlar yaptığı ve serotoninde artışlar oluşturduğu gösterilmiştir.

Olanzapin aşağıdaki reseptörlere yüksek afinite ile bağlanır: serotonin 5-$HT_{2A/2C}$, 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.

Dopamin ve $5HT_2$ dışındaki reseptörlerin antagonizması olanzapinin diğer bazı terapötik ve yan etkilerini açıklayabilir. Olanzapinin muskarinik M_{1-5} reseptörleri antagonize etmesi onun antikolinerjik-benzeri etkilerini açıklayabilir. Histamin H_1 reseptörlerin olanzapin tarafından antagonize edilmesi bu ilaçla görülen somnolansı açıklayabilir. α_1-adrenerjik reseptörlerin

olanzapin tarafından antagonize edilmesi bu ilaçla görülen ortostatik hipotansiyonu açıklayabilir. Fluoksetin muskarinik, α_1-adrenerjik ve histamin H_1 reseptör üzerinde nispeten düşük afiniteye sahiptir.

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. RELİXAN®'ın 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.

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 325 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.

^{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 kombinasyonu 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.

Eliminasyon

Olanzapin- yaşlı olmayan vakalara karşın sağlıklı yaşlılarda (65 ve üstü) ortalama atılım yarı ömrü uzamıştır (33,8 saate karşın 51,8 saat) ve klerens azalmıştır (18,2 1/saate karşın 17,5 1/saat). Yaşlılarda görülen bu farmakokinetik değişkenlik gençlerdekinden farklılık göstermez.

Şizofrenisi olan 65 yaşın üstündeki 44 hastada, günde 5 ile 20 mg arasında uygulanan dozlar dikkat çekici hiçbir yan etki profili sergilememiştir.

Erkek hastalara karşın kadın hastalarda ortalama atılım yarı ömrü daha uzundur (32,3 saate karşın 36,7 saat) ve klerens daha düşüktür (27,3 1/saate karşın 18,9 1/saat). Buna karşın, olanzapin (5-20 mg) kadın hastalarda da (n=467) erkek hastalarda (n=869) olduğu gibi bir güvenlilik profili göstermiştir.

Sağlıklı vakalara karşın böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 10 mL/dak.) ortalama atılım yarı ömründe (32,4 saate karşın 37,7 saat) veya ilacın klerensinde (25 l/saate karşın 21,2 1/saat) anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kütle balans çalışması sonucunda radyoişaretli olanzapinin yaklaşık %57'si, idrarda esas olarak metabolitleri halinde bulunmuştur. Sigara içen ve hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ortalama atılım yarı ömrü (39,3 saat) uzamış ve klerens (18 1/saat) sigara içmeyen sağlıklı vakalara benzer bir şekilde azalmıştır (sırasıyla, 48,8 saat ve 14,1 1/saat).
Sigara içenlere karşın sigara içmeyen hastalarda (kadınlar ve erkekler) ortalama atılım yarılanma ömrü uzamış (30,4 saate karşın 38,6 saat) ve klerens azalmıştır (27,7 1/saate karşın 18,6 1/saat).

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 — RELİXAN® 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 RELİXAN® 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 — RELİXAN® farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda olanzapinin ve fluoksetinin tekil farmakokinetik profillerine bağlı olarak değişebilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda en düşük başlangıç dozu düşünülmelidir.
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.

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 RELİXAN® dozaj modifikasyonu gerekebilir.

5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

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) 0,8-5 katına eşdeğer] ve 0,25; 2 ve 8 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 0,06-2 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 0,1-2 ve 0,1-4 katına eşdeğer) dozlarda verildi. Karaciğer hemanjiyomları ve hemanjiyosarkomları 1 fare çalışmasında dişilerde 8 mg/kg/gün dozda (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 2 katına eşdeğer) anlamlı derecede arttı. Bu tümörler başka bir fare çalışmasında dişilerde 10 veya 30 mg/20 mg/kg/gün dozda (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 2-5 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 $\geq$ 2 mg/kg/gün dozda ve dişi sıçanlarda $\geq$ 4 mg/kg/gün dozda (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun sırasıyla 0,5 ve 2 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.

Fluoksetin — Sıçanlara ve farelere 2 yıl süre ile sırasıyla 10 ve 12 mg/kg/gün doza (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun sırasıyla yaklaşık 1,2 ve 0,7 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 [sırasıyla 2 ve 4 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 1 ve 0,5 katı)] ve yüksek dozu [sırasıyla 4 ve 8 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 2 ve 1 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 9 ve 2 katı)] ve tek başına olanzapin ile (5 mg/kg/gün veya mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 9 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 insanlar için önerilen maksimum dozun sırasıyla 11 ve 1,5 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 2,5 katı) azaldı. 1,1 mg/kg/gün dozda (mg/m^2 bazında insanlar için önerilen maksimum dozun 0,6 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 insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 0,9 ve 1,5 katı) dozlarına dek dozlarda gerçekleştirilen iki fertilite çalışması, fluoksetinin fertilite üzerine advers etkileri olmadığını gösterdi. Ancak, gelişmekte olan sıçanlar önemli toksisite ile ilişkili yüksek bir dozda (30 mg/kg) fluoksetin ile tedavi edildiğinde fertilite üzerinde advers etkiler görüldü.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Prejelatinize Nişasta
Hidroksipropilselüloz
Dimetikon
Hardal Sarısı-Açık Sarı No:3 Sert Jelatin Kapsül*

*Sert Jelatin Kapsül Bileşimi
Başlık bileşenleri: Sarı demir oksit, titanyum dioksit, su, jelatin (sığır kaynaklı)
Gövde bileşenleri: Sarı demir oksit, titanyum dioksit, su, jelatin (sığır kaynaklı)

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya Yönelik Özel Önlemler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın Niteliği ve İçeriği

30 kapsüllük OPA/Alu/PVC (25 µm/45 µm/60 µm) -Alüminyum folyo (30 µm) blister ambalajlarda mevcuttur.

6.6 Beşeri Tıbbi Üründen Arta Kalan Maddelerin İmhası ve Diğer Önlem

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
Yeşilce Mahallesi
Doğa Sokak No: 4
34418 Kağıthane / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2023/261

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ