

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 5 mg Orodispersible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver orodispersible tablet indeholder 5 mg olanzapin

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver orodispersible tablet indeholder 0,23 mg aspartam

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Orodispersible tablet

Gule, cirkulære orodispersible tabletter med flad afrundet kant med 'B' præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

Olanzapin er indiceret til behandling af skizofreni.

Olanzapin er effektivt i fastholdelsen af den kliniske bedring ved fortsat behandling af patienter, der har vist initial behandlingsrespons.

Olanzapin er indiceret til behandling af moderat til svær manisk episode.

Olanzapin er indiceret til forebyggelse af tilbagefald af de maniske eller depressive episoder i bipolar lidelse for patienter, hvis maniske episode har responderet på olanzapinbehandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Voksne

Skizofreni: Den anbefalede startdosis af olanzapin er 10 mg/dag.

Manisk episode:

Startdosis er 15 mg, som administreres som en enkelt daglig dosis ved monoterapi, eller 10 mg daglig ved kombinationsterapi (se pkt. 5.1).

Forebyggelse af tilbagefald i bipolar lidelse.

Den anbefalede startdosis er 10 mg/dag.

Patienter, som har fået olanzapin til behandling af maniske episoder fortsættes i terapi med samme dosis for forebyggelse af tilbagefald. I tilfælde af nyopstået manisk, blandet eller depressiv episode bør olanzapinbehandlingen fortsættes (med dosisoptimering efter behov), med klinisk indiceret supplerende terapi til behandling af stemningssymptomer.

Ved behandling af skizofreni, en manisk episode og til forebyggelse af tilbagefald i bipolar lidelse kan den daglige dosering herefter justeres på basis af den individuelle kliniske status indenfor intervallet 5-

20 mg/dag. Dosisøgning udover den anbefalede startdosis kan kun anbefales efter en passende klinisk revurdering og bør generelt foretages med mindst 24 timers interval.

Olanzapin kan tages uden hensyntagen til måltider, da absorptionen ikke påvirkes af fødeindtagelse. Ved seponering af olanzapin bør det overvejes gradvist at reducere dosis.

Olazax Disperzi Orodispergible tabletter bør placeres i munden, hvor den hurtigt vil dispergere i spyttet, så den let kan synkes. Alternativt kan den dispergeres i et helt glas vand eller en anden passende drikkevare (appelsinjuice, æblejuice, mælk eller kaffe) umiddelbart inden indgivelsen.

Særlige populationer

Ældre

En lavere startdosis (5 mg/dag) er ikke rutinemæssigt indiceret, men bør overvejes til patienter ≥ 65 år, dersom det findes klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

En lavere startdosis (5 mg) bør overvejes til sådanne patienter. I tilfælde af moderat leverinsufficiens (cirrose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosis være 5 mg og bør kun øges med forsigtighed.

Rygere

Det er ikke nødvendigt rutinemæssigt at ændre startdosis og dosisinterval hos ikke-rygere i forhold til rygere. Metaboliseringen af olanzapin kan induceres ved rygning. Klinisk overvågning anbefales og en øget dosis af olanzapin kan overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.5).

Når mere end én parameter, som kan føre til nedsat metabolisering, er til stede (kvinder, ældre, ikke-rygere), bør det overvejes at reducere startdosis. Optrapning af dosis, når indiceret, bør hos sådanne patienter foretages med forsigtighed.

(Se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatrisk population

Olanzapin bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning. Der er rapporteret vægtøgning og lipid- og prolaktinforandringer i en større mængde i kortvarige studier med unge patienter end i studier med voksne patienter (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt. 6.1. Patienter med kendt risiko for snærvinklet glaukom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Under antipsykotisk behandling kan det tage flere dage eller nogle uger, før patientens kliniske tilstand bedres. Patienterne bør følges nøje i denne periode.

Demensrelaterede psykoser og/eller adfærdsforstyrrelser

Olanzapin bør ikke anvendes patienter med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse p-å grund af øget mortalitet og risiko for cerebrovaskulære hændelser.

I placebokontrollerede kliniske forsøg (af 6-12 ugers varighed) med ældre patienter (gennemsnitlig alder 78 år) med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse var der en dobbelt så høj forekomst af dødsfald hos de olanzapinbehandlede patienter i forhold til de placebo-behandlede patienter (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Den højere forekomst af dødsfald var ikke relateret til olanzapindosis (gennemsnitlig daglig dosis, 4,4 mg) eller behandlingsvarighed.

Risikofaktorer, som kan prædisponere denne patientpopulation til øget mortalitet, inkluderer alder >65 år, dysfagi, sedation, fejlernæring og dehydrering, pulmonale tilstande (f.eks. pneumoni, med eller uden aspiration) eller samtidig brug af benzodiazepiner. Forekomsten af dødsfald var dog højere hos olanzapin-behandlede patienter end hos patienter, behandlet med placebo, uafhængig af disse risikofaktorer.

I de samme kliniske forsøg blev cerebrovaskulære hændelser (f.eks. slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald), inklusive dem med dødelig udgang, rapporteret. Der var en tre gange så høj forekomst af cerebrovaskulære hændelser hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin, sammenlignet med patienterne, som blev behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % og 0,4 %). Alle de olanzapin- og placebobehandlede patienter, som oplevede en cerebrovaskulær hændelse, havde præeksisterende risikofaktorer. Alder >75 år og vaskulær/blandet demens blev identificeret som risikofaktorer for cerebrovaskulære hændelser i relation til olanzapinbehandling. Effekten af olanzapin blev ikke påvist i disse forsøg.

Parkinsons sygdom

Anvendelse af olanzapin til behandling af dopaminagonist-relateret psykose hos patienter med Parkinsons sygdom kan ikke anbefales.

I kliniske forsøg var rapportering af forværret Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindelig og hyppigere end for placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mere effektivt end placebo til behandling af psykotiske symptomer. I disse forsøg skulle patienterne initialt være stabiliserede på den lavest effektive dosis af antiparkinsonbehandling (dopaminagonist) og skulle forblive på den samme antiparkinsonbehandling og dosering under hele forsøget. Olanzapin blev initieret på 2,5 mg/dag og titreret til maksimalt 15 mg/dag, baseret på lægens vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potentielt livstruende tilstand, som er forbundet med antipsykotika. Sjældne tilfælde af mulig NMS er også observeret i forbindelse med olanzapin. De kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, ændret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller ustabil blodtryk, takykardi, svedtendens og hjerterytmie). Yderligere symptomer kan inkludere forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobulinuri (rhabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient får tegn og symptomer, som tyder på NMS, eller får uforklarlig høj feber uden yderligere kliniske manifestationer af NMS, bør alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykæmi og diabetes

Hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, lejlighedsvist forbundet med ketoacidose eller koma, er indberettet med hyppigheden ikke almindelig, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde er en forudgående vægtøgning rapporteret, hvilket kan være en disponerende faktor. Passende klinisk monitorering tilrådes i overensstemmelse med anvendte antipsykotiske vejledninger, som f.eks. måling af blodsukker ved *baseline*, 12 uger efter start på olanzapinbehandling og derefter årligt. Patienter i behandling med antipsykotika herunder olanzapin bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed). Patienter med diabetes mellitus eller patienter med risikofaktorer for udvikling af diabetes bør monitoreres regelmæssigt for dårligere blodsukkerkontrol. Vægten bør kontrolleres regelmæssigt, f.eks. ved *baseline*, 4, 8 og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter kvartalsvist

Lipidforandringer

Hos olanzapinbehandlede patienter i placebo-kontrollerede kliniske studier er der set uønskede forandringer i lipidniveauer (se pkt. 4.8). Forandringerne i lipidniveauer skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis, specielt hos patienter med dyslipidæmi og hos patienter med risikofaktorer for udvikling af lipidforstyrrelser. Patienter, der behandles med antipsykotika herunder olanzapin, bør have kontrolleret lipider regelmæssigt i henhold til de anvendte antipsykotiske vejledninger, f.eks. ved *baseline* og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet

Selvom olanzapin udviste antikolinerg aktivitet *in vitro*, frembød kliniske studier lav forekomst af dertil relaterede hændelser. Da klinisk erfaring med olanzapin til patienter med samtidige sygdomme er begrænset, tilrådes forsigtighed ved ordination til patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslægtede tilstande.

Leverfunktionen

Forbigående, asymptomatiske forhøjelser af leveraminotransferaser, alanintransferase (ALAT) og aspartattransferase (ASAT) er almindeligt forekommende, især initialt i behandlingen.

Forsigtighed bør udvises og opfølgning organiseres hos patienter med forhøjet ALAT og/eller ASAT, hos patienter med tegn og symptomer på leverfunktionsnedsættelse, hos patienter med tilstande forbundet med begrænset leverfunktionskapacitet og hos patienter i behandling med potentielle hepatotoksiske præparater.

I tilfælde, hvor hepatitis (inklusive hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) er diagnosticeret, bør olanzapin seponeres.

Neutropeni

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofilantal uanset årsag, hos patienter, som får medicin, der er kendt for at medføre neutropeni, hos patienter med tidligere medicin-induceret knoglemarvsdepression, hos patienter med knoglemarvsdepression forårsaget af samtidig sygdom, strålebehandling eller kemoterapi og hos patienter med hypereosinofile tilstande eller myeloproliferativ sygdom.

Neutropeni er almindeligt rapporteret, når olanzapin og valproat anvendes samtidig (se pkt. 4.8).

Ophør med behandling

Akutte symptomer såsom perspiration, søvnløshed, rysten, angst, kvalme eller opkastning er rapporteret sjældent ($\geq 0,01\%$ og $< 0,1\%$) når olanzapin stoppes pludseligt.

QT-interval

I de kliniske forsøg var klinisk betydningsfulde QTc-forlængelser usædvanlige (0,1 % til 1 %) hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin. QTc-forlængelse blev defineret som Fridericia korrigeret QT (QTcF) ≥ 500 millisekunder (msek) på et hvilket som helst tidspunkt post-baseline hos patienter med baseline QTcF < 500 msek. I forhold til placebo var der ingen signifikante forskelle i hjertelidelser, som var relaterede til QTc-forlængelse. Der skal dog udvises forsigtighed, når olanzapin ordineres sammen med lægemidler, der vides at øge QTc-intervallet, specielt hos ældre patienter, hos patienter med medfødt syndrom med langt QT-syndrom er medfødt, hjerteinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi..

Tromboemboli

Venetrobose med en tidsmæssig sammenhæng med olanzapinbehandling er rapporteret med frekvensen "ikke almindelig" ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Der er ikke blevet konstateret nogen kausal sammenhæng mellem forekomsten af venøse tromboembolier og behandlingen med olanzapin. På trods af dette bør alle mulige risikofaktorer for venøse tromboembolier identificeres, f.eks. immobilization, og forebyggende foranstaltninger, , iværksættes, da patienter, som lider af skizofreni, ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for venøse tromboembolier.

Almindelig CNS aktivitet

Som følge af olanzapins primære effekt på centralnervesystemet bør der udvises forsigtighed, når stoffet anvendes i kombination med andre centralt virkende lægemidler og alkohol. Da olanzapin udviser *in vitro* antagonisme, kan det hæmme effekten af direkte eller indirekte dopaminagonisme.

Krampeanfald

Olanzapin bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald, eller som er udsat for faktorer, som kan nedsætte krampetærsklen. Krampeanfald kan forekomme med hyppigheden

ikke almindelig hos patienter i behandling med olanzapin. I de fleste af disse tilfælde var tidligere krampeanfald eller risikofaktorer for krampeanfald observeret.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier af op til 1 års varighed var olanzapin forbundet med en statistisk lavere forekomst af behandlingsrelateret dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øges imidlertid ved længerevarende behandling, hvorfor reduktion af dosis eller seponering bør overvejes, hvis der forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient i behandling med olanzapin. Disse symptomer kan temporært forværres eller endog opstå efter afslutning af behandling.

Postural hypotension

Postural hypotension observeredes lejlighedsvist hos ældre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales at blodtrykket periodisk på patienter over 65 år.

Pludselig uventet hjertedød

I postmarketingrapporter vedrørende olanzapin er hændelsen pludselig, uventet hjertedød blevet rapporteret hos patienter i behandling med olanzapin. I et retrospektivt observationskohortestudie var risikoen for formodet pludselig, uventet hjertedød blandt patienter behandlet med olanzapin dobbelt så stor som hos patienter, der ikke blev behandlet med antipsykotika. Risikoen forbundet med olanzapin var i studiet sammenlignelig med risikoen forbundet med de atypiske antipsykotika, som var inkluderet i en pooled analyse.

Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge. Forsøg med patienter i alderen 13 – 17 år gav forskellige bivirkninger, inklusive vægtøgning, ændringer i metaboliske parametre og stigning i prolaktinværdier. (se pkt. 4.8 og 5.1).

Phenylalanin

Olazax Disperzi Orodispersible tabletter indeholder aspartam, der er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt for mennesker med fenylketonuri

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Interaktioner, der potentielt kan påvirke olanzapin

Da olanzapin metaboliseres af CYP1A2, kan substanser, som specifikt inducerer eller inhiberer dette isoenzym, påvirke farmakokinetikken af olanzapin.

Induktion af CYP1A2

Olanzapins metabolisme kan induceres ved rygning eller af carbamazepin, hvilket kan medføre reducerede olanzapin koncentrationer. Der er kun observeret en let til moderat øgning af olanzapin clearance. De kliniske konsekvenser er sandsynligvis begrænsede, men klinisk overvågning anbefales og en øgning af olanzapin dosis bør overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.2).

Inhibition af CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2 inhibitor, er vist signifikant at hæmme metabolismen af olanzapin. Den gennemsnitlige øgning af olanzapin C_{max} efter fluvoxamin var 54 % hos kvindelige ikke-rygere og 77 % hos mandlige rygere. Den gennemsnitlige øgning af olanzapin AUC var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdosis af olanzapin bør overvejes hos patienter, som anvender fluvoxamin eller andre CYP1A2 inhibitorer, såsom ciprofloxacin. En nedsat dosis af olanzapin bør overvejes, hvis behandling med en inhibitor af CYP1A2 initieres.

Nedsat biotilgængelighed

Aktivt kul reducerer biotilgængeligheden af oral olanzapin med 50 til 60 % og bør tages mindst 2 timer før eller efter olanzapin.

Der er ikke fundet tegn på, at fluoxetin (en CYP2D6 inhibitor), enkeltdoser af antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påvirker farmakokinetikken af olanzapin signifikant.

Olanzapins potentielle indvirken på andre lægemidler

Olanzapin kan antagonisere effekten af direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin inhiberer ikke de vigtigste CYP450 isoenzymer in vitro (f.eks. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Derfor forventes ingen særlig interaktion, hvilket bekræftes af in vivo studier, hvor der ikke blev fundet inhibition af metaboliseringen af følgende aktive substanser: tricykliske antidepressiva (hovedsageligt CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaktioner, når det blev administreret samtidig med lithium eller biperiden. Terapeutisk monitorering af valproat-plasmaniveauer indikerer ikke, at en justering af valproatdosis er nødvendig, når olanzapin gives sammen med valproat.

Almindelig CNS aktivitet

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som indtager alkohol eller får lægemidler, der kan undertrykke centralnervesystemet.

Samtidig brug af olanzapin med antipsykotiske lægemidler til patienter med Parkinsons sygdom og demente frarådes (se pkt. 4.4).

QTc-interval

Der skal udvises forsigtighed, hvis olanzapin administreres samtidig med lægemidler, som øger QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier af gravide kvinder. Patienter bør rådes til at informere deres læge, hvis de bliver gravide eller påtænker at blive gravide under behandling med olanzapin. Da human erfaring er begrænset, bør olanzapin kun anvendes til gravide, hvis den potentielle gavnlige effekt retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret.

Nyfødte, der har været eksponeret for antipsykotika (inklusive olanzapin) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselseagitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolensdøsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtagelse.. Derfor bør nyfødte overvåges nøje

Amning

I en studie af raske, ammende kvinder blev olanzapin udskilt i modermælken. Den gennemsnitlige dosis, som barnet blev udsat for (mg/kg), blev ved steady state bestemt til at være 1,8 % af moderens olanzapindosis (mg/kg). Patienterne bør frarådes at amme, hvis de er i behandling med olanzapin.

Fertilitet

Påvirkning af fertiliteten er ukendt (se pkt. 5.3 for information om prækliniske data).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da olanzapin kan forårsage somnolens og svimmelhed, bør patienterne tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Voksne

De hyppigst rapporterede (set hos ≥ 1 % af patienter) bivirkninger, som blev set i forbindelse med anvendelse af olanzapin i kliniske forsøg, var døsigthed og vægtøgning, eosinofili, forhøjede niveauer af prolaktin, kolesterol, glucose og triglycerider (se pkt. 4.4), glukosuri, øget appetit, svimmelhed, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, neutropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotension, antikolinerge virkninger, forbigående asymptomatisk forhøjede leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), hududslæt, asteni, træthed, pyreksi, artralgi, forhøjet alkalisk fosfatase, høje niveauer af gammaglutamyltransferase, af urinsyre og af kreatinkinase samt ødemer.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Følgende tabel viser bivirkninger og laboratorieundersøgelser set i spontane indberetninger og i kliniske forsøg. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blød og lymfesystem				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Immunsystemet				
		Overfølsomhed ¹¹		
Metabolisme og ernæring				
Vægtstigning ¹	Forhøjede kolesterolniveauer ^{2,3} Forhøjede glucoseniveauer ⁴ Forhøjede triglyceridniveauer ^{2,5} Glukosuri Øget appetit	Udvikling eller forværring af diabetes lejlighedsvist sammen med ketoacidose eller koma, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nervesystemet				
Døsigthed	Svimmelhed Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfald, hvor der i de fleste tilfælde var rapporteret krampeanfald i anamnesen eller risikofaktorer for kramper ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stammen ¹¹ Restless legs-syndrom ¹¹	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Abstinenssymptomer ^{7,12}	
Hjerte				
		Bradykardi QT _c -forlængelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/ventrikelflimren, pludselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	

Vaskulære sygdomme				
Ortostatisk hypotension ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Luftveje, thorax og mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Mave-tarm-kanalen				
	Lette forbigående antikolinerge virkninger, herunder forstoppelse og mundtørhed	Udspilet abdomen ⁹ Øget sputsekretion ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Lever og galdeveje				
	Forbigående, asymptomatisk forhøjede leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig initialt i behandlingen (se pkt. 4.4)		Hepatitis (inklusive hepatocellulær kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud og subkutane væv				
	Hududslæt	Lysfølsomhedsreaktion Alopeci		Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Nyrer og urinveje				
		Urininkontinens Urinretention Vandladningsbesvær ¹¹		
Graviditet, puerperium og den perinatale periode				
				Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae				
	Erektildysfunktion hos mænd Nedsat libido hos mænd og kvinder	Amenorré Brystforstørrelse Galaktorré hos kvinder Gynækomasti/brystforstørrelse hos mænd	Priapisme ¹²	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Asteni Træthed			

	Ødemer Pyreksi ¹⁰			
Undersøgelser				
Forhøjede plasmaprolaktin- niveauer ⁸	Forhøjet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høje niveauer af kreatinkinase ¹¹ Høje niveauer af gammaglutamyl- transferase ¹⁰ Høje niveauer af urinsyre ¹⁰	Forhøjet total- bilirubin		

¹ Klinisk signifikant vægtøgning blev observeret på tværs af alle baseline bodymassindex (BMI) kategorier. Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 47 dage), var vægtøgning $\geq 7\%$ af baseline kropsvægt meget almindelig (22,2%), $\geq 15\%$ var almindelig (4,2%) og $\geq 25\%$ var ikke almindelig (0,8%). Patienter med vægtøgning på $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ af baseline kropsvægt ved langvarig eksponering (mindst 48 uger) var meget almindelig (henholdsvis 64,4 %, 31,7% og 12,3%).

² Gennemsnitlig forøgelse i fastende lipidtal (totalt kolesterol, LDL kolesterol og triglycerider) var højere hos patienter uden tegn på lipiddysregulering ved baseline.

³ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 5,17$ mmol/l), der blev øget til højt niveau ($\geq 6,2$ mmol/l). Ændring i total fastende kolesterolniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) til højt niveau ($\geq 6,2$ mmol/l) var meget almindeligt.

⁴ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 5,56$ mmol/l), der blev øget til højt niveau (≥ 7 mmol/l). Ændring i fastende glucoseniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) til højt niveau (≥ 7 mmol/l) var meget almindeligt.

⁵ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 1,69$ mmol/l), der blev øget til højt niveau ($\geq 2,26$ mmol/l). Ændring i fastende triglyceridniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 1,69 - < 2,26$ mmol/l) til højt niveau ($\geq 2,26$ mmol/l) var meget almindeligt.

⁶ I kliniske forsøg var forekomsten af parkinsonisme og dystoni hos olanzapinbehandlede patienter numerisk højere men ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo. Patienter behandlet med olanzapin havde en lavere forekomst af parkinsonisme, akatysi og dystoni sammenlignet med titrerede doser haloperidol. På grund af manglende detaljeret information om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevægelsesforstyrrelser, kan det for nuværende ikke konkluderes, at olanzapin forårsager mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer såsom svedtendens, søvnløshed, tremor, angstanfald, kvalme og opkastning er rapporteret ved pludselig seponering af olanzapin.

⁸ I kliniske forsøg af op til 12 ugers varighed oversteg plasma-prolaktinkoncentrationen den øvre normalgrænseværdi hos ca. 30 % af de olanzapinbehandlede patienter med en normal baseline-prolaktinværdi. Koncentrationsøgningen var generelt lille hos hovedparten af disse patienter, og den forblev under den dobbelte værdi af normalområdet øvre grænse.

⁹ Bivirkning identificeret fra kliniske studier i Den Integrerede Olanzapindatabase.

¹⁰ Vurderet ud fra målte værdier fra kliniske studier i Den Integrerede Olanzapindatabase.

¹¹ Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed bestemt ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

¹² Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed estimeret ved den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet ved brug af Den Integreerede Olanzapindatabase.

Langvarig eksponering (mindst 48 uger)

Andelen af patienter, som fik kritisk, klinisk signifikante ændringer i vægtøgning, glucose, total/LDL/HDL-cholesterol eller triglycerider, blev forøget over tid. Hos voksne patienter, som fuldførte 9-12 måneders behandling, aftog hyppigheden i stigning af middelblodglucose efter ca. 6 måneder.

Yderligere oplysninger om særlige populationer

I kliniske forsøg med ældre demente patienter blev olanzapinbehandling forbundet med en højere incidens af dødsfald og cerebrovaskulære hændelser sammenlignet med placebo (se også pkt. 4.4). Meget almindelige bivirkninger i forbindelse med brugen af olanzapin til denne patientgruppe var unormal gang og fald. Pneumoni, øget legemstemperatur, apati, erythem, synsforstyrrelser og urininkontinens blev observeret almindeligt.

I kliniske forsøg med patienter med lægemiddelinduceret (dopaminagonist) psykose i forbindelse med Parkinsons sygdom, blev der rapporteret forværring af Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindeligt og hyppigere end med placebo.

I et klinisk forsøg med patienter med bipolær mani resulterede valproat kombinationsterapi med olanzapin i en incidens af neutropeni på 4,1 %. En potentielt medvirkende faktor kunne være høje niveauer af valproat i plasma. Olanzapin administreret sammen med lithium eller valproat resulterede i øgede værdier ($\geq 10\%$) af rysten, mundtørhed, øget appetit og øget vægt. Taleforstyrrelser blev ligeledes rapporteret almindeligt. Under behandling med olanzapin sammen med lithium eller valproat forekom en stigning på $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt hos 17,4 % af patienterne ved akut behandling (op til 6 uger). Langvarig olanzapinbehandling (op til 12 måneder) forebyggende mod tilbagefald hos patienter med bipolær sygdom blev forbundet med en stigning på $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt hos 39,9 % af patienterne.

Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge under 18 år. På trods af, at ingen kliniske studier designet til at sammenligne unge med voksne er blevet udført, er data fra studier med unge blevet sammenlignet med dem fra voksenstudier.

Den følgende tabel opsummerer de bivirkninger, som blev rapporteret med større frekvens hos unge patienter (alder 13 – 17 år) end hos voksne patienter, eller bivirkninger som kun blev identificeret i kortvarige kliniske forsøg med unge patienter.

Klinisk signifikant vægtøgning ($\geq 7\%$) synes at forekomme hyppigst i den unge population sammenlignet med ældre med sammenlignelig eksponering. Størrelsen af vægtøgning og andelen af unge patienter, som havde klinisk signifikant vægtøgning, var større ved langvarig eksponering (mindst 24 uger) end ved kortvarig eksponering.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Vægtstigning ¹³ , forhøjede triglyceridniveauer ¹⁴ , øget appetit. Almindelig: Forhøjede kolesterolniveauer ¹⁵
Nervesystemet Meget almindelig: Sedation (inklusive: hypersomni, letargi, døsigthed).
Mave-tarm-kanalen Almindelig: Mundtørhed
Lever og galdeveje Meget almindelig: Forhøjede leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøgelser

Meget almindelig: Nedsat total bilirubin, forhøjet GGT, forhøjet plasmaprolaktin¹⁶.

¹³ Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 22 dage), var øget vægt $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt (kg) meget almindelig (40,6%), $\geq 15\%$ af baseline legemsvægt var almindelig (7,1%) og $\geq 25\%$ var almindelig (2,5%). Ved langvarig eksponering (mindst 24 uger), tog 89,4% $\geq 7\%$ på i vægt, 55,3% tog $\geq 15\%$ på i vægt og 29,1% tog $\geq 25\%$ af deres baseline kropsvægt på.

¹⁴ Observerede normalniveauer ved faste ved baseline ($< 1,016$ mmol/l, som steg til ($\geq 1,467$ mmol/l) og ændringer i triglycerider ved faste fra grænser ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) op til ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) op til ($\geq 5,17$ mmol/l) blev observeret almindeligt. Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra grænser ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) op til ($\geq 5,17$ mmol/l) var meget almindeligt.

¹⁶ Forhøjet plasma-prolaktin blev rapporteret hos 47,4% af de unge patienter.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Meget almindelige symptomer på overdosering (forekomst $> 10\%$) inkluderer takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, forskellige ekstrapyramidale symptomer og nedsat bevidsthedsniveau, varierende fra sedation til koma.

Andre medicinsk signifikante sequelae efter overdosering inkluderer delirium, kramper, koma, muligt malignt neuroleptikasyndrom, respirationsbesvær, aspiration, hypertension eller hypotension, hjertearytmi ($< 2\%$ af overdoseringstilfældene) og kardiopulmonært ophør. Dødelig udgang er rapporteret efter akut overdosering med ned til 450 mg, men overlevelse er også rapporteret efter akut overdosering med ca. 2 g olanzapin oralt.

Behandling

Der er ingen specifik antidot til olanzapin. Fremkaldelse af opkastning kan ikke anbefales. Standard procedurer til behandling af overdosering kan være indiceret (fx ventrikelskylning, administration af aktivt kul). Samtidig administration af aktivt kul har vist at nedsætte den perorale biotilgængelighed af olanzapin med 50-60%.

Symptomatisk behandling og overvågning af de vitale organers funktion bør indledes afhængig af den kliniske tilstand, inklusiv behandling af hypotension og kredsløbssvigt samt understøtning af den respiratoriske funktion. Brug ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonist aktivitet, da beta-stimulation kan forværre hypotension. Det er nødvendigt at overvåge det kardiovaskulære system for at afsløre mulige arytmier. Omhyggelig medicinsk kontrol og overvågning bør fortsætte indtil patienten kommer sig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, diazapiner, oxazapiner, og thiazepiner og oxepiner, ATC-kode: N05A H03

Farmakodynamisk virkning

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende lægemiddelstof med en bred farmakologisk profil omfattende adskillige receptorsystemer.

I prækliniske studier udviste olanzapin affinitet ($K_i < 100$ nM) til serotonin $5_{HT_{2A/2C}}$, 5_{HT_3} , 5_{HT_6} , dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , kolinerge muskarine receptorer M_1 - M_5 , α_1 -adrenerge og histamin H_1 receptorer. Dyreadfærdsstudier af olanzapin indikerede 5_{HT} , dopamin og kolinerge antagonisme i overensstemmelse med receptorbindingsprofilen. Olanzapin udviste større affinitet til serotonin $5HT_2$ end til dopamin D_2 receptorerne i *in vitro* studier og større 5_{HT_2} - end D_2 -aktivitet i *in vivo* modeller. Elektrofysiologiske studier viste, at olanzapin selektivt reducerede "firing" ved de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, hvorimod det kun havde lille påvirkning af de striatale (A9) baner for motorisk funktion. Olanzapin hæmmede et klassisk betinget respons (conditioned avoidance response), en test der indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser end de, der frembringer katalepsi, en effekt der indikerer motoriske bivirkninger. I modsætning til visse andre antipsykotika øger olanzapin responset ved en "anxiolytisk" test.

I et enkeltdosis (10 mg) Positron Emission Tomography (PET) studie hos raske forsøgspersoner bandt olanzapin til flere $5HT_{2A}$ end til dopamin D_2 receptorer.

Desuden afslørede en Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) studie af skizofrene patienter, at olanzapin-responderende patienter havde en lavere striatal D_2 -binding end visse andre antipsykotika- og risperidon-responderende patienter, hvorimod det var sammenligneligt med clozapin-responderende patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

I 2 ud af 2 placebo- og 2 ud af 3 komparatorkontrollerede studier af mere end 2.900 skizofrene patienter med både positive og negative symptomer blev olanzapin forbundet med statistisk signifikante større forbedringer af negative såvel som af positive symptomer.

Der er foretaget et multinationalt, dobbeltblindet kontrolleret studie af skizofreni, skizoaffektive og beslægtede lidelser. Studien omfattede 1481 patienter med varierende grad af hertil forbundne depressive symptomer (middelværdi før behandling lig 16,6 ved Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Studien viste en prospektiv sekundær analyse af ændring i stemningsniveauet fra før behandling til endt behandling en statistisk signifikant forbedring ($p=0,001$) til fordel for patienter behandlet med olanzapin (-6,0) i forhold til patienter behandlet med haloperidol (-3,1).

Hos patienter med maniske eller blandede episoder af bipolar sindslidelse havde olanzapin overlegen effekt i reduktion af maniske symptomer over 3 uger i forhold til placebo og valproat. Olanzapin havde også effekt svarende til haloperidol, udtrykt ved andelen af patienter med symptomatisk remission af mani og depression efter 6 og 12 uger. I en studie af patienter i behandling med lithium eller valproat i minimum 2 uger medførte samtidig behandling med olanzapin 10 mg (kombinationsterapi med lithium eller valproat) en større reduktion af symptomerne på mani efter 6 uger end ved lithium- eller valproat-monoterapi.

I et 12 måneders studie af forebyggelse af tilbagefald i de maniske episoder blev patienter, som havde opnået bedring ved brug af olanzapin, randomiseret på olanzapin eller placebo. Olanzapin viste sig statistisk signifikant overlegen overfor placebo på det primære slutpunkt for bipolære tilbagefald. Olanzapin viste også en statistisk signifikant fordel overfor placebo i form af forebyggelse af enten tilbagefald til mani eller tilbagefald til depression.

I et andet 12 måneders studie af tilbagefald i de maniske episoder blev patienter, som havde opnået bedring ved brug af en kombination af olanzapin og lithium, randomiseret på olanzapin eller lithium alene. Olanzapin viste sig ikke ringere end lithium på det primære slutpunkt for bipolære tilbagefald (olanzapin 30,0 %, lithium 38,3 %; $p = 0,055$).

I et 18 måneders co-terapi studie af maniske eller blandede episoder hos patienter stabiliseret med olanzapin samt en stemningsstabilisator (lithium eller valproat), viste langtids olanzapin co-terapi med

lithium eller valproat sig ikke statistisk signifikant overlegen overfor lithium eller valproat alene i forsinkelse bipolar tilbagefald, defineret i overensstemmelse med det syndromiske (diagnostiske) kriterium.

Pædiatrisk population

medkontrollerede effektdata hos unge (alder 13 – 17 år) omfatter mindre end 200 unge og er begrænset til kortvarige effektdata studier ved hos patienter med skizofreni (6 uger) og mani i forbindelse med bipolar I-sygdom (3 uger). Olanzapin blev brugt i en fleksibel dosis, som begyndte med 2,5 mg, og som gik op til 20 mg daglig. Under behandling med olanzapin tog de unge signifikant mere på i vægt sammenlignet med voksne. Størrelsen af ændringer i faste totalcholesterol, LDL-cholesterol, triglycerider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større hos unge end hos voksne. Der findes ingen kontrollerede data vedrørende virkning ved vedligeholdelsesbehandling og begrænsede data for langvarig eller sikkerheden ved langvarig brug (se pkt. 4.4 og 4.8). Information om sikkerheden ved langvarig brug er primært begrænset til open-label, ikke kontrollerede data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Olanzapin absorberes godt efter peroral administration og når maksimal plasmakonzentration indenfor 5 til 8 timer. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Fuldstændig peroral biotilgængelighed relativ til intravenøs administration er ikke bestemt.

Distribution

Olanzapins plasmaproteinbinding var ca. 93 % over koncentrationsintervallet fra ca. 7 til ca. 1.000 ng/ml. Olanzapin er overvejende bundet til albumin og surt α_1 -glykoprotein.

Biotransformation

Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oxidation. Den overvejende cirkulerende metabolit er 10-N-glucuronid, som ikke passerer blod-hjerne barrieren. Cytochrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrager til dannelsen af N-desmethyl og 2-hydroxymethyl metabolitterne, der udviser signifikant mindre in vivo farmakologisk aktivitet end olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktivitet stammer fra det native olanzapin.

Elimination

Efter peroral administration sås en variation i den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for olanzapin hos raske forsøgspersoner afhængig af alder og køn.

Hos raske ældre (> 65 år) versus ikke-ældre forsøgspersoner var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid forlænget (51,8 versus 33,8 timer) og clearance var reduceret (17,5 versus 18,2 l/time). Den farmakokinetiske variation hos ældre forsøgspersoner er indenfor variationen hos ikke-ældre. Hos 44 patienter > 65 år med skizofreni gav dosering med 5-20 mg/dag ingen udsving i bivirkningsprofilen.

Hos kvinder versus mænd var den gennemsnitlige halveringstid en del forlænget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance reduceret (18,9 versus 27,3 l/time). Olanzapin (5-20 mg) udviste imidlertid en sammenlignelig sikkerhedsprofil hos kvindelige (n=467) som hos mandlige patienter (n=869).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) versus raske forsøgspersoner fandtes ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time). Et studie af den totale omsætning af olanzapin viste imidlertid, at omkring 57 % radioaktivt mærket olanzapin gen fandtes i urinen, hovedsageligt som metabolitter.

Nedsat leverfunktion

Et lille studie af effekten af nedsat leverfunktion hos 6 forsøgspersoner med klinisk signifikant cirrose (Child-Pugh Class A (n = 5) og B (n = 1)) viste en ringe effekt på farmakokinetikken af oralt

administreret olanzapin (2,5 – 7,5 mg enkeltdosis): Forsøgspersoner med mild til moderat nedsat leverfunktion havde en lettere øget systemisk clearance og hurtigere eliminationshalveringstid sammenlignet med forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (n = 3). Der var flere rygere blandt forsøgspersoner med cirrose (4/6; 67 %) end blandt forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (0/3; 0 %).

Rygning

Hos ikke-rygere versus rygere (mænd og kvinder) var den gennemsnitlige eliminations halveringstid forlænget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance reduceret (18,6 versus 27,7 l/time).

Olanzapins plasmaclearance er lavere hos: ældre end hos yngre personer, kvinder end hos mænd og ikke-rygere end hos rygere. Betydningen af forskellene i olanzapins clearance og halveringstid grundet alder, køn eller rygning er imidlertid lille i forhold til den generelle variation fra person til person.

I et studie af kaukasiske, japanske og kinesiske individer fandtes ingen forskel i farmakokinetiske parametre i de tre populationsgrupper.

Pædiatrisk population

Unge (alder 13 – 17 år): Farmakokinetikken af olanzapin er den samme hos unge og voksne. Den gennemsnitlige eksponering med olanzapin var i kliniske forsøg ca. 27 % højere hos unge. Demografiske forskelle mellem unge og voksne omfatter en lavere gennemsnitlig legemsvægt og færre unge var rygere. Sådanne faktorer medvirker muligvis til den højere gennemsnitlige eksponering, som blev set hos unge.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akut (enkelt-dosis) toksicitet

Den observerede perorale toksicitet hos gnavere er karakteristisk for potente antipsykotiske lægemiddelstoffer: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, sputsekretion og hæmmet vægtøgning. De mediane letal-doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunde tolererede perorale enkeltdoser på op til 100 mg/kg uden mortalitet. Kliniske tegn omfattede sedation, ataksi, tremor, øget hjerterefrekvens, anstrengt respiration, miosis og anoreksi. Hos aber medførte perorale enkelt-doser på op til 100 mg/kg afkræftelse og højere doser medførte halvt bevidstløs tilstand.

Toksicitet ved gentagen dosis

I studier af op til 3 måneders varighed af mus og op til 1 års varighed af rotter og hunde var CNS depression, antikolinerge effekter og perifere hæmatologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Der udvikledes tolerance overfor CNS depressionen. Vækstparametre mindsledes ved høje doser. Reversible virkninger, som var i overensstemmelse med forhøjet prolaktin hos rotter, omfattede nedsat vægt af ovarier og uterus og morfologiske forandringer i det vaginale epitel og i mælkekirtler.

Hæmatologisk toksicitet:

Der blev observeret påvirkning af de hæmatologiske parametre i hver dyreart, herunder dosisafhængig reduktion af cirkulerende leukocytter hos mus og ikke-specifik reduktion af cirkulerende leukocytter hos rotter. Der sås imidlertid ingen tegn på knoglemarvscytotoksicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anæmi udvikledes hos enkelte hunde, som blev behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapin dosis (AUC) var 12-15 gange højere end human dosis på 12 mg). Hos cytopeniske hunde var der ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i knoglemarven.

Reproduktiv toksicitet

Olanzapin udviste ingen teratogene virkninger. Sedation påvirkede parringsevnen hos hanrotter. Østralperioder blev påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 gange maksimal human dosis), og reproduktionsparametre påvirkedes hos rotter, der fik 3 mg/kg (9 gange maksimal human dosis). Hos afkommet af rotter, der havde fået olanzapin, observeredes en forsinket fosterudvikling og et forbigående nedsat aktivitetsniveau hos afkommet.

Mutagenicitet

Olanzapin var ikke mutagen eller clastogen i en række standardtests, der omfattede bakterielle mutationstests og in vitro og in vivo tests på pattedyr.

Karcinogenicitet

På baggrund af resultater fra studier af mus og rotter blev det konkluderet, at olanzapin ikke er karcinogen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Liste over hjælpestoffer

Mannitol (E 421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Aspartam (E 951)

Crospovidon

Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved under 30° C

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium blisterkort i kartoner á 28 & 56 tabletter pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvezdova 1716/2b, 140 78 Prag 4

Tjekkiet

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/592/001

EU/1/592/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10.12.2009

Dato for seneste fornyelse: 06.08.2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Detaljerede oplysninger om dette produkt forefindes på hjemmesiden for European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 10 mg Orodispergible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver Orodispergible tablet indeholder 10 mg olanzapin

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver Orodispergible tablet indeholder 0,46 mg aspartam

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Orodispergible tablet

Gule, cirkulære Orodispergible tabletter med flad afrundet kant med 'OL' præget på den ene side og 'D' præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

Olanzapin er indiceret til behandling af skizofreni.

Olanzapin er effektivt i fastholdelsen af den kliniske bedring ved fortsat behandling af patienter, der har vist initial behandlingsrespons.

Olanzapin er indiceret til behandling af moderat til svær manisk episode.

Olanzapin er indiceret til forebyggelse af tilbagefald af de maniske eller depressive episoder i bipolar lidelse for patienter, hvis maniske episode har responderet på olanzapinbehandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Voksne

Skizofreni: Den anbefalede startdosis af olanzapin er 10 mg/dag.

Manisk episode:

Startdosis er 15 mg, som administreres som en enkelt daglig dosis ved monoterapi, eller 10 mg daglig ved kombinationsterapi (se pkt. 5.1).

Forebyggelse af tilbagefald i bipolar lidelse.

Den anbefalede startdosis er 10 mg/dag.

Patienter, som har fået olanzapin til behandling af maniske episoder fortsættes i terapi med samme dosis for forebyggelse af tilbagefald.

I tilfælde af nyopstået manisk, blandet eller depressiv episode bør olanzapinbehandlingen fortsættes (med dosisoptimering efter behov), med klinisk indiceret supplerende terapi til behandling af stemningssymptomer.

Ved behandling af skizofreni, en manisk episode og til forebyggelse af tilbagefald i bipolar lidelse kan den daglige dosering herefter justeres på basis af den individuelle kliniske status indenfor intervallet 5-20 mg/dag.

Dosisøgning udover den anbefalede startdosis kan kun anbefales efter en passende klinisk revurdering og bør generelt foretages med mindst 24 timers interval.

Olanzapin kan tages uden hensyntagen til måltider, da absorptionen ikke påvirkes af fødeindtagelse. Ved seponering af olanzapin bør det overvejes gradvist at reducere dosis.

Olanzapin Glenmark Orodispersible tabletter bør placeres i munden, hvor den hurtigt vil dispergere i spyttet, så den let kan synkes. Alternativt kan den dispergeres i et helt glas vand eller en anden passende drikkevare (appelsinjuice, æblejuice, mælk eller kaffe) umiddelbart inden indgivelsen.

Særlige populationer

Ældre

En lavere startdosis (5 mg/dag) er ikke rutinemæssigt indiceret, men bør overvejes til patienter ≥ 65 år, dersom det findes klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

En lavere startdosis (5 mg) bør overvejes til sådanne patienter. I tilfælde af moderat leverinsufficiens (cirrose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosis være 5 mg og bør kun øges med forsigtighed.

Rygere

Det er ikke nødvendigt rutinemæssigt at ændre startdosis og dosisinterval hos ikke-rygere i forhold til rygere. Metaboliseringen af olanzapin kan induceres ved rygning. Klinisk overvågning anbefales og en øget dosis af olanzapin kan overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.5).

Når mere end én parameter, som kan føre til nedsat metabolisme, er til stede (kvinder, ældre, ikke-rygere), bør det overvejes at reducere startdosis. Optrapning af dosis, når indiceret, bør hos sådanne patienter foretages med forsigtighed.

I tilfælde, hvor dosisstigninger på 2,5 mg er nødvendige, bør Olazpine tabletter anvendes.

(Se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatrisk population

Olanzapin bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning. Der er rapporteret vægtøgning og lipid- og prolaktinforandringer i en større mængde i kortvarige studier med unge patienter end i studier med voksne patienter (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt. 6.1. Patienter med kendt risiko for snærvinklet glaukom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Under antipsykotisk behandling kan det tage flere dage eller nogle uger, før patientens kliniske tilstand bedres. Patienterne bør følges nøje i denne periode.

Demensrelaterede psykoser og/eller adfærdsforstyrrelser

Olanzapin bør ikke anvendes hos patienter med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse p- å grund af øget mortalitet og risiko for cerebrovaskulære hændelser.

I placebokontrollerede kliniske forsøg (af 6-12 ugers varighed) med ældre patienter (gennemsnitlig alder 78 år) med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse var der en dobbelt så høj forekomst af dødsfald hos de olanzapinbehandlede patienter i forhold til de placebobehandlede patienter (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Den højere forekomst af dødsfald var ikke relateret til olanzapindosis (gennemsnitlig daglig dosis, 4,4 mg) eller behandlingsvarighed.

Risikofaktorer, som kan prædisponere denne patientpopulation til øget mortalitet, inkluderer alder >65 år, dysfagi, sedation, fejlernæring og dehydrering, pulmonale tilstande (f.eks. pneumoni, med eller uden aspiration) eller samtidig brug af benzodiazepiner. Forekomsten af dødsfald var dog højere hos olanzapin-behandlede patienter end hos patienter, behandlet med placebo, uafhængig af disse risikofaktorer.

I de samme kliniske forsøg blev cerebrovaskulære hændelser (f.eks. slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald), inklusive dem med dødelig udgang, rapporteret. Der var en tre gange så høj forekomst af cerebrovaskulære hændelser hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin, sammenlignet med patienterne, som blev behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % og 0,4 %). Alle de olanzapin- og placebobehandlede patienter, som oplevede en cerebrovaskulær hændelse, havde præeksisterende risikofaktorer. Alder >75 år og vaskulær/blandet demens blev identificeret som risikofaktorer for cerebrovaskulære hændelser i relation til olanzapinbehandling. Effekten af olanzapin blev ikke påvist i disse forsøg.

Parkinsons sygdom

Anvendelse af olanzapin til behandling af dopaminagonist-relateret psykose hos patienter med Parkinsons sygdom kan ikke anbefales.

I kliniske forsøg var rapportering af forværret Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindelig og hyppigere end for placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mere effektivt end placebo til behandling af psykotiske symptomer. I disse forsøg skulle patienterne initialt være stabiliserede på den lavest effektive dosis af antiparkinsonbehandling (dopaminagonist) og skulle forblive på den samme antiparkinsonbehandling og dosering under hele forsøget. Olanzapin blev initieret på 2,5 mg/dag og titreret til maksimalt 15 mg/dag, baseret på lægens vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potentielt livstruende tilstand, som er forbundet med antipsykotika. Sjældne tilfælde af mulig NMS er også observeret i forbindelse med olanzapin. De kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, ændret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller ustabil blodtryk, takykardi, svedtendens og hjertearytmi). Yderligere symptomer kan inkludere forhøjet kreatin fosfokinase, myoglobulinuri (rhabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient får tegn og symptomer, som tyder på NMS, eller får uforklarlig høj feber uden yderligere kliniske manifestationer af NMS, bør alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykæmi og diabetes

Hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, lejlighedsvist forbundet med ketoacidose eller koma, er indberettet med hyppigheden ikke almindelig, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde er en forudgående vægtøgning rapporteret, hvilket kan være en disponerende faktor. Passende klinisk monitorering tilrådes i overensstemmelse med anvendte antipsykotiske vejledninger, som f.eks. måling af blodsukker ved baseline, 12 uger efter start på olanzapinbehandling og derefter årligt. Patienter i behandling med antipsykotika herunder olanzapin bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed). Patienter med diabetes mellitus eller patienter med risikofaktorer for udvikling af diabetes bør monitoreres regelmæssigt for dårligere blodsukkerkontrol. Vægten bør kontrolleres regelmæssigt f.eks. ved baseline, 4, 8 og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter kvartalsvist..

Lipidforandringer

Hos olanzapinbehandlede patienter i placebo-kontrollerede kliniske studier er der set uønskede forandringer i lipidniveauer (se pkt. 4.8). Forandringerne i lipidniveauer skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis, specielt hos patienter med dyslipidæmi og hos patienter med risikofaktorer for

udvikling af lipidforstyrrelser. Patienter, der behandles med antipsykotika herunder olanzapin, bør have kontrolleret lipider regelmæssigt i henhold til de anvendte antipsykotiske vejledninger, f.eks. ved baseline og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter hvert 5. år

Antikolinerg aktivitet

Selvom olanzapin udviste antikolinerg aktivitet in vitro, frembød kliniske studier en lav forekomst af dertil relaterede hændelser. Da klinisk erfaring med olanzapin til patienter med samtidige sygdomme er begrænset, tilrådes forsigtighed ved ordination til patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslægtede tilstande.

Leverfunktion

Forbigående, asymptomatiske forhøjelser af leveraminotransferaser, alanintransferase (ALAT) og aspartattransferase (ASAT) er almindeligt forekommende, især initialt i behandlingen.

Forsigtighed bør udvises og opfølgning organiseres hos patienter med forhøjet ALAT og/eller ASAT, hos patienter med tegn og symptomer på leverfunktionsnedsættelse, hos patienter med tilstande forbundet med begrænset leverfunktionskapacitet og hos patienter i behandling med potentielle hepatotoksiske præparater.

I tilfælde, hvor hepatitis (inklusive hepatocellulær, cholestatisk eller blandet leverskade) er diagnosticeret, bør olanzapin seponeres.

Neutropeni

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofilantal uanset årsag, hos patienter, som får medicin, der er kendt for at medføre neutropeni, hos patienter med tidligere medicin-induceret knoglemarvsdepression, hos patienter med knoglemarvsdepression forårsaget af samtidig sygdom, strålebehandling eller kemoterapi og hos patienter med hypereosinofile tilstande eller myeloproliferativ sygdom.

Neutropeni er almindeligt rapporteret, når olanzapin og valproat anvendes samtidig (se pkt. 4.8).

Ophør med behandling

Akutte symptomer såsom perspiration, søvnløshed, rysten, angst, kvalme eller opkastning er rapporteret sjældent ($\geq 0,01\%$ og $< 0,1\%$) når olanzapin stoppes pludseligt.

QT-interval

I de kliniske forsøg var klinisk betydningsfulde QTc-forlængelser usædvanlige ($0,1\%$ til 1%) hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin. QTc-forlængelse blev defineret som Fridericia korrigeret QT (QTcF) ≥ 500 millisekunder (msek) på et hvilket som helst tidspunkt post-baseline hos patienter med baseline QTcF < 500 msek. I forhold til placebo var der ingen signifikante forskelle i hjertelidelser, som var relaterede til QTc-forlængelse. Derskal drog udvises forsigtighed, når olanzapin ordineres sammen med lægemidler, der vides at øge QTc-intervallet, specielt hos ældre patienter, hos patienter med medfødt langt QT-syndrom er medfødt, hjerteinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi

Tromboemboli

Venotrombose med en tidsmæssig sammenhæng med olanzapinbehandling er rapporteret med frekvensen "ikke almindelig" ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Der er ikke blevet konstateret nogen kausal sammenhæng mellem forekomsten af venøse tromboembolier og behandlingen med olanzapin. På trods af dette bør alle mulige risikofaktorer for venøse tromboembolier identificeres, f.eks. immobilization, og forebyggende foranstaltninger, iværksættes, da patienter, som lider af skizofreni, ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for venøse tromboembolier.

Almindelig CNS aktivitet

Som følge af olanzapins primære effekt på centralnervesystemet bør der udvises forsigtighed, når stoffet anvendes i kombination med andre centralt virkende lægemidler og alkohol. Da olanzapin udviser in vitro antagonisme, kan det hæmme effekten af direkte eller indirekte dopaminagonisme.

Krampeanfald

Olanzapin bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald, eller som er udsat for faktorer, som kan nedsætte krampetærsklen. Krampeanfald forekommer med hyppigheden ikke almindelig hos patienter i behandling med olanzapin. I de fleste af disse tilfælde var tidligere krampeanfald eller risikofaktorer for krampeanfald observeret.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier af op til 1 års varighed var olanzapin forbundet med en statistisk lavere forekomst af behandlingsrelateret dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øges imidlertid ved længerevarende behandling, hvorfor reduktion af dosis eller seponering bør overvejes, hvis der forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient i behandling med olanzapin. Disse symptomer kan temporært forværres eller endog opstå efter afslutning af behandling.

Postural hypotension

Postural hypotension observeredes lejlighedsvist hos ældre i kliniske studier med olanzapin. Som med andre antipsykotiske midler, anbefales det periodisk at måle blodtryk på patienter over 65 år.

Pludselig, uventet hjertedød

I postmarketingrapporter vedrørende olanzapin er hændelsen pludselig, uventet hjertedød blevet rapporteret hos patienter i behandling med olanzapin. I et retrospektivt observationskohortestudie var risikoen for formodet pludselig, uventet hjertedød blandt patienter behandlet med olanzapin dobbelt så stor som hos patienter, der ikke blev behandlet med antipsykotika. Risikoen forbundet med olanzapin var i studiet sammenlignelig med risikoen forbundet med de atypiske antipsykotika, som var inkluderet i en pooled analyse.

Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge. Forsøg med patienter i alderen 13 – 17 år gav forskellige bivirkninger, inklusive vægtøgning, ændringer i metaboliske parametre og stigning i prolaktinverdier. (se pkt. 4.8 og 5.1).

Phenylalanin

Olazax Disperzi Orodispersible tabletter indeholder aspartam, der er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt for mennesker med fenylketonuri

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Interaktioner, der potentielt kan påvirke olanzapin

Da olanzapin metaboliseres af CYP1A2, kan substanser, som specifikt inducerer eller inhiberer dette isoenzym, påvirke farmakokinetikken af olanzapin.

Induktion af CYP1A2

Olanzapins metabolisering kan induceres ved rygning eller af carbamazepin, hvilket kan medføre reducerede olanzapin koncentrationer.

Der er kun observeret en let til moderat øgning af olanzapin clearance.

De kliniske konsekvenser er sandsynligvis begrænsede, men klinisk overvågning anbefales og en øgning af olanzapin dosis bør overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.2).

Inhibition af CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2 inhibitor, er vist signifikant at hæmme metaboliseringen af olanzapin.

Den gennemsnitlige øgning af olanzapin C_{max} efter fluvoxamin var 54 % hos kvindelige ikke-rygere og 77 % hos mandlige rygere.

Den gennemsnitlige øgning af olanzapin AUC var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdosis af olanzapin bør overvejes hos patienter, som anvender fluvoxamin eller andre CYP1A2 inhibitorer, såsom ciprofloxacin.

En nedsat dosis af olanzapin bør overvejes, hvis behandling med en inhibitor af CYP1A2 initieres.

Nedsat biotilgængelighed

Aktivt kul reducerer biotilgængeligheden af oral olanzapin med 50 til 60 % og bør tages mindst 2 timer før eller efter olanzapin.

Der er ikke fundet tegn på, at fluoxetin (en CYP2D6 inhibitor), enkeltdoser af antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påvirker farmakokinetikken af olanzapin signifikant.

Olanzapins potentielle indvirkning på andre lægemidler

Olanzapin kan antagonisere effekten af direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin inhiberer ikke de vigtigste CYP450 isoenzymer in vitro (f.eks. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Derfor forventes ingen særlig interaktion, hvilket bekræftes af in vivo studier, hvor der ikke blev fundet inhibition af metabolismen af følgende aktive substanser: tricykliske antidepressiva (hovedsageligt CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C 19).

Olanzapin viste ingen interaktioner, når det blev administreret samtidig med lithium eller biperiden.

Terapeutisk monitorering af valproat-plasmaniveauer indikerer ikke, at en justering af valproatdosis er nødvendig, når olanzapin gives sammen med valproat.

Almindelig CNS aktivitet

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som indtager alkohol eller får lægemidler, der kan undertrykke centralnervesystemet.

Samtidig brug af olanzapin med antipsykotiske lægemidler til patienter med Parkinsons sygdom og demente frarådes (se pkt. 4.4).

QTc-interval

Der skal udvises forsigtighed, hvis olanzapin administreres samtidig med lægemidler, som øger QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier af gravide kvinder. Patienter bør rådes til at informere deres læge, hvis de bliver gravide eller påtænker at blive gravide under behandling med olanzapin. Da human erfaring er begrænset, bør olanzapin kun anvendes til gravide, hvis den potentielle gavnlige effekt retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret.

Nyfødte, der har været eksponeret for antipsykotika (inklusive olanzapin) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret ophidselse/agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens/døsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtagelse. Derfor bør nyfødte overvåges nøje.

Amning

I en studie af raske, ammende kvinder blev olanzapin udskilt i modermælken. Den gennemsnitlige dosis, som barnet blev udsat for (mg/kg), blev ved steady state bestemt til at være 1,8 % af moderens olanzapindosis (mg/kg). Patienterne bør frarådes at amme, hvis de er i behandling med olanzapin.

Fertilitet

Påvirkning af fertiliteten er ukendt (se pkt. 5.3 for information om prækliniske data).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da olanzapin kan forårsage døsigthed og svimmelhed, bør patienterne tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Voksne

De hyppigst rapporterede (set hos ≥ 1 % af patienter) bivirkninger, som blev set i forbindelse med anvendelse af olanzapin i kliniske forsøg, var døsigthed og vægtøgning, eosinofili, forhøjede niveauer af prolaktin, kolesterol, glucose og triglycerider (se pkt. 4.4), glukosuri, øget appetit, svimmelhed, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, neutropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotension, antikolinerge virkninger, forbigående asymptomatisk forhøjede leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), hududslæt, asteni, træthed, pyreksi, artralgi, forhøjet alkalisk fosfatase, høje niveauer af gamma-glutamyltransferase, af urinsyre og af kreatinkinase samt ødemer.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Følgende tabel viser bivirkninger og laboratorieundersøgelser set i spontane indberetninger og i kliniske forsøg. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Immunsystemet				
		Overfølsomhed ¹¹		
Metabolisme og ernæring				
Vægtstigning ¹	Forhøjede kolesterolniveauer ^{2,3} Forhøjede glucoseniveauer ⁴ Forhøjede triglyceridniveauer ^{2,5} Glukosuri Øget appetit	Udvikling eller forværring af diabetes lejlighedsvist sammen med ketoacidose eller koma, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nervesystemet				
Døsigthed	Svimmelhed Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfald, hvor der i de fleste tilfælde var rapporteret krampeanfald i anamnesen eller	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Abstinens-	

		risikofaktorer for kramper ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stammen ¹¹ Restless legs-syndrom ¹¹	symptomer ^{7,12}	
Hjerte				
		Bradykardi QT _c -forlængelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/ventrikel-flimren, pludselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Vaskulære sygdomme				
Ortostatisk hypotension ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Luftveje, thorax og mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Mave-tarm-kanalen				
	Lette forbigående antikolinerge virkninger, herunder forstoppelse og mundtørhed	Udspilet abdomen ⁹ Øget spyttsekretion ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Lever og galdeveje				
	Forbigående, asymptomatisk forhøjede leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig initialt i behandlingen (se pkt. 4.4)		Hepatitis (inklusive hepatocellulær kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud og subkutane væv				
	Hududslæt	Lysfølsomhedsreaktion Alopeci		Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Nyrer og urinveje				
		Urininkontinens Urinretention Vandladningsbesvær ¹¹		

Graviditet, puerperium og den perinatale periode				
				Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae				
	Erekttil dysfunktion hos mænd Nedsat libido hos mænd og kvinder	Amenorré Brystforstørrelse Galaktorré hos kvinder Gynækomasti/brystforstørrelse hos mænd	Priapisme ¹²	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Asteni Træthed Ødemer Pyreksi ¹⁰			
Undersøgelser				
Forhøjede plasmapolaktinniveauer ⁸	Forhøjet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høje niveauer af kreatinkinase ¹¹ Høje niveauer af gammaglutamyltransferase ¹⁰ Høje niveauer af urinsyre ¹⁰	Forhøjet totalbilirubin		

¹ Klinisk signifikant vægtøgning blev observeret på tværs af alle baseline bodymassindex (BMI) kategorier. Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 47 dage), var vægtøgning $\geq 7\%$ af baseline kropsvægt meget almindelig (22,2%), $\geq 15\%$ var almindelig (4,2%) og $\geq 25\%$ var ikke almindelig (0,8%). Patienter med vægtøgning på $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ af baseline kropsvægt ved langvarig eksponering (mindst 48 uger) var meget almindelig (henholdsvis 64,4 %, 31,7% og 12,3%).

² Gennemsnitlig forøgelse i fastende lipidtal (totalt kolesterol, LDL kolesterol og triglycerider) var højere hos patienter uden tegn på lipiddysregulering ved baseline.

³ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 5,17$ mmol/l), der blev øget til højt niveau ($\geq 6,2$ mmol/l). Ændring i total fastende kolesterolniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) til højt niveau ($\geq 6,2$ mmol/l) var meget almindeligt.

⁴ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 5,56$ mmol/l), der blev øget til højt niveau (≥ 7 mmol/l). Ændring i fastende glucoseniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) til højt niveau (≥ 7 mmol/l) var meget almindeligt.

⁵ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 1,69$ mmol/l), der blev øget til højt niveau ($\geq 2,26$ mmol/l). Ændring i fastende triglyceridniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 1,69 - < 2,26$ mmol/l) til højt niveau ($\geq 2,26$ mmol/l) var meget almindeligt.

⁶ I kliniske forsøg var forekomsten af parkinsonisme og dystoni hos olanzapinbehandlede patienter numerisk højere men ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo. Patienter behandlet med olanzapin havde en lavere forekomst af parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerede doser haloperidol. På grund af manglende detaljeret information om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevægelsesforstyrrelser, kan det for nuværende ikke konkluderes, at olanzapin forårsager mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer såsom svedtendens, søvnløshed, tremor, angstanfald, kvalme og opkastning er rapporteret ved pludselig seponering af olanzapin.

⁸ I kliniske forsøg af op til 12 ugers varighed oversteg plasma-prolaktinkoncentrationen den øvre normalgrænseværdi hos ca. 30 % af de olanzapinbehandlede patienter med en normal baseline-prolaktinværdi. Koncentrationsøgningen var generelt lille hos hovedparten af disse patienter, og den forblev under den dobbelte værdi af normalområdet øvre grænse.

⁹ Bivirkning identificeret fra kliniske studier i Den Integrerede Olanzapindatabase.

¹⁰ Vurderet ud fra målte værdier fra kliniske studier i Den Integrerede Olanzapindatabase.

¹¹ Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed bestemt ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

¹² Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed estimeret ved den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

Langvarig eksponering (mindst 48 uger)

Andelen af patienter, som fik kritisk, klinisk signifikante ændringer i vægtøgning, glucose, total/LDL/HDL-cholesterol eller triglycerider, blev forøget over tid. Hos voksne patienter, som fuldførte 9-12 måneders behandling, aftog hyppigheden i stigning af middelblodglucose efter ca. 6 måneder.

Yderligere oplysninger om særlige populationer

I kliniske forsøg med ældre demente patienter blev olanzapinbehandling forbundet med en højere incidens af dødsfald og cerebrovaskulære hændelser sammenlignet med placebo (se også pkt. 4.4). Meget almindelige bivirkninger i forbindelse med brugen af olanzapin til denne patientgruppe var unormal gang og fald. Pneumoni, øget legemstemperatur, apati, erythem, synsforstyrrelser og urininkontinens blev observeret almindeligt.

I kliniske forsøg med patienter med lægemiddelinduceret (dopaminagonist) psykose i forbindelse med Parkinsons sygdom, blev der rapporteret forværring af Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindeligt og hyppigere end med placebo.

I et klinisk forsøg med patienter med bipolar mani resulterede valproat kombinationsterapi med olanzapin i en incidens af neutropeni på 4,1 %. En potentielt medvirkende faktor kunne være høje niveauer af valproat i plasma. Olanzapin administreret sammen med lithium eller valproat resulterede i øgede værdier ($\geq 10\%$) af rysten, mundtørhed, øget appetit og øget vægt. Taleforstyrrelser blev ligeledes rapporteret almindeligt. Under behandling med olanzapin sammen med lithium eller valproat forekom en stigning på $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt hos 17,4 % af patienterne ved akut behandling (op til 6 uger). Langvarig olanzapinbehandling (op til 12 måneder) forebyggende mod tilbagefald hos patienter med bipolar sygdom blev forbundet med en stigning på $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt hos 39,9 % af patienterne.

Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge under 18 år. På trods af, at ingen kliniske studier designet til at sammenligne unge med voksne er blevet udført, er data fra studier med unge blevet sammenlignet med dem fra voksenstudier.

Den følgende tabel opsummerer de bivirkninger, som blev rapporteret med større frekvens hos unge patienter (alder 13 – 17 år) end hos voksne patienter, eller bivirkninger som kun blev identificeret i kortvartige kliniske forsøg med unge patienter.

Klinisk signifikant vægtøgning ($\geq 7\%$) synes at forekomme hyppigst i den unge population sammenlignet med ældre med sammenlignelig eksponering. Størrelsen af vægtøgning og andelen af

unge patienter, som havde klinisk signifikant vægtøgning, var større ved langvarig eksponering (mindst 24 uger) end ved kortvarig eksponering.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Vægt ¹³ , forhøjede triglyceridniveauer ¹⁴ , øget appetit. Almindelig: Forhøjede kolesterolniveauer ¹⁵
Nervesystemet Meget almindelig: Sedation (inklusive: hypersomni, letargi, døsigthed).
Mave-tarm-kanalen Almindelig: Mundtørhed
Lever og galdeveje Meget almindelig: Forhøjede leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøgelser Meget almindelig: Nedsat total bilirubin, forhøjet GGT, forhøjet plasmaprolaktin ¹⁶ .

¹³ Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 22 dage), var øget vægt $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt (kg) meget almindelig (40,6%), $\geq 15\%$ af baseline legemsvægt var almindelig (7,1%) og $\geq 25\%$ var almindelig (2,5%). Ved langvarig eksponering (mindst 24 uger), tog 89,4% $\geq 7\%$ på i vægt, 55,3% tog $\geq 15\%$ på i vægt og 29,1% tog $\geq 25\%$ af deres baseline kropsvægt på.

¹⁴ Observerede normalniveauer ved faste ved baseline ($< 1,016$ mmol/l, som steg til ($\geq 1,467$ mmol/l) og ændringer i triglycerider ved faste fra grænser ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) op til ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) op til ($\geq 5,17$ mmol/l) blev observeret almindeligt. Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra grænser ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) op til ($\geq 5,17$ mmol/l) var meget almindeligt.

¹⁶ Forhøjet plasma-prolaktin blev rapporteret hos 47,4% af de unge patienter.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Meget almindelige symptomer på overdosering (forekomst $> 10\%$) inkluderer takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, forskellige ekstrapyramidale symptomer og nedsat bevidsthedsniveau, varierende fra sedation til koma.

Andre medicinsk signifikante sequelae efter overdosering inkluderer delirium, kramper, koma, muligt malignt neuroleptikasyndrom, respirationsbesvær, aspiration, hypertension eller hypotension, hjertearytmi ($< 2\%$ af overdoseringstilfældene) og kardiopulmonært ophør. Dødelig udgang er rapporteret efter akut overdosering med ned til 450 mg, men overlevelse er også rapporteret efter akut overdosering med ca. 2 g olanzapin oralt.

Behandling

Der er ingen specifik antidot til olanzapin. Fremkaldelse af opkastning kan ikke anbefales. Standard procedurer til behandling af overdosering kan være indiceret (fx ventrikelskylning, administration af aktivt kul). Samtidig administration af aktivt kul har vist at nedsætte den perorale biotilgængelighed af olanzapin med 50-60%.

Symptomatisk behandling og overvågning af de vitale organers funktion bør indledes afhængig af den kliniske tilstand, inklusiv behandling af hypotension og kredsløbssvigt samt understøtning af den respiratoriske funktion. Brug ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonist aktivitet, da beta-stimulation kan forværre hypotension. Det er nødvendigt at overvåge det kardiovaskulære system for at afsløre mulige arytmier. Omhyggelig medicinsk kontrol og overvågning bør fortsætte indtil patienten kommer sig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, diazepiner, oxazepiner, og thiazepiner og oxepiner , ATC-kode: N05A H03

Farmakodynamisk virkning

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende lægemiddelstof med en bred farmakologisk profil omfattende adskillige receptorsystemer.

I prækliniske studier udviste olanzapin affinitet ($K_i < 100$ nM) til serotonin $5_{HT_{2A/2C}}$, 5_{HT_3} , 5_{HT_6} , dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , kolinerge muskarine receptorer M_1 - M_5 , α_1 -adrenerge og histamin H_1 receptorer. Dyreadfærdsstudier af olanzapin indikerede 5_{HT} , dopamin og kolinerge antagonisme i overensstemmelse med receptorbindingsprofilen. Olanzapin udviste større affinitet til serotonin $5HT_2$ end til dopamin D_2 receptorerne i *in vitro* studier og større 5_{HT_2} - end D_2 -aktivitet i *in vivo* modeller. Elektrofysiologiske studier viste, at olanzapin selektivt reducerede "firing" ved de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, hvorimod det kun havde lille påvirkning af de striatale (A9) baner for motorisk funktion. Olanzapin hæmmede et klassisk betinget respons (conditioned avoidance response), en test der indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser end de, der frembringer katalepsi, en effekt der indikerer motoriske bivirkninger. I modsætning til visse andre antipsykotika øger olanzapin responset ved en "anxiolytisk" test.

I et enkeltdosis (10 mg) Positron Emission Tomography (PET) studie hos raske forsøgspersoner bandt olanzapin til flere $5HT_{2A}$ end til dopamin D_2 receptorer.

Desuden afslørede en Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) studie af skizofrene patienter, at olanzapin-responderende patienter havde en lavere striatal D_2 -binding end visse andre antipsykotika- og risperidon-responderende patienter, hvorimod det var sammenligneligt med clozapin-responderende patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

I 2 ud af 2 placebo- og 2 ud af 3 komparatorkontrollerede studier af mere end 2.900 skizofrene patienter med både positive og negative symptomer blev olanzapin forbundet med statistisk signifikante større forbedringer af negative såvel som af positive symptomer.

Der er foretaget et multinationalt, dobbeltblindet kontrolleret studie af skizofreni, skizoaffektive og beslægtede lidelser. Studien omfattede 1481 patienter med varierende grad af hertil forbundne depressive symptomer (middelværdi før behandling lig 16,6 ved Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Studien viste en prospektiv sekundær analyse af ændring i stemningslejeniveauet fra før behandling til endt behandling en statistisk signifikant forbedring ($p=0,001$) til fordel for patienter behandlet med olanzapin (-6,0) i forhold til patienter behandlet med haloperidol (-3,1).

Hos patienter med maniske eller blandede episoder af bipolar sindslidelse havde olanzapin overlegen effekt i reduktion af maniske symptomer over 3 uger i forhold til placebo og valproat. Olanzapin havde også effekt svarende til haloperidol, udtrykt ved andelen af patienter med symptomatisk remission af mani og depression efter 6 og 12 uger. I en studie af patienter i behandling med lithium eller valproat i minimum 2 uger medførte samtidig behandling med olanzapin 10 mg

(kombinationsterapi med lithium eller valproat) en større reduktion af symptomerne på mani efter 6 uger end ved lithium- eller valproat-monoterapi.

I et 12 måneders studie af forebyggelse af tilbagefald i de maniske episoder blev patienter, som havde opnået bedring ved brug af olanzapin, randomiseret på olanzapin eller placebo. Olanzapin viste sig statistisk signifikant overlegen overfor placebo på det primære slutpunkt for bipolære tilbagefald. Olanzapin viste også en statistisk signifikant fordel overfor placebo i form af forebyggelse af enten tilbagefald til mani eller tilbagefald til depression.

I et andet 12 måneders studie af tilbagefald i de maniske episoder blev patienter, som havde opnået bedring ved brug af en kombination af olanzapin og lithium, randomiseret på olanzapin eller lithium alene. Olanzapin viste sig ikke ringere end lithium på det primære slutpunkt for bipolære tilbagefald (olanzapin 30,0 %, lithium 38,3 %; $p = 0,055$).

I et 18 måneders co-terapi studie af maniske eller blandede episoder hos patienter stabiliseret med olanzapin samt en stemningsstabilisator (lithium eller valproat), viste langtids olanzapin co-terapi med lithium eller valproat sig ikke statistisk signifikant overlegen overfor lithium eller valproat alene i forsinkelse bipolære tilbagefald, defineret i overensstemmelse med det syndromiske (diagnostiske) kriterium.

Pædiatrisk population

medKontrollerede effektdata hos unge (alder 13 — 17 år) omfatter mindre end 200 unge og er begrænset til kortvarige effektdata studier ved hos patienter med skizofreni (6 uger) og mani i forbindelse med bipolar I-sygdom (3 uger). Olanzapin blev brugt i en fleksibel dosis, som begyndte med 2,5 mg, og som gik op til 20 mg daglig. Under behandling med olanzapin tog de unge signifikant mere på i vægt sammenlignet med voksne. Størrelsen af ændringer i faste totalcholesterol, LDL-cholesterol, triglycerider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større hos unge end hos voksne. Der findes ingen kontrollerede data vedrørende virkning ved vedligeholdelsesbehandling og begrænsede data for langvarig sikkerheden ved langvarig brug (se pkt. 4.4 og 4.8). Information om sikkerheden ved langvarig brug er primært begrænset til open-label, ikke kontrollerede data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Olanzapin absorberes godt efter oral administration og når maksimal plasmakoncentration indenfor 5 til 8 timer. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Fuldstændig peroral biotilgængelighed relativ til intravenøs administration er ikke bestemt.

Distribution

Olanzapins plasmaproteinbinding var ca. 93 % over koncentrationsintervallet fra ca. 7 til ca. 1.000 ng/ml. Olanzapin er overvejende bundet til albumin og surt α_1 -glykoprotein.

Biotransformation

Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oxidation. Den overvejende cirkulerende metabolit er 10-N-glucuronid, som ikke passerer blod-hjerne barrieren. Cytochrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrager til dannelsen af N-desmethyl og 2-hydroxymethyl metabolitterne, der udviser signifikant mindre in vivo farmakologisk aktivitet end olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktivitet stammer fra det native olanzapin.

Elimination

Efter peroral administration sås en variation i den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for olanzapin hos raske forsøgspersoner afhængig af alder og køn.

Hos raske ældre (> 65 år) versus ikke-raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid forlænget (51,8 versus 33,8 timer) og clearance var reduceret (17,5 versus 18,2 l/time). Den farmakokinetiske variation hos ældre forsøgspersoner er indenfor variationen hos

ikke-ældre. Hos 44 patienter > 65 år med skizofreni gav dosering med 5-20 mg/dag ingen udsving i bivirkningsprofilen.

Hos kvinder versus mænd var den gennemsnitlige halveringstid en del forlænget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance reduceret (18,9 versus 27,3 l/time). Olanzapin (5-20 mg) udviste imidlertid en sammenlignelig sikkerhedsprofil hos kvindelige (n=467) som hos mandlige patienter (n=869).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) versus raske forsøgspersoner fandtes ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time). Et studie af den totale omsætning af olanzapin viste imidlertid, at omkring 57 % radioaktivt mærket olanzapin genfandtes i urinen, hovedsageligt som metabolitter.

Nedsat leverfunktion

Et lille studie af effekten af nedsat leverfunktion hos 6 forsøgspersoner med klinisk signifikant cirrose (*Child-Pugh Class A* (n = 5) og *B* (n = 1)) viste en ringe effekt på farmakokinetikken af oralt administreret olanzapin (2,5 – 7,5 mg enkeltdosis): Forsøgspersoner med mild til moderat nedsat leverfunktion havde en lettere øget systemisk clearance og hurtigere eliminationshalveringstid sammenlignet med forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (n = 3). Der var flere rygere blandt forsøgspersoner med cirrose (4/6; 67 %) end blandt forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (0/3; 0 %).

Rygning

Hos ikke-rygere versus rygere (mænd og kvinder) var den gennemsnitlige eliminations halveringstid forlænget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance reduceret (18,6 versus 27,7 l/time).

Olanzapins plasmaclearance er lavere hos: ældre end hos yngre personer, kvinder end hos mænd og ikke-rygere end hos rygere. Betydningen af forskellene i olanzapins clearance og halveringstid grundet alder, køn eller rygning er imidlertid lille i forhold til den generelle variation fra person til person.

I et studie af kaukasiske, japanske og kinesiske individer fandtes ingen forskel i farmakokinetiske parametre i de tre populationsgrupper.

Pædiatrisk population

Unge (alder 13 – 17 år): Farmakokinetikken af olanzapin er den samme hos unge og voksne. Den gennemsnitlige eksponering med olanzapin var i kliniske forsøg ca. 27 % højere hos unge. Demografiske forskelle mellem unge og voksne omfatter en lavere gennemsnitlig legemsvægt og færre unge var rygere. Sådanne faktorer medvirker muligvis til den højere gennemsnitlige eksponering, som blev set hos unge.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akut (enkelt-dosis) toksicitet

Den observerede perorale toksicitet hos gnave er karakteristisk for potente antipsykotiske lægemiddelstoffer: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, sputsekretion og hæmmet vægtøgning. De mediane letal-doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunde tolererede perorale enkeltdoser på op til 100 mg/kg uden mortalitet. Kliniske tegn omfattede sedation, ataksi, tremor, øget hjertefrekvens, anstrengt respiration, miosis og anoreksi. Hos aber medførte perorale enkelt-doser på op til 100 mg/kg afkræftelse og højere doser medførte halvt bevidstløs tilstand.

Toksicitet ved gentagen dosis

I studier af op til 3 måneders varighed af mus og op til 1 års varighed af rotter og hunde var CNS depression, antikolinerge effekter og perifere hæmatologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Der udvikledes tolerance overfor CNS depressionen. Vækstparametre mindskedes ved høje doser. Reversible virkninger, som var i overensstemmelse med forhøjet prolaktin hos rotter, omfattede nedsat vægt af ovarier og uterus og morfologiske forandringer i det vaginale epitel og i mælkekirtler.

Hæmatologisk toksicitet

Der blev observeret påvirkning af de hæmatologiske parametre i hver dyreart, herunder dosisafhængig reduktion af cirkulerende leukocytter hos mus og ikke-specifik reduktion af cirkulerende leukocytter hos rotter. Der sås imidlertid ingen tegn på knoglemarvscytotoksicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anæmi udvikledes hos enkelte hunde, som blev behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapin dosis (AUC) var 12-15 gange højere end human dosis på 12 mg). Hos cypopeniske hunde var der ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i knoglemarven.

Reproduktiv toksicitet

Olanzapin udviste ingen teratogene virkninger. Sedation påvirkede parringsevnen hos hanrotter. Østralperioder blev påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 gange maksimal human dosis), og reproduktionsparametre påvirkedes hos rotter, der fik 3 mg/kg (9 gange maksimal human dosis). Hos afkommet af rotter, der havde fået olanzapin, observeredes en forsinket fosterudvikling og et forbigående nedsat aktivitetsniveau hos afkommet.

Mutagenicitet

Olanzapin var ikke mutagen eller clastogen i en række standardtests, der omfattede bakterielle mutationstests og *in vitro* og *in vivo* tests på pattedyr.

Karcinogenicitet

På baggrund af resultater fra studier af mus og rotter blev det konkluderet, at olanzapin ikke er karcinogent.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Liste over hjælpestoffer

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose
Aspartam (E 951)
Crospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved under 30° C

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium blisterkort i kartoner á 28 & 56 tabletter pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvezdova 1716/2b, 140 78 Prag 4
Tjekkiet

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/592/003
EU/1/592/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10.12.2009
Dato for seneste fornyelse: 06.08.2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Detaljerede oplysninger om dette produkt forefindes på hjemmesiden for European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 15 mg Orodispergible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver Orodispergible tablet indeholder 15 mg olanzapin

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver Orodispergible tablet indeholder 0,69 mg aspartam

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Orodispergible tablet

Gule, cirkulære Orodispergible tabletter med flad afrundet kant med 'OL' præget på den ene side og 'E' præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

Olanzapin er indiceret til behandling af skizofreni.

Olanzapin er effektivt i fastholdelsen af den kliniske bedring ved fortsat behandling af patienter, der har vist initial behandlingsrespons.

Olanzapin er indiceret til behandling af moderat til svær manisk episode.

Olanzapin er indiceret til forebyggelse af tilbagefald af de maniske eller depressive episoder i bipolar lidelse for patienter, hvis maniske episode har responderet på olanzapinbehandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Voksne

Skizofreni: Den anbefalede startdosis af olanzapin er 10 mg/dag.

Manisk episode:

Startdosis er 15 mg, som administreres som en enkelt daglig dosis ved monoterapi, eller 10 mg daglig ved kombinationsterapi (se pkt. 5.1).

Forebyggelse af tilbagefald i bipolar lidelse.

Den anbefalede startdosis er 10 mg/dag.

Patienter, som har fået olanzapin til behandling af maniske episoder fortsættes i terapi med samme dosis for forebyggelse af tilbagefald.

I tilfælde af nyopstået manisk, blandet eller depressiv episode bør olanzapinbehandlingen fortsættes (med dosisoptimering efter behov), med klinisk indiceret supplerende terapi til behandling af stemningssymptomer.

Ved behandling af skizofreni, en manisk episode og til forebyggelse af tilbagefald i bipolar lidelse kan den daglige dosering herefter justeres på basis af den individuelle kliniske status indenfor intervallet 5-20 mg/dag.

Dosisøgning udover den anbefalede startdosis kan kun anbefales efter en passende klinisk revurdering og bør generelt foretages med mindst 24 timers interval.

Olanzapin kan tages uden hensyntagen til måltider, da absorptionen ikke påvirkes af fødeindtagelse. Ved seponering af olanzapin bør det overvejes gradvist at reducere dosis.

Olanzapin Glenmark Orodispersible tabletter bør placeres i munden, hvor den hurtigt vil dispergere i spyttet, så den let kan synkes. Alternativt kan den dispergeres i et helt glas vand eller en anden passende drikkevare (appelsinjuice, æblejuice, mælk eller kaffe) umiddelbart inden indgivelsen.

Særlige populationer

Ældre

En lavere startdosis (5 mg/dag) er ikke rutinemæssigt indiceret, men bør overvejes til patienter ≥ 65 år, dersom det findes klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

En lavere startdosis (5 mg) bør overvejes til sådanne patienter. I tilfælde af moderat leverinsufficiens (cirrose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosis være 5 mg og bør kun øges med forsigtighed.

Rygere

Det er ikke nødvendigt rutinemæssigt at ændre startdosis og dosisinterval hos ikke-rygere i forhold til rygere. Metaboliseringen af olanzapin kan induceres ved rygning. Klinisk overvågning anbefales og en øget dosis af olanzapin kan overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.5).

Når mere end én parameter, som kan føre til nedsat metabolisme, er til stede (kvinder, ældre, ikke-rygere), bør det overvejes at reducere startdosis. Optrapning af dosis, når indiceret, bør hos sådanne patienter foretages med forsigtighed.

(Se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatrisk population

Olanzapin bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning. Der er rapporteret vægtøgning og lipid- og prolaktinforandringer i en større mængde i kortvarige studier med unge patienter end i studier med voksne patienter (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1. Patienter med kendt risiko for snærvinklet glaukom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Under antipsykotisk behandling kan det tage flere dage eller nogle uger, før patientens kliniske tilstand bedres. Patienterne bør følges nøje i denne periode.

Demensrelaterede psykoser og/eller adfærdsforstyrrelser

Olanzapin bør ikke anvendes hos patienter med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelsedepå grund af øget mortalitet og risiko for cerebrovaskulære hændelser.

I placebokontrollerede kliniske forsøg (af 6-12 ugers varighed) med ældre patienter (gennemsnitlig alder 78 år) med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse var der en dobbelt så høj

forekomst af dødsfald hos de olanzapinbehandlede patienter i forhold til de placebobehandlede patienter (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Den højere forekomst af dødsfald var ikke relateret til olanzapindosis (gennemsnitlig daglig dosis, 4,4 mg) eller behandlingsvarighed.

Risikofaktorer, som kan prædisponere denne patientpopulation til øget mortalitet, inkluderer alder >65 år, dysfagi, sedation, fejlernæring og dehydrering, pulmonale tilstande (f.eks. pneumoni, med eller uden aspiration) eller samtidig brug af benzodiazepiner. Forekomsten af dødsfald var dog højere hos olanzapin-behandlede patienter end hos patienter, behandlet med placebo, uafhængig af disse risikofaktorer.

I de samme kliniske forsøg blev cerebrovaskulære hændelser (f.eks. slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald), inklusive dem med dødelig udgang, rapporteret. Der var en tre gange så høj forekomst af cerebrovaskulære hændelser hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin, sammenlignet med patienterne, som blev behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % og 0,4 %). Alle de olanzapin- og placebobehandlede patienter, som oplevede en cerebrovaskulær hændelse, havde præeksisterende risikofaktorer. Alder >75 år og vaskulær/blandet demens blev identificeret som risikofaktorer for cerebrovaskulære hændelser i relation til olanzapinbehandling. Effekten af olanzapin blev ikke påvist i disse forsøg.

Parkinsons sygdom

Anvendelse af olanzapin til behandling af dopaminagonist-relateret psykose hos patienter med Parkinsons sygdom kan ikke anbefales.

I kliniske forsøg var rapportering af forværret Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindelig og hyppigere end for placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mere effektivt end placebo til behandling af psykotiske symptomer. I disse forsøg skulle patienterne initialt være stabiliserede på den lavest effektive dosis af antiparkinsonbehandling (dopaminagonist) og skulle forblive på den samme antiparkinsonbehandling og dosering under hele forsøget. Olanzapin blev initieret på 2,5 mg/dag og titreret til maksimalt 15 mg/dag, baseret på lægens vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potentielt livstruende tilstand, som er forbundet med antipsykotika. Sjældne tilfælde af mulig NMS er også observeret i forbindelse med olanzapin. De kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, ændret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller ustabil blodtryk, takykardi, svedtendens og hjerterytmie). Yderligere symptomer kan inkludere forhøjet kreatinphosphokinase, myoglobulinuri (rhabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient får tegn og symptomer, som tyder på NMS, eller får uforklarlig høj feber uden yderligere kliniske manifestationer af NMS, bør alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykæmi og diabetes

Hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, lejlighedsvist forbundet med ketoacidose eller koma, er indberettet med hyppigheden ikke almindelig, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde er en forudgående vægtøgning rapporteret, hvilket kan være en disponerende faktor. Passende klinisk monitorering tilrådes i overensstemmelse med anvendte antipsykotiske vejledninger, som f.eks. måling af blodsukker ved baseline, 12 uger efter start på olanzapinbehandling og derefter årligt. Patienter i behandling med antipsykotika herunder olanzapin, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed). Patienter med diabetes mellitus eller patienter med risikofaktorer for udvikling af diabetes bør monitoreres regelmæssigt for dårligere blodsukkerkontrol. Vægten bør kontrolleres regelmæssigt, f.eks. ved baseline, 4, 8 og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter kvartalsvist.

Lipidforandringer

Hos olanzapinbehandlede patienter i placebo-kontrollerede kliniske studier er der set uønskede forandringer i lipidniveauer (se pkt. 4.8). Forandringerne i lipidniveauer skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis, specielt hos patienter med dyslipidæmi og hos patienter med risikofaktorer for udvikling af lipidforstyrrelser. Patienter, der behandles med antipsykotika herunder olanzapin, bør

have kontrolleret lipider regelmæssigt i henhold til de anvendte antipsykotiske vejledninger, f.eks. ved *baseline* og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet

Selvom olanzapin udviste antikolinerg aktivitet *in vitro*, frembød kliniske studier en lav forekomst af dertil relaterede hændelser. Da klinisk erfaring med olanzapin til patienter med samtidige sygdomme er begrænset, tilrådes forsigtighed ved ordination til patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslægtede tilstande.

Leverfunktion

Forbigående, asymptomatiske forhøjelser af leveraminotransferaser, alanintransferase (ALAT) og aspartattransferase (ASAT) er almindeligt forekommende, især initialt i behandlingen.

Forsigtighed bør udvises og opfølgning organiseres hos patienter med forhøjet ALAT og/eller ASAT, hos patienter med tegn og symptomer på leverfunktionsnedsættelse, hos patienter med tilstande forbundet med begrænset leverfunktionskapacitet og hos patienter i behandling med potentielle hepatotoksiske præparater.

I tilfælde, hvor hepatitis (inklusiv hepatocellulær, cholestatisk eller blandet leverskade) er diagnosticeret, bør olanzapin seponeres.

Neutropeni

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofilantal uanset årsag, hos patienter, som får medicin, der er kendt for at medføre neutropeni, hos patienter med tidligere medicin-induceret knoglemarvsdepression, hos patienter med knoglemarvsdepression forårsaget af samtidig sygdom, strålebehandling eller kemoterapi og hos patienter med hypereosinofile tilstande eller myeloproliferativ sygdom.

Neutropeni er almindeligt rapporteret, når olanzapin og valproat anvendes samtidig (se pkt. 4.8).

Ophør med behandling

Akutte symptomer såsom perspiration, søvnløshed, rysten, angst, kvalme eller opkastning er rapporteret sjældent ($\geq 0,01$ % og $< 0,1$ %) når olanzapin stoppes pludseligt.

QT-interval

I de kliniske forsøg var klinisk betydningsfulde QTc-forlængelser usædvanlige (0,1 % til 1 %) hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin. QTc-forlængelse blev defineret som Fridericia korrigeret QT (QTcF) ≥ 500 millisekunder (msek) på et hvilket som helst tidspunkt post-baseline hos patienter med baseline QTcF < 500 msek. I forhold til placebo var der ingen signifikante forskelle i hjertelidelser, som var relaterede til QTc-forlængelse. Som med ethvert andet antipsykotisk middel skal der dog udvises forsigtighed, når olanzapin ordineres sammen med lægemidler, der er kendt for at øge QTc-intervallet, specielt hos ældre patienter, hos patienter hvor syndrom med medfødt langt QT-syndrom er medfødt, hjerteinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Tromboemboli

Venetrobose med en tidsmæssig sammenhæng med olanzapinbehandling er rapporteret med frekvensen "ikke almindelig" ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Der er ikke blevet konstateret nogen kausal sammenhæng mellem forekomsten af venøse tromboembolier og behandlingen med olanzapin. På trods af dette bør alle mulige risikofaktorer for venøse tromboembolier identificeres, f.eks. immobilisation, og forebyggende foranstaltninger, f.eks. immobilisering af patienter, i værksættes, da patienter, som lider af skizofreni, ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for venøse tromboembolier.

Almindelig CNS aktivitet

Som følge af olanzapins primære effekt på centralnervesystemet bør der udvises forsigtighed, når stoffet anvendes i kombination med andre centralt virkende lægemidler og alkohol. Da olanzapin udviser *in vitro* antagonisme, kan det hæmme effekten af direkte eller indirekte dopaminagonisme.

Krampeanfald

Olanzapin bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald, eller som er udsat for faktorer, som kan nedsætte krampetærsklen. Krampeanfald forekommer med hyppigheden ikke almindelig hos patienter i behandling med olanzapin. I de fleste af disse tilfælde var tidligere krampeanfald eller risikofaktorer for krampeanfald observeret.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier af op til 1 års varighed var olanzapin forbundet med en statistisk lavere forekomst af behandlingsrelateret dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øges imidlertid ved længerevarende behandling, hvorfor reduktion af dosis eller seponering bør overvejes, hvis der forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient i behandling med olanzapin. Disse symptomer kan temporært forværres eller endog opstå efter afslutning af behandling.

Postural hypotension

Postural hypotension observeredes lejlighedsvist hos ældre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales at måle blodtrykket periodisk på patienter over 65 år.

Pludselig uventet hjertedød

I postmarketingrapporter vedrørende olanzapin er hændelsen pludselig, uventet hjertedød blevet rapporteret hos patienter i behandling med olanzapin. I et retrospektivt observationskohortestudie var risikoen for formodet pludselig, uventet hjertedød blandt patienter behandlet med olanzapin dobbelt så stor som hos patienter, der ikke blev behandlet med antipsykotika. Risikoen forbundet med olanzapin var i studiet sammenlignelig med risikoen forbundet med de atypiske antipsykotika, som var inkluderet i en pooled analyse.

Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge. Forsøg med patienter i alderen 13 – 17 år gav forskellige bivirkninger, inklusive vægtøgning, ændringer i metaboliske parametre og stigning i prolaktinverdier. (se pkt. 4.8 og 5.1).

Phenylalanin

Olazax Disperzi Orodispersible tabletter indeholder aspartam, der er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt for mennesker med fenylketonuri

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Interaktioner, der potentielt kan påvirke olanzapin

Da olanzapin metaboliseres af CYP1A2, kan substanser, som specifikt inducerer eller inhiberer dette isoenzym, påvirke farmakokinetikken af olanzapin.

Induktion af CYP1A2

Olanzapins metabolisme kan induceres ved rygning eller af carbamazepin, hvilket kan medføre reducerede olanzapin koncentrationer.

Der er kun observeret en let til moderat øgning af olanzapin clearance.

De kliniske konsekvenser er sandsynligvis begrænsede, men klinisk overvågning anbefales og en øgning af olanzapin dosis bør overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.2).

Inhibition af CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2 inhibitor, er vist signifikant at hæmme metaboliseringen af olanzapin.

Den gennemsnitlige øgning af olanzapin C_{max} efter fluvoxamin var 54 % hos kvindelige ikke-rygere og 77 % hos mandlige rygere.

Den gennemsnitlige øgning af olanzapin AUC var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdosis af olanzapin bør overvejes hos patienter, som anvender fluvoxamin eller andre CYP1A2 inhibitorer, såsom ciprofloxacin.

En nedsat dosis af olanzapin bør overvejes, hvis behandling med en inhibitor af CYP1A2 initieres.

Nedsat biotilgængelighed

Aktivt kul reducerer biotilgængeligheden af oral olanzapin med 50 til 60 % og bør tages mindst 2 timer før eller efter olanzapin.

Der er ikke fundet tegn på, at fluoxetin (en CYP2D6 inhibitor), enkelt-doser af antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påvirker farmakokinetikken af olanzapin signifikant.

Olanzapins potentielle indvirkning på andre lægemidler

Olanzapin kan antagonisere effekten af direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin inhiberer ikke de vigtigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (f.eks. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Derfor forventes ingen særlig interaktion, hvilket bekræftes af *in vivo* studier, hvor der ikke blev fundet inhibition af metaboliseringen af følgende aktive substanser: tricykliske antidepressiva (hovedsageligt CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaktioner, når det blev administreret samtidig med lithium eller biperiden.

Terapeutisk monitorering af valproat-plasmaniveauer indikerer ikke, at en justering af valproatdosis er nødvendig, når olanzapin gives sammen med valproat.

Almindelig CNS aktivitet

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som indtager alkohol eller får lægemidler, der kan undertrykke centralnervesystemet.

Samtidig brug af olanzapin med antipsykotiske lægemidler til patienter med Parkinsons sygdom og demente frarådes (se pkt. 4.4).

QTc-interval

Der skal udvises forsigtighed, hvis olanzapin administreres samtidig med lægemidler, som øger QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier af gravide kvinder. Patienter bør rådes til at informere deres læge, hvis de bliver gravide eller påtænker at blive gravide under behandling med olanzapin. Da human erfaring er begrænset, bør olanzapin kun anvendes til gravide, hvis den potentielle gavnlige effekt retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret.

Nyfødte, der har været eksponeret for antipsykotika (inklusive olanzapin) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret omagitation,

hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed,, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtagelse. Derfor bør nyfødte overvåges nøje

Amning

I en studie af raske, ammende kvinder blev olanzapin udskilt i modermælken. Den gennemsnitlige dosis, som barnet blev udsat for (mg/kg), blev ved steady state bestemt til at være 1,8 % af moderens olanzapindosis (mg/kg). Patienterne bør frarådes at amme, hvis de er i behandling med olanzapin.

Fertilitet

Påvirkning af fertiliteten er ukendt (se pkt. 5.3 for information om prækliniske data).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da olanzapin kan forårsage døsigthed og svimmelhed, bør patienterne tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Voksne

De hyppigst rapporterede (set hos ≥ 1 % af patienter) bivirkninger, som blev set i forbindelse med anvendelse af olanzapin i kliniske forsøg, var døsigthed og vægtøgning, eosinofili, forhøjede niveauer af prolaktin, kolesterol, glucose og triglycerider (se pkt. 4.4), glukosuri, øget appetit, svimmelhed, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, neutropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotension, antikolinerge virkninger, forbigående asymptomatisk forhøjede leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), hududslæt, asteni, træthed, pyreksi, artralgi, forhøjet alkalisk fosfatase, høje niveauer af gammaglutamyltransferase, af urinsyre og af kreatinkinase samt ødemer.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Følgende tabel viser bivirkninger og laboratorieundersøgelser set i spontane indberetninger og i kliniske forsøg. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Immunsystemet				
		Overfølsomhed ¹¹		
Metabolisme og ernæring				
Vægtstigning ¹	Forhøjede kolesterolniveauer ^{2,3} Forhøjede glucoseniveauer ⁴ Forhøjede triglyceridniveauer ^{2,5} Glukosuri Øget appetit	Udvikling eller forværring af diabetes lejlighedsvist sammen med ketoacidose eller koma, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nervesystemet				
Døsigthed	Svimmelhed Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶	Krampeanfald, hvor der i de fleste tilfælde var rapporteret	Malignt neuroleptika syndrom (se	

	Dyskinesi ⁶	krampeanfald i anamnesen eller risikofaktorer for kramper ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stammen ¹¹ Restless legs-syndrom ¹¹	pkt. 4.4) ¹² Abstinens-symptomer ^{7,1} ²	
Hjerte				
		Bradykardi QT _c -forlængelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/ventrikelflimren, pludselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Vaskulære sygdomme				
Ortostatisk hypotension ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Luftveje, thorax og mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Mave-tarm-kanalen				
	Lette forbigående antikolinerge virkninger herunder forstoppelse og mundtørhed	Udspilet abdomen ⁹ Øget spyttsekretion ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Lever og galdeveje				
	Forbigående, asymptomatisk forhøjede leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig initialt i behandlingen (se pkt. 4.4)		Hepatitis (inklusive hepatocellulær kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud og subkutane væv				
	Hududslæt	Lysfølsomhedsreaktion Alopeci		Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Nyrer og urinveje				
		Urininkontinens Urinretention Vandladningsbesvær ¹¹		

Graviditet, puerperium og den perinatale periode				
				Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae				
	Erektile dysfunktion hos mænd Nedsat libido hos mænd og kvinder	Amenorré Brystforstørrelse Galaktorré hos kvinder Gynækomasti/brystforstørrelse hos mænd	Priapisme ¹²	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Asteni Træthed Ødemer Pyreksi ¹⁰			
Undersøgelser				
Forhøjede plasmaprolaktinniveauer ⁸	Forhøjet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høje niveauer af kreatinkinase ¹¹ Høje niveauer af gammaglutamyltransferase ¹⁰ Høje niveauer af urinsyre ¹⁰	Forhøjet total-bilirubin		

¹ Klinisk signifikant vægtøgning blev observeret på tværs af alle baseline bodymassindex (BMI) kategorier. Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 47 dage), var vægtøgning $\geq 7\%$ af baseline kropsvægt meget almindelig (22,2%), $\geq 15\%$ var almindelig (4,2%) og $\geq 25\%$ var ikke almindelig (0,8%). Patienter med vægtøgning på $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ af baseline kropsvægt ved langvarig eksponering (mindst 48 uger) var meget almindelig (henholdsvis 64,4 %, 31,7% og 12,3%).

² Gennemsnitlig forøgelse i fastende lipidtal (totalt kolesterol, LDL kolesterol og triglycerider) var højere hos patienter uden tegn på lipiddysregulering ved baseline.

³ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 5,17$ mmol/l), der blev øget til højt niveau ($\geq 6,2$ mmol/l). Ændring i total fastende kolesterolniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) til højt niveau ($\geq 6,2$ mmol/l) var meget almindeligt.

⁴ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 5,56$ mmol/l), der blev øget til højt niveau (≥ 7 mmol/l). Ændring i fastende glucoseniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) til højt niveau (≥ 7 mmol/l) var meget almindeligt.

⁵ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 1,69$ mmol/l), der blev øget til højt niveau ($\geq 2,26$ mmol/l). Ændring i fastende triglyceridniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 1,69 - < 2,26$ mmol/l) til højt niveau ($\geq 2,26$ mmol/l) var meget almindeligt.

⁶ I kliniske forsøg var forekomsten af parkinsonisme og dystoni hos olanzapinbehandlede patienter numerisk højere men ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo. Patienter behandlet med olanzapin havde en lavere forekomst af parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerede doser haloperidol. På grund af manglende detaljeret information om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevægelsesforstyrrelser, kan det for nuværende ikke konkluderes, at olanzapin forårsager mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer såsom svedtendens, søvnløshed, tremor, angstanfald, kvalme og opkastning er rapporteret ved pludselig seponering af olanzapin.

⁸ I kliniske forsøg af op til 12 ugers varighed oversteg plasma-prolaktinkoncentrationen den øvre normalgrænseværdi hos ca. 30 % af de olanzapinbehandlede patienter med en normal baseline-prolaktinværdi. Koncentrationsøgningen var generelt lille hos hovedparten af disse patienter, og den forblev under den dobbelte værdi af normalområdet øvre grænse.

⁹ Bivirkning identificeret fra kliniske studier i Den Integrerede Olanzapindatabase.

¹⁰ Vurderet ud fra målte værdier fra kliniske studier i Den Integrerede Olanzapindatabase.

¹¹ Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed bestemt ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

¹² Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed estimeret ved den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

Langvarig eksponering (mindst 48 uger)

Andelen af patienter, som fik kritisk, klinisk signifikante ændringer i vægtøgning, glucose, total/LDL/HDL-cholesterol eller triglycerider, blev forøget over tid. Hos voksne patienter, som fuldførte 9-12 måneders behandling, aftog hyppigheden i stigning af middelblodglucose efter ca. 6 måneder.

Yderligere oplysninger om særlige populationer

I kliniske forsøg med ældre demente patienter blev olanzapinbehandling forbundet med en højere incidens af dødsfald og cerebrovaskulære hændelser sammenlignet med placebo (se også pkt. 4.4). Meget almindelige bivirkninger i forbindelse med brugen af olanzapin til denne patientgruppe var unormal gang og fald. Pneumoni, øget legemstemperatur, apati, erythem, synsforstyrrelser og urininkontinens blev observeret almindeligt.

I kliniske forsøg med patienter med lægemiddelinduceret (dopaminagonist) psykose i forbindelse med Parkinsons sygdom, blev der rapporteret forværring af Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindeligt og hyppigere end med placebo.

I et klinisk forsøg med patienter med bipolær mani resulterede valproat kombinationsterapi med olanzapin i en incidens af neutropeni på 4,1 %. En potentielt medvirkende faktor kunne være høje niveauer af valproat i plasma. Olanzapin administreret sammen med lithium eller valproat resulterede i øgede værdier ($\geq 10\%$) af rysten, mundtørhed, øget appetit og øget vægt. Taleforstyrrelser blev ligeledes rapporteret almindeligt. Under behandling med olanzapin sammen med lithium eller valproat forekom en stigning på $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt hos 17,4 % af patienterne ved akut behandling (op til 6 uger). Langvarig olanzapinbehandling (op til 12 måneder) forebyggende mod tilbagefald hos patienter med bipolær sygdom blev forbundet med en stigning på $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt hos 39,9 % af patienterne.

Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge under 18 år. På trods af, at ingen kliniske studier designet til at sammenligne unge med voksne er blevet udført, er data fra studier med unge blevet sammenlignet med dem fra voksenstudier.

Den følgende tabel opsummerer de bivirkninger, som blev rapporteret med større frekvens hos unge patienter (alder 13 – 17 år) end hos voksne patienter, eller bivirkninger som kun blev identificeret i kortvartige kliniske forsøg med unge patienter.

Klinisk signifikant vægtøgning ($\geq 7\%$) synes at forekomme hyppigst i den unge population sammenlignet med ældre med sammenlignelig eksponering. Størrelsen af vægtøgning og andelen af unge patienter, som havde klinisk signifikant vægtøgning, var større ved langvarig eksponering (mindst 24 uger) end ved kortvarig eksponering.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Vægtstigning ¹³ , forhøjede triglyceridniveauer ¹⁴ , øget appetit.. Almindelig: Forhøjede kolesterolniveauer ¹⁵
Nervesystemet Meget almindelig: Sedation (inklusive: hypersomni, letargi, døsigthed).
Mave-tarm-kanalen Almindelig: Mundtørhed
Lever og galdeveje Meget almindelig: Forhøjede leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøgelser Meget almindelig: Nedsat total bilirubin, forhøjet GGT, forhøjet plasmaprolaktin ¹⁶ .

¹³ Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 22 dage), var øget vægt $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt (kg) meget almindelig (40,6%), $\geq 15\%$ af baseline legemsvægt var almindelig (7,1%) og $\geq 25\%$ var almindelig (2,5%). Ved langvarig eksponering (mindst 24 uger), tog 89,4% $\geq 7\%$ på i vægt, 55,3% tog $\geq 15\%$ på i vægt og 29,1% tog $\geq 25\%$ af deres baseline kropsvægt på.

¹⁴ Observerede normalniveauer ved faste ved baseline ($< 1,016$ mmol/l, som steg til ($\geq 1,467$ mmol/l) og ændringer i triglycerider ved faste fra grænser ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) op til ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) op til ($\geq 5,17$ mmol/l) blev observeret almindeligt. Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra grænser ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) op til ($\geq 5,17$ mmol/l) var meget almindeligt.

¹⁶ Forhøjet plasma-prolaktin blev rapporteret hos 47,4% af de unge patienter.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Meget almindelige symptomer på overdosering (forekomst $> 10\%$) inkluderer takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, forskellige ekstrapyramidale symptomer og nedsat bevidsthedsniveau, varierende fra sedation til koma. Andre medicinsk signifikante sequelae efter overdosering inkluderer delirium, kramper, koma, muligt malignt neuroleptikasyndrom, respirationsbesvær, aspiration, hypertension eller hypotension, hjertearytmi ($< 2\%$ af overdoseringstilfældene) og kardiopulmonært ophør. Dødelig udgang er rapporteret efter akut overdosering med ned til 450 mg, men overlevelse er også rapporteret efter akut overdosering med ca. 2 g olanzapin oralt.

Behandling

Der er ingen specifik antidot til olanzapin. Fremkaldelse af opkastning kan ikke anbefales. Standard procedurer til behandling af overdosering kan være indiceret (fx ventrikelskylning, administration af aktivt kul). Samtidig administration af aktivt kul har vist at nedsætte den perorale biotilgængelighed af olanzapin med 50-60%.

Symptomatisk behandling og overvågning af de vitale organers funktion bør indledes afhængig af den kliniske tilstand, inklusiv behandling af hypotension og kredsløbssvigt samt understøtning af den respiratoriske funktion. Brug ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonist aktivitet, da beta-stimulation kan forværre hypotension. Det er nødvendigt at overvåge det

kardiovaskulære system for at afsløre mulige arytmier. Omhyggelig medicinsk kontrol og overvågning bør fortsætte indtil patienten kommer sig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, diazepiner, oxazepiner, og thiazepiner og oxepiner, ATC-kode: N05A H03

Farmakodynamisk virkning

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende lægemiddelstof med en bred farmakologisk profil omfattende adskillige receptorsystemer.

I prækliniske studier udviste olanzapin affinitet ($K_i < 100$ nM) til serotonin $5_{HT_{2A/2C}}$, 5_{HT_3} , 5_{HT_6} , dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , kolinerge muskarine receptorer M_1 - M_5 , α_1 -adrenerge og histamin H_1 receptorer. Dyreadfærdsstudier af olanzapin indikerede 5_{HT} , dopamin og kolinerg antagonisme i overensstemmelse med receptorbindingsprofilen. Olanzapin udviste større affinitet til serotonin $5HT_2$ end til dopamin D_2 receptorerne i *in vitro* studier og større 5_{HT_2} - end D_2 -aktivitet i *in vivo* modeller. Elektrofysiologiske studier viste, at olanzapin selektivt reducerede "firing" ved de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, hvorimod det kun havde lille påvirkning af de striatale (A9) baner for motorisk funktion. Olanzapin hæmmede et klassisk betinget respons (conditioned avoidance response), en test der indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser end de, der frembringer katalepsi, en effekt der indikerer motoriske bivirkninger. I modsætning til visse andre antipsykotika øger olanzapin responset ved en "anxiolytisk" test.

I et enkeltdosis (10 mg) Positron Emission Tomography (PET) studie hos raske forsøgspersoner bandt olanzapin til flere $5HT_{2A}$ end til dopamin D_2 receptorer.

Desuden afslørede en Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) studie af skizofrene patienter, at olanzapin-responderende patienter havde en lavere striatal D_2 -binding end visse andre antipsykotika- og risperidon-responderende patienter, hvorimod det var sammenligneligt med clozapin-responderende patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

I 2 ud af 2 placebo- og 2 ud af 3 komparatorkontrollerede studier af mere end 2.900 skizofrene patienter med både positive og negative symptomer blev olanzapin forbundet med statistisk signifikante større forbedringer af negative såvel som af positive symptomer.

Der er foretaget et multinationalt, dobbeltblindet kontrolleret studie af skizofreni, skizoaffektive og beslægtede lidelser. Studien omfattede 1481 patienter med varierende grad af hertil forbundne depressive symptomer (middelværdi før behandling lig 16,6 ved Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Studien viste en prospektiv sekundær analyse af ændring i stemningslejeniveauet fra før behandling til endt behandling en statistisk signifikant forbedring ($p=0,001$) til fordel for patienter behandlet med olanzapin (-6,0) i forhold til patienter behandlet med haloperidol (-3,1).

Hos patienter med maniske eller blandede episoder af bipolar sindslidelse havde olanzapin overlegen effekt i reduktion af maniske symptomer over 3 uger i forhold til placebo og valproat. Olanzapin havde også effekt svarende til haloperidol, udtrykt ved andelen af patienter med symptomatisk remission af mani og depression efter 6 og 12 uger. I en studie af patienter i behandling med lithium eller valproat i minimum 2 uger medførte samtidig behandling med olanzapin 10 mg (kombinationsterapi med lithium eller valproat) en større reduktion af symptomerne på mani efter 6 uger end ved lithium- eller valproat-monoterapi.

I et 12 måneders studie af forebyggelse af tilbagefald i de maniske episoder blev patienter, som havde opnået bedring ved brug af olanzapin, randomiseret på olanzapin eller placebo. Olanzapin viste sig

statistisk signifikant overlegen overfor placebo på det primære slutpunkt for bipolære tilbagefald. Olanzapin viste også en statistisk signifikant fordel overfor placebo i form af forebyggelse af enten tilbagefald til mani eller tilbagefald til depression.

I et andet 12 måneders studie af tilbagefald i de maniske episoder blev patienter, som havde opnået bedring ved brug af en kombination af olanzapin og lithium, randomiseret på olanzapin eller lithium alene. Olanzapin viste sig ikke ringere end lithium på det primære slutpunkt for bipolære tilbagefald (olanzapin 30,0 %, lithium 38,3 %; $p = 0,055$).

I et 18 måneders co-terapi studie af maniske eller blandede episoder hos patienter stabiliseret med olanzapin samt en stemningsstabilisator (lithium eller valproat), viste langtids olanzapin co-terapi med lithium eller valproat sig ikke statistisk signifikant overlegen overfor lithium eller valproat alene i forsinkelse bipolære tilbagefald, defineret i overensstemmelse med det syndromiske (diagnostiske) kriterium.

Pædiatrisk population

Kontrollerede effektdata med hos unge (alder 13 – 17 år) omfatter mindre end 200 unge og er begrænset til kortvarige effektdata studier ved hos patienter med skizofreni (6 uger) og mani i forbindelse med bipolar I-sygdom (3 uger). Olanzapin blev brugt i en fleksibel dosis, som begyndte med 2,5 mg, og som gik op til 20 mg daglig. Under behandling med olanzapin tog de unge signifikant mere på i vægt sammenlignet med voksne. Størrelsen af ændringer i faste total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større hos unge end hos voksne. Der findes ingen kontrollerede data vedrørende virkning ved vedligeholdelsesbehandling og begrænsede data for langvarig eller sikkerheden ved langvarig brug (se pkt. 4.4 og 4.8). Information om sikkerheden ved langvarig brug er primært begrænset til open-label, ikke kontrollerede data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Olanzapin absorberes godt efter oral administration og når maksimal plasmakonzentration indenfor 5 til 8 timer. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Fuldstændig peroral biotilgængelighed relativ til intravenøs administration er ikke bestemt.

Distribution

Olanzapins plasmaproteinbinding var ca. 93 % over koncentrationsintervallet fra ca. 7 til ca. 1.000 ng/ml. Olanzapin er overvejende bundet til albumin og surt α_1 -glykoprotein.

Biotransformation

Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oxidation. Den overvejende cirkulerende metabolit er 10-N-glucuronid, som ikke passerer blod-hjerne barrieren. Cytochrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrager til dannelsen af N-desmethyl og 2-hydroxymethyl metabolitterne, der udviser signifikant mindre *in vivo* farmakologisk aktivitet end olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktivitet stammer fra det native olanzapin.

Elimination

Efter peroral administration sås en variation i den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for olanzapin hos raske forsøgspersoner afhængig af alder og køn.

Hos raske ældre (≥ 65 år) versus ikke-ældre forsøgspersoner var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid forlænget (51,8 versus 33,8 timer) og clearance var reduceret (17,5 versus 18,2 l/time). Den farmakokinetiske variation hos ældre forsøgspersoner er indenfor variationen hos ikke-ældre. Hos 44 patienter > 65 år med skizofreni gav dosering med 5-20 mg/dag ingen udsving i bivirkningsprofilen.

Hos kvinder versus mænd var den gennemsnitlige halveringstid en del forlænget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance reduceret (18,9 versus 27,3 l/time). Olanzapin (5-20 mg) udviste imidlertid en sammenlignelig sikkerhedsprofil hos kvindelige ($n=467$) som hos mandlige patienter ($n=869$).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) versus raske forsøgspersoner fandtes ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time). Et studie af den totale omsætning af olanzapin viste imidlertid, at omkring 57 % radioaktivt mærket olanzapin genfandtes i urinen, hovedsageligt som metabolitter.

Nedsat leverfunktion

Et lille studie af effekten af nedsat leverfunktion hos 6 forsøgspersoner med klinisk signifikant cirrose (*Child-Pugh Class A* (n = 5) og *B* (n = 1)) viste en ringe effekt på farmakokinetikken af oralt administreret olanzapin (2,5 – 7,5 mg enkeltdosis): Forsøgspersoner med mild til moderat nedsat leverfunktion havde en lettere øget systemisk clearance og hurtigere eliminationshalveringstid sammenlignet med forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (n = 3). Der var flere rygere blandt forsøgspersoner med cirrose (4/6; 67 %) end blandt forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (0/3; 0 %).

Rygning

Hos ikke-rygere versus rygere (mænd og kvinder) var den gennemsnitlige eliminations halveringstid forlænget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance reduceret (18,6 versus 27,7 l/time).

Olanzapins plasmaclearance er lavere hos: ældre end hos yngre personer, kvinder end hos mænd og ikke-rygere end hos rygere. Betydningen af forskellene i olanzapins clearance og halveringstid grundet alder, køn eller rygning er imidlertid lille i forhold til den generelle variation fra person til person.

I et studie af kaukasiske, japanske og kinesiske individer fandtes ingen forskel i farmakokinetiske parametre i de tre populationsgrupper.

Pædiatrisk population

Unge (alder 13 – 17 år): Farmakokinetikken af olanzapin er den samme hos unge og voksne. Den gennemsnitlige eksponering med olanzapin var i kliniske forsøg ca. 27 % højere hos unge. Demografiske forskelle mellem unge og voksne omfatter en lavere gennemsnitlig legemsvægt og færre unge var rygere. Sådanne faktorer medvirker muligvis til den højere gennemsnitlige eksponering, som blev set hos unge.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akut (enkelt-dosis) toksicitet

Den observerede perorale toksicitet hos gnavere er karakteristisk for potente antipsykotiske lægemiddelstoffer: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, sputsekretion og hæmmet vægtøgning. De mediane letal-doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunde tolererede perorale enkeltdoser på op til 100 mg/kg uden mortalitet. Kliniske tegn omfattede sedation, ataksi, tremor, øget hjerterefrekvens, anstrengt respiration, miosis og anoreksi. Hos aber medførte perorale enkelt-doser på op til 100 mg/kg afkræftelse og højere doser medførte halvt bevidstløs tilstand.

Toksicitet ved gentagen dosis

I studier af op til 3 måneders varighed af mus og op til 1 års varighed af rotter og hunde var CNS depression, antikolinerge effekter og perifere hæmatologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Der udvikledes tolerance overfor CNS depressionen. Vækstparametre mindsledes ved høje doser. Reversible virkninger, som var i overensstemmelse med forhøjet prolaktin hos rotter, omfattede nedsat vægt af ovarier og uterus og morfologiske forandringer i det vaginale epitel og i mælkekirtler.

Hæmatologisk toksicitet:

Der blev observeret påvirkning af de hæmatologiske parametre i hver dyreart, herunder dosisafhængig reduktion af cirkulerende leukocytter hos mus og ikke-specifik reduktion af cirkulerende leukocytter hos rotter. Der sås imidlertid ingen tegn på knoglemarvscytotoksicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anæmi udvikledes hos enkelte hunde, som blev behandlet med 8 eller 10

mg/kg/dag (total olanzapin dosis (AUC) var 12-15 gange højere end human dosis på 12 mg). Hos cytopeniske hunde var der ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i knoglemarven.

Reproduktiv toksicitet

Olanzapin udviste ingen teratogene virkninger. Sedation påvirkede parringsevnen hos hanrotter. Østralperioder blev påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 gange maksimal human dosis), og reproduktionsparametre påvirkedes hos rotter, der fik 3 mg/kg (9 gange maksimal human dosis). Hos afkommet af rotter, der havde fået olanzapin, observeredes en forsinket fosterudvikling og et forbigående nedsat aktivitetsniveau hos afkommet.

Mutagenicitet

Olanzapin var ikke mutagen eller clastogen i en række standardtests, der omfattede bakterielle mutationstests og *in vitro* og *in vivo* tests på pattedyr.

Karcinogenicitet

På baggrund af resultater fra studier af mus og rotter blev det konkluderet, at olanzapin ikke er karcinogent.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Liste over hjælpestoffer

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose
Aspartam (E 951)
Crospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved under 30° C

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium blisterkort i kartoner á 28 & 56 tabletter pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvezdova 1716/2b, 140 78 Prag 4
Tjekkiet

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/592/004

EU/1/592/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10.12.2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10.12.2009

Dato for seneste fornyelse: 06.08.2014

Detaljerede oplysninger om dette produkt forefindes på hjemmesiden for European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 20 mg Orodispergible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver orodispergible tablet indeholder 20 mg olanzapin

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver orodispergible tablet indeholder 0,92 mg aspartam

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Orodispergible tablet

Gule, cirkulære orodispergible tabletter med flad afrundet kant med 'OL' præget på den ene side og 'F' præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

Olanzapin er indiceret til behandling af skizofreni.

Olanzapin er effektivt i fastholdelsen af den kliniske bedring ved fortsat behandling af patienter, der har vist initial behandlingsrespons.

Olanzapin er indiceret til behandling af moderat til svær manisk episode.

Olanzapin er indiceret til forebyggelse af tilbagefald af de maniske eller depressive episoder i bipolar lidelse for patienter, hvis maniske episode har responderet på olanzapinbehandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Voksne

Skizofreni: Den anbefalede startdosis af olanzapin er 10 mg/dag.

Manisk episode:

Startdosis er 15 mg, som administreres som en enkelt daglig dosis ved monoterapi, eller 10 mg daglig ved kombinationsterapi (se pkt. 5.1).

Forebyggelse af tilbagefald i bipolar lidelse.

Den anbefalede startdosis er 10 mg/dag.

Patienter, som har fået olanzapin til behandling af maniske episoder fortsættes i terapi med samme dosis for forebyggelse af tilbagefald.

I tilfælde af nyopstået manisk, blandet eller depressiv episode bør olanzapinbehandlingen fortsættes (med dosisoptimering efter behov), med klinisk indiceret supplerende terapi til behandling af stemningssymptomer.

Ved behandling af skizofreni, en manisk episode og til forebyggelse af tilbagefald i bipolar lidelse kan den daglige dosering herefter justeres på basis af den individuelle kliniske status indenfor intervallet 5-20 mg/dag.

Dosisøgning udover den anbefalede startdosis kan kun anbefales efter en passende klinisk revurdering og bør generelt foretages med mindst 24 timers interval.

Olanzapin kan tages uden hensyntagen til måltider, da absorptionen ikke påvirkes af fødeindtagelse. Ved seponering af olanzapin bør det overvejes gradvist at reducere dosis.

Olanzapin Glenmark Orodispersible tabletter bør placeres i munden, hvor den hurtigt vil dispergere i spytet, så den let kan synkes. Alternativt kan den dispergeres i et helt glas vand eller en anden passende drikkevare (appelsinjuice, æblejuice, mælk eller kaffe) umiddelbart inden indgivelsen.

Særlige populationer

Ældre

En lavere startdosis (5 mg/dag) er ikke rutinemæssigt indiceret, men bør overvejes til patienter ≥ 65 år, dersom det findes klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

En lavere startdosis (5 mg) bør overvejes til sådanne patienter. I tilfælde af moderat leverinsufficiens (cirrose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosis være 5 mg og bør kun øges med forsigtighed.

Rygere

Det er ikke nødvendigt rutinemæssigt at ændre startdosis og dosisinterval hos ikke-rygere i forhold til rygere. Metaboliseringen af olanzapin kan induceres ved rygning. Klinisk overvågning anbefales og en øget dosis af olanzapin kan overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.5).

Når mere end én parameter, som kan føre til nedsat metabolisering, er til stede (kvinder, ældre, ikke-rygere), bør det overvejes at reducere startdosis. Optrapning af dosis, når indiceret, bør hos sådanne patienter foretages med forsigtighed.

(Se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatrisk population

Olanzapin bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning. Der er rapporteret vægtøgning og lipid- og prolaktinforandringer i en større mængde i kortvarige studier med unge patienter end i studier med voksne patienter (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt. 6.1. Patienter med kendt risiko for snærvinklet glaukom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Under antipsykotisk behandling kan det tage flere dage eller nogle uger, før patientens kliniske tilstand bedres. Patienterne bør følges nøje i denne periode.

Demensrelaterede psykoser og/eller adfærdsforstyrrelser

Olanzapin er bør ikke anvendes hos patienter med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse på grund af øget mortalitet og risiko for cerebrovaskulære hændelser.

I placebokontrollerede kliniske forsøg (af 6-12 ugers varighed) med ældre patienter (gennemsnitlig alder 78 år) med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse var der en dobbelt så høj forekomst af dødsfald hos de olanzapinbehandlede patienter i forhold til de placebobehandlede

patienter (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Den højere forekomst af dødsfald var ikke relateret til olanzapindosis (gennemsnitlig daglig dosis, 4,4 mg) eller behandlingsvarighed.

Risikofaktorer, som kan prædisponere denne patientpopulation til øget mortalitet, inkluderer alder >65 år, dysfagi, sedation, fejlnæring og dehydrering, pulmonale tilstande (f.eks. pneumoni, med eller uden aspiration) eller samtidig brug af benzodiazepiner. Forekomsten af dødsfald var dog højere hos olanzapin-behandlede patienter end hos patienter, behandlet med placebo, uafhængig af disse risikofaktorer.

I de samme kliniske forsøg blev cerebrovaskulære hændelser (f.eks. slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald), inklusive dem med dødelig udgang, rapporteret. Der var en tre gange så høj forekomst af cerebrovaskulære hændelser hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin, sammenlignet med patienterne, som blev behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % og 0,4 %). Alle de olanzapin- og placebo-behandlede patienter, som oplevede en cerebrovaskulær hændelse, havde præeksisterende risikofaktorer. Alder >75 år og vaskulær/blandet demens blev identificeret som risikofaktorer for cerebrovaskulære hændelser i relation til olanzapinbehandling. Effekten af olanzapin blev ikke påvist i disse forsøg.

Parkinsons sygdom

Anvendelse af olanzapin til behandling af dopaminagonist-relateret psykose hos patienter med Parkinsons sygdom kan ikke anbefales.

I kliniske forsøg var rapportering af forværret Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindelig og hyppigere end for placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mere effektivt end placebo til behandling af psykotiske symptomer. I disse forsøg skulle patienterne initialt være stabiliserede på den lavest effektive dosis af antiparkinsonbehandling (dopaminagonist) og skulle forblive på den samme antiparkinsonbehandling og dosering under hele forsøget. Olanzapin blev initieret på 2,5 mg/dag og titreret til maksimalt 15 mg/dag, baseret på lægens vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potentielt livstruende tilstand, som er forbundet med antipsykotika. Sjældne tilfælde af mulig NMS er også observeret i forbindelse med olanzapin. De kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, ændret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller ustabil blodtryk, takykardi, svedtendens og hjertearytmi). Yderligere symptomer kan inkludere forhøjet kreatin fosfokinase, myoglobulinuri (rhabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient får tegn og symptomer, som tyder på NMS, eller får uforklarlig høj feber uden yderligere kliniske manifestationer af NMS, bør alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykæmi og diabetes

Hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, lejlighedsvist forbundet med ketoacidose eller koma, er indberettet med hyppigheden ikke almindelig, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde er en forudgående vægtøgning rapporteret, hvilket kan være en disponerende faktor. Passende klinisk monitorering tilrådes i overensstemmelse med anvendte antipsykotiske vejledninger, som f.eks. måling af blodsukker ved baseline, 12 uger efter start på olanzapinbehandling og derefter årligt. Patienter i behandling med antipsykotika herunder olanzapin bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed). Patienter med diabetes mellitus eller patienter med risikofaktorer for udvikling af diabetes bør monitoreres regelmæssigt for dårligere blodsukkerkontrol. Vægten bør kontrolleres regelmæssigt, f.eks. ved baseline, 4, 8 og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter kvartalsvist.

Lipidforandringer

Hos olanzapinbehandlede patienter i placebo-kontrollerede kliniske studier er set uønskede forandringer i lipidniveauer (se pkt. 4.8). Forandringerne i lipidniveauer skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis, specielt hos patienter med dyslipidæmi og hos patienter med risikofaktorer for udvikling af lipidforstyrrelser. Patienter, der behandles med antipsykotika herunder olanzapin, bør have kontrolleret lipider regelmæssigt i henhold til de anvendte antipsykotiske vejledninger, f.eks. ved baseline og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter hvert 5. år..

Antikolinerg aktivitet

Selvom olanzapin udviste antikolinerg *aktivitet in vitro*, frembød kliniske studier lav forekomst af dertil relaterede hændelser. Da klinisk erfaring med olanzapin til patienter med samtidige sygdomme er begrænset, tilrådes forsigtighed ved ordination til patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslægtede tilstande.

Leverfunktion

Forbigående, asymptomatiske forhøjelser af leveraminotransferaser, alanintransferase (ALAT) og aspartattransferase (ASAT) er almindeligt forekommende, især initialt i behandlingen.

Forsigtighed bør udvises og opfølgning organiseres hos patienter med forhøjet ALAT og/eller ASAT, hos patienter med tegn og symptomer på leverfunktionsnedsættelse, hos patienter med tilstande forbundet med begrænset leverfunktionskapacitet og hos patienter i behandling med potentielle hepatotoksiske præparater.

I tilfælde, hvor hepatitis (inklusiv hepatocellulær, cholestatisk eller blandet leverskade) er diagnosticeret, bør olanzapin seponeres.

Neutropeni

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofilantal uanset årsag, hos patienter, som får medicin, der er kendt for at medføre neutropeni, hos patienter med tidligere medicin-induceret knoglemarvsdepression, hos patienter med knoglemarvsdepression forårsaget af samtidig sygdom, strålebehandling eller kemoterapi og hos patienter med hypereosinofile tilstande eller myeloproliferativ sygdom.

Neutropeni er almindeligt rapporteret, når olanzapin og valproat anvendes samtidig (se pkt. 4.8).

Ophør med behandling

Akutte symptomer såsom perspiration, søvnløshed, rysten, angst, kvalme eller opkastning er rapporteret sjældent ($\geq 0,01\%$ og $< 0,1\%$) når olanzapin stoppes pludseligt.

QT-interval

I de kliniske forsøg var klinisk betydningsfulde QTc-forlængelser usædvanlige (0,1 % til 1 %) hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin. QTc-forlængelse blev defineret som Fridericia korrigeret QT (QTcF) ≥ 500 millisekunder (msek) på et hvilket som helst tidspunkt post-baseline hos patienter med baseline QTcF < 500 msek. I forhold til placebo var der ingen signifikante forskelle i hjertelidelser, som var relaterede til QTc-forlængelse. Derskal drog udvises forsigtighed, når olanzapin ordineres sammen med lægemidler, der forviges at øge QTc-intervallet, specielt hos ældre patienter, hos patienter hvor syndrom med medfødt langt QT-syndrom er medfødt, hjerteinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Tromboemboli

Venstrombose med en tidsmæssig sammenhæng med olanzapinbehandling er rapporteret med frekvensen "ikke almindelig" ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Der er ikke blevet konstateret nogen kausal sammenhæng mellem forekomsten af venøse tromboembolier og behandlingen med olanzapin. På trods af dette bør alle mulige risikofaktorer for venøse tromboembolier identificeres, f.eks. immobilisation, og forebyggende foranstaltninger, iværksættes, da patienter, som lider af skizofreni, ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for venøse tromboembolier.

Almindelig CNS aktivitet

Som følge af olanzapins primære effekt på centralnervesystemet bør der udvises forsigtighed, når stoffet anvendes i kombination med andre centralt virkende lægemidler og alkohol. Da olanzapin udviser *in vitro* antagonisme, kan det hæmme effekten af direkte eller indirekte dopaminagonisme.

Krampeanfald

Olanzapin bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald, eller som er udsat for faktorer, som kan nedsætte krampetærsklen. Krampeanfald forekommer med hyppigheden ikke almindelig hos patienter i behandling med olanzapin. I de fleste af disse tilfælde var tidligere krampeanfald eller risikofaktorer for krampeanfald observeret.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier af op til 1 års varighed var olanzapin forbundet med en statistisk lavere forekomst af behandlingsrelateret dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øges imidlertid ved længerevarende behandling, hvorfor reduktion af dosis eller seponering bør overvejes, hvis der forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient i behandling med olanzapin. Disse symptomer kan temporært forværres eller endog opstå efter afslutning af behandling.

Postural hypotension

Postural hypotension observeredes lejlighedsvist hos ældre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales at måle blodtrykket periodisk på patienter over 65 år.

Pludselig, uventet hjertedød

I postmarketingrapporter vedrørende olanzapin er hændelsen pludselig, uventet hjertedød blevet rapporteret hos patienter i behandling med olanzapin. I et retrospektivt observationskohortestudie var risikoen for formodet pludselig, uventet hjertedød blandt patienter behandlet med olanzapin dobbelt så stor som hos patienter, der ikke blev behandlet med antipsykotika. Risikoen forbundet med olanzapin var i studiet sammenlignelig med risikoen forbundet med de atypiske antipsykotika, som var inkluderet i en pooled analyse.

Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge. Forsøg med patienter i alderen 13 – 17 år gav forskellige bivirkninger, inklusive vægtøgning, ændringer i metaboliske parametre og stigning i prolaktinværdier. (se pkt. 4.8 og 5.1).

Phenylalanin

Olazax Disperzi Orodispergible tabletter indeholder aspartam, der er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt for mennesker med fenylketonuri

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Interaktioner, der potentielt kan påvirke olanzapin

Da olanzapin metaboliseres af CYP1A2, kan substanser, som specifikt inducerer eller inhiberer dette isoenzym påvirke farmakokinetikken af olanzapin.

Induktion af CYP1A2

Olanzapins metabolisering kan induceres ved rygning eller af carbamazepin, hvilket kan medføre reducerede olanzapin koncentrationer.

Der er kun observeret en let til moderat øgning af olanzapin clearance.

De kliniske konsekvenser er sandsynligvis begrænsede, men klinisk overvågning anbefales og en øgning af olanzapin dosis bør overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.2).

Inhibition af CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2 inhibitor, er vist signifikant at hæmme metaboliseringen af olanzapin.

Den gennemsnitlige øgning af olanzapin C_{max} efter fluvoxamin var 54 % hos kvindelige ikke-rygere og 77 % hos mandlige rygere.

Den gennemsnitlige øgning af olanzapin AUC var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdosis af olanzapin bør overvejes hos patienter, som anvender fluvoxamin eller andre CYP1A2 inhibitorer, såsom ciprofloxacin.

En nedsat dosis af olanzapin bør overvejes, hvis behandling med en inhibitor af CYP1A2 initieres.

Nedsat biotilgængelighed

Aktivt kul reducerer biotilgængeligheden af oral olanzapin med 50 til 60 % og bør tages mindst 2 timer før eller efter olanzapin.

Der er ikke fundet tegn på, at fluoxetin (en CYP2D6 inhibitor), enkelt doser af antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påvirker farmakokinetikken af olanzapin signifikant.

Olanzapins potentielle indvirkning på andre lægemidler

Olanzapin kan antagonisere effekten af direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin inhiberer ikke de vigtigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (f.eks. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Derfor forventes ingen særlig interaktion, hvilket bekræftes af *in vivo* studier, hvor der ikke blev fundet inhibition af metabolismen af følgende aktive substanser: tricykliske antidepressiva (hovedsageligt CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaktioner, når det blev administreret samtidig med lithium eller biperiden.

Terapeutisk monitorering af valproat-plasmaniveauer indikerer ikke, at en justering af valproatdosis er nødvendig, når olanzapin gives sammen med valproat.

Almindelig CNS aktivitet

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som indtager alkohol eller får lægemidler, der kan undertrykke centralnervesystemet.

Samtidig brug af olanzapin med antipsykotiske lægemidler til patienter med Parkinsons sygdom og demente frarådes (se pkt. 4.4).

QTc-interval

Der skal udvises forsigtighed, hvis olanzapin administreres samtidig med lægemidler, som øger QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier af gravide kvinder. Patienter bør rådes til at informere deres læge, hvis de bliver gravide eller påtænker at blive gravide under behandling med olanzapin. Da human erfaring er begrænset, bør olanzapin kun anvendes til gravide, hvis den potentielle gavnlige effekt retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret.

Nyfødte, der har været eksponeret for antipsykotika (inklusive olanzapin) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse/agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens/døsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtagelse. Derfor bør nyfødte overvåges nøje.

Amning

I en studie af raske, ammende kvinder blev olanzapin udskilt i modermælken. Den gennemsnitlige dosis, som barnet blev udsat for (mg/kg), blev ved steady state bestemt til at være 1,8 % af moderens olanzapindosis (mg/kg). Patienterne bør frarådes at amme, hvis de er i behandling med olanzapin.

Fertilitet

Påvirkning af fertiliteten er ukendt (se pkt. 5.3 for information om prækliniske data).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da olanzapin kan forårsage døsigthed og svimmelhed, bør patienterne tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Voksne

De hyppigst rapporterede (set hos ≥ 1 % af patienter) bivirkninger, som blev set i forbindelse med anvendelse af olanzapin i kliniske forsøg, var døsigthed og vægtøgning, eosinofili, forhøjede niveauer af prolaktin, kolesterol, glucose og triglycerider (se pkt. 4.4), glukosuri, øget appetit, svimmelhed, akatysi, parkinsonisme, leukopeni, neutropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotension, antikolinerge virkninger, forbigående asymptomatisk forhøjede leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), hududslæt, asteni, træthed, pyreksi, artralgi, forhøjet alkalisk fosfatase, høje niveauer af gammaglutamyltransferase, af urinsyre og af kreatinkinase samt ødemer.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Følgende tabel viser bivirkninger og laboratorieundersøgelser set i spontane indberetninger og i kliniske forsøg. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Immunsystemet				
		Overfølsomhed ¹¹		
Metabolisme og ernæring				
Vægtstigning ¹	Forhøjede kolesterolniveauer ^{2,3} Forhøjede glucoseniveauer ⁴ Forhøjede triglyceridniveauer ^{2,5} Glukosuri Øget appetit	Udvikling eller forværring af diabetes lejlighedsvist sammen med ketoacidose eller koma, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nervesystemet				
Døsigthed	Svimmelhed Akatysi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfald, hvor der i de fleste tilfælde var rapporteret krampeanfald i anamnesen eller risikofaktorer for kramper ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri	Maligt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Abstinenssymptomer ^{7,12}	

		Stammen ¹¹ Restless legs- syndrom ¹¹		
Hjerte				
		Bradykardi QT _c -forlængelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/vent rikel-flimren, pludselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Vaskulære sygdomme				
Ortostatisk hypotension ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Luftveje, thorax og mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Mave-tarm-kanalen				
	Lette forbigående antikolinerge virkninger, herunder forstoppelse og mundtørhed	Udspilet abdomen ⁹ Øget spyttsekretion ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Lever og galdeveje				
	Forbigående, asymptomatisk forhøjede leveraminotransferas er (ALAT, ASAT), særlig initialt i behandlingen (se pkt. 4.4)		Hepatitis (inklusive hepatocellulær kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud og subkutane væv				
	Hududslæt	Lysfølsomhedsreaktion Alopeci		Lægemiddelf remkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolys e ¹¹	
Nyrer og urinveje				
		Urininkontinens Urinretention Vandladningsbesvær ¹¹		
Graviditet, puerperium og den perinatale periode				
				Abstinenssyn drom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae				
	Erektile dysfunktion hos mænd Nedsat libido hos mænd og kvinder	Amenorré Brystforstørrelse Galaktorré hos kvinder Gynækomasti/brystfor-	Priapisme ¹²	

		størrelse hos mænd		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Asteni Træthed Ødemer Pyreksi ¹⁰			
Undersøgelser				
Forhøjede plasmaprolaktin-niveauer ⁸	Forhøjet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høje niveauer af kreatinkinase ¹¹ Høje niveauer af gammaglutamyl-transferase ¹⁰ Høje niveauer af urinsyre ¹⁰	Forhøjet total-bilirubin		

¹ Klinisk signifikant vægtøgning blev observeret på tværs af alle baseline bodymassindex (BMI) kategorier. Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 47 dage), var vægtøgning $\geq 7\%$ af baseline kropsvægt meget almindelig (22,2%), $\geq 15\%$ var almindelig (4,2%) og $\geq 25\%$ var ikke almindelig (0,8%). Patienter med vægtøgning på $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ af baseline kropsvægt ved langvarig eksponering (mindst 48 uger) var meget almindelig (henholdsvis 64,4 %, 31,7% og 12,3%).

² Gennemsnitlig forøgelse i fastende lipidtal (totalt kolesterol, LDL kolesterol og triglycerider) var højere hos patienter uden tegn på lipiddysregulering ved baseline.

³ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 5,17$ mmol/l), der blev øget til højt niveau (≥ 2 mmol/l). Ændring i total fastende kolesterolniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) til højt niveau ($\geq 6,2$ mmol/l) var meget almindeligt.

⁴ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 5,56$ mmol/l), der blev øget til højt niveau (≥ 7 mmol/l). Ændring i fastende glucoseniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) til højt niveau (≥ 7 mmol/l) var meget almindeligt.

⁵ Observeret for fastende normalt niveau ved baseline ($< 1,69$ mmol/l), der blev øget til højt niveau ($\geq 2,26$ mmol/l). Ændring i fastende triglyceridniveau fra let forhøjet niveau ved baseline ($\geq 1,69 - < 2,26$ mmol/l) til højt niveau ($\geq 2,26$ mmol/l) var meget almindeligt.

⁶ I kliniske forsøg var forekomsten af parkinsonisme og dystoni hos olanzapinbehandlede patienter numerisk højere men ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo. Patienter behandlet med olanzapin havde en lavere forekomst af parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerede doser haloperidol. På grund af manglende detaljeret information om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevægelsesforstyrrelser, kan det for nuværende ikke konkluderes, at olanzapin forårsager mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer såsom svedtendens, søvnløshed, tremor, angstanfald, kvalme og opkastning er rapporteret ved pludselig seponering af olanzapin.

⁸ I kliniske forsøg af op til 12 ugers varighed oversteg plasma-prolaktinkoncentrationen den øvre normalgrænseværdi hos ca. 30 % af de olanzapinbehandlede patienter med en normal baseline-prolaktinværdi. Koncentrationsøgningen var generelt lille hos hovedparten af disse patienter, og den forblev under den dobbelte værdi af normalområdet øvre grænse.

⁹ Bivirkning identificeret fra kliniske studier i Den Integreerede Olanzapindatabase.

¹⁰ Vurderet ud fra målte værdier fra kliniske studier i Den Integreerede Olanzapindatabase.

¹¹ Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed bestemt ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

¹² Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed estimeret ved den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

Langvarig eksponering (mindst 48 uger)

Andelen af patienter, som fik kritisk, klinisk signifikante ændringer i vægtøgning, glucose, total/LDL/HDL-cholesterol eller triglycerider, blev forøget over tid. Hos voksne patienter, som fuldførte 9-12 måneders behandling, aftog hyppigheden i stigning af middelblodglucose efter ca. 6 måneder.

Yderligere oplysninger om særlige populationer

I kliniske forsøg med ældre demente patienter blev olanzapinbehandling forbundet med en højere incidens af dødsfald og cerebrovaskulære hændelser sammenlignet med placebo (se også pkt. 4.4). Meget almindelige bivirkninger i forbindelse med brugen af olanzapin til denne patientgruppe var unormal gang og fald. Pneumoni, øget legemstemperatur, apati, erythem, synsforstyrrelser og urininkontinens blev observeret almindeligt.

I kliniske forsøg med patienter med lægemiddelinduceret (dopaminagonist) psykose i forbindelse med Parkinsons sygdom, blev der rapporteret forværring af Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindeligt og hyppigere end med placebo.

I et klinisk forsøg med patienter med bipolar mani resulterede valproat kombinationsterapi med olanzapin i en incidens af neutropeni på 4,1 %. En potentielt medvirkende faktor kunne være høje niveauer af valproat i plasma. Olanzapin administreret sammen med lithium eller valproat resulterede i øgede værdier ($\geq 10\%$) af rysten, mundtørhed, øget appetit og øget vægt. Taleforstyrrelser blev ligeledes rapporteret almindeligt. Under behandling med olanzapin sammen med lithium eller valproat forekom en stigning på $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt hos 17,4 % af patienterne ved akut behandling (op til 6 uger). Langvarig olanzapinbehandling (op til 12 måneder) forebyggende mod tilbagefald hos patienter med bipolar sygdom blev forbundet med en stigning på $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt hos 39,9 % af patienterne.

Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge under 18 år. På trods af, at ingen kliniske studier designet til at sammenligne unge med voksne er blevet udført, er data fra studier med unge blevet sammenlignet med dem fra voksenstudier.

Den følgende tabel opsummerer de bivirkninger, som blev rapporteret med større frekvens hos unge patienter (alder 13 – 17 år) end hos voksne patienter, eller bivirkninger som kun blev identificeret i kortvarige kliniske forsøg med unge patienter.

Klinisk signifikant vægtøgning ($\geq 7\%$) synes at forekomme hyppigst i den unge population sammenlignet med ældre med sammenlignelig eksponering. Størrelsen af vægtøgning og andelen af unge patienter, som havde klinisk signifikant vægtøgning, var større ved langvarig eksponering (mindst 24 uger) end ved kortvarig eksponering.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Metabolisme og ernæring
Meget almindelig: Vægt stigning ¹³ , forhøjede triglyceridniveauer ¹⁴ , øget appetit..
Almindelig: Forhøjede kolesterolniveauer ¹⁵
Nervesystemet
Meget almindelig: Sedation (inklusive: hypersomni, letargi, døsigthed).

Mave-tarm-kanalen Almindelig: Mundtørhed
Lever og galdeveje Meget almindelig: Forhøjede leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøgelser Meget almindelig: Nedsat total bilirubin, forhøjet GGT, forhøjet plasmaprolaktin ¹⁶ .

¹³ Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 22 dage), var øget vægt $\geq 7\%$ af baseline legemsvægt (kg) meget almindelig (40,6%), $\geq 15\%$ af baseline legemsvægt var almindelig (7,1%) og $\geq 25\%$ var almindelig (2,5%). Ved langvarig eksponering (mindst 24 uger), tog 89,4% $\geq 7\%$ på i vægt, 55,3% tog $\geq 15\%$ på i vægt og 29,1% tog $\geq 25\%$ af deres baseline kropsvægt på.

¹⁴ Observerede normalniveauer ved faste ved baseline ($< 1,016$ mmol/l, som steg til ($\geq 1,467$ mmol/l) og ændringer i triglycerider ved faste fra grænser ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) op til ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) op til ($\geq 5,17$ mmol/l) blev observeret almindeligt. Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra grænser ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) op til ($\geq 5,17$ mmol/l) var meget almindeligt.

¹⁶ Forhøjede plasma-prolaktin blev rapporteret hos 47,4% af de unge patienter.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Meget almindelige symptomer på overdosering (forekomst $> 10\%$) inkluderer takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, forskellige ekstrapyramidale symptomer og nedsat bevidsthedsniveau, varierende fra sedation til koma. Andre medicinsk signifikante sequelae efter overdosering inkluderer delirium, kramper, koma, muligt malignt neuroleptikasyndrom, respirationsbesvær, aspiration, hypertension eller hypotension, hjertearytmi ($< 2\%$ af overdoseringstilfældene) og kardiopulmonært ophør. Dødelig udgang er rapporteret efter akut overdosering med ned til 450 mg, men overlevelse er også rapporteret efter akut overdosering med ca. 2 g olanzapin oralt.

Behandling

Der er ingen specifik antidot til olanzapin. Fremkaldelse af opkastning kan ikke anbefales. Standard procedurer til behandling af overdosering kan være indiceret (fx ventrikelskylning, administration af aktivt kul). Samtidig administration af aktivt kul har vist at nedsætte den perorale biotilgængelighed af olanzapin med 50-60%.

Symptomatisk behandling og overvågning af de vitale organers funktion bør indledes afhængig af den kliniske tilstand, inklusiv behandling af hypotension og kredsløbssvigt samt understøtning af den respiratoriske funktion. Brug ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonist aktivitet, da beta-stimulation kan forværre hypotension. Det er nødvendigt at overvåge det kardiovaskulære system for at afsløre mulige arytmier. Omhyggelig medicinsk kontrol og overvågning bør fortsætte indtil patienten kommer sig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, diazepiner, oxazepiner, og thiazepiner og oxepiner ,
ATC-kode: N05A H03

Farmakodynamisk virkning

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende lægemiddelstof med en bred farmakologisk profil omfattende adskillige receptorsystemer.

I prækliniske studier udviste olanzapin affinitet ($K_i < 100$ nM) til serotonin $5_{HT_{2A/2C}}$, 5_{HT_3} , 5_{HT_6} , dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , kolinerge muskarine receptorer M_1 - M_5 , α_1 -adrenerge og histamin H_1 receptorer. Dyreadfærdsstudier af olanzapin indikerede 5_{HT} , dopamin og kolinerge antagonisme i overensstemmelse med receptorbindingsprofilen. Olanzapin udviste større affinitet til serotonin $5HT_2$ end til dopamin D_2 receptorerne i *in vitro* studier og større 5_{HT_2} - end D_2 -aktivitet i *in vivo* modeller. Elektrofysiologiske studier viste, at olanzapin selektivt reducerede "firing" ved de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, hvorimod det kun havde lille påvirkning af de striatale (A9) baner for motorisk funktion. Olanzapin hæmmede et klassisk betinget respons (conditioned avoidance response), en test der indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser end de, der frembringer katalepsi, en effekt der indikerer motoriske bivirkninger. I modsætning til visse andre antipsykotika øger olanzapin responset ved en "anxiolytisk" test.

I et enkeltdosis (10 mg) Positron Emission Tomography (PET) studie hos raske forsøgspersoner bandt olanzapin til flere $5HT_{2A}$ end til dopamin D_2 receptorer.

Desuden afslørede en Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) studie af skizofrene patienter, at olanzapin-responderende patienter havde en lavere striatal D_2 -binding end visse andre antipsykotika- og risperidon-responderende patienter, hvorimod det var sammenligneligt med clozapin-responderende patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

I 2 ud af 2 placebo- og 2 ud af 3 komparatorkontrollerede studier af mere end 2.900 skizofrene patienter med både positive og negative symptomer blev olanzapin forbundet med statistisk signifikante større forbedringer af negative såvel som af positive symptomer.

Der er foretaget et multinationalt, dobbeltblindet kontrolleret studie af skizofreni, skizoaffektive og beslægtede lidelser. Studien omfattede 1481 patienter med varierende grad af hertil forbundne depressive symptomer (middelværdi før behandling lig 16,6 ved Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Studien viste en prospektiv sekundær analyse af ændring i stemningslejeniveauet fra før behandling til endt behandling en statistisk signifikant forbedring ($p=0,001$) til fordel for patienter behandlet med olanzapin (-6,0) i forhold til patienter behandlet med haloperidol (-3,1).

Hos patienter med maniske eller blandede episoder af bipolar sindslidelse havde olanzapin overlegen effekt i reduktion af maniske symptomer over 3 uger i forhold til placebo og valproat. Olanzapin havde også effekt svarende til haloperidol, udtrykt ved andelen af patienter med symptomatisk remission af mani og depression efter 6 og 12 uger. I en studiestudie af patienter i behandling med lithium eller valproat i minimum 2 uger medførte samtidig behandling med olanzapin 10 mg (kombinationsterapi med lithium eller valproat) en større reduktion af symptomerne på mani efter 6 uger end ved lithium- eller valproat-monoterapi.

I et 12 måneders studie af forebyggelse af tilbagefald i de maniske episoder blev patienter, som havde opnået bedring ved brug af olanzapin, randomiseret på olanzapin eller placebo. Olanzapin viste sig statistisk signifikant overlegen overfor placebo på det primære slutpunkt for bipolære tilbagefald. Olanzapin viste også en statistisk signifikant fordel overfor placebo i form af forebyggelse af enten tilbagefald til mani eller tilbagefald til depression.

I et andet 12 måneders studie af tilbagefald i de maniske episoder blev patienter, som havde opnået bedring ved brug af en kombination af olanzapin og lithium, randomiseret på olanzapin eller lithium alene. Olanzapin viste sig ikke ringere end lithium på det primære slutpunkt for bipolære tilbagefald (olanzapin 30,0 %, lithium 38,3 %; $p = 0,055$).

I et 18 måneders co-terapi studie af maniske eller blandede episoder hos patienter stabiliseret med olanzapin samt en stemningsstabilisator (lithium eller valproat), viste langtids olanzapin co-terapi med lithium eller valproat sig ikke statistisk signifikant overlegen overfor lithium eller valproat alene i forsinkelse bipolære tilbagefald, defineret i overensstemmelse med det syndromiske (diagnostiske) kriterium.

Pædiatrisk population

medKontrollerede effektdata hos unge (alder 13 – 17 år) omfatter mindre end 200 unge og er begrænset til kortvarige effektdata studier hos patienter med skizofreni (6 uger) og mani i forbindelse med bipolar I-sygdom (3 uger). Olanzapin blev brugt i en fleksibel dosis, som begyndte med 2,5 mg, og som gik op til 20 mg daglig. Under behandling med olanzapin tog de unge signifikant mere på i vægt sammenlignet med voksne. Størrelsen af ændringer i faste total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større hos unge end hos voksne. Der findes ingen kontrollerede data vedrørende virkning ved vedligeholdelsesbehandling og begrænsede data for langvarig sikkerheden ved langvarig brug (se pkt. 4.4 og 4.8). Information om sikkerheden ved langvarig brug er primært begrænset til open-label, ikke kontrollerede data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Olanzapin absorberes godt efter peroral administration og når maksimal plasmakoncentration indenfor 5 til 8 timer. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Fuldstændig peroral biotilgængelighed relativ til intravenøs administration er ikke bestemt.

Distribution

Olanzapins plasmaproteinbinding var ca. 93 % over koncentrationsintervallet fra ca. 7 til ca. 1.000 ng/ml. Olanzapin er overvejende bundet til albumin og surt α_1 -glykoprotein.

Biotransformation

Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oxidation. Den overvejende cirkulerende metabolit er 10-N-glucuronid, som ikke passerer blod-hjerne barrieren. Cytochrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrager til dannelsen af N-desmethyl og 2-hydroxymethyl metabolitterne, der udviser signifikant mindre *in vivo* farmakologisk aktivitet end olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktivitet stammer fra det native olanzapin.

Elimination

Efter peroral administration sås en variation i den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for olanzapin hos raske forsøgspersoner afhængig af alder og køn.

Hos raske ældre (≥ 65 år) versus ikke-ældre forsøgspersoner var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid forlænget (51,8 versus 33,8 timer) og clearance var reduceret (17,5 versus 18,2 l/time). Den farmakokinetiske variation hos ældre forsøgspersoner er indenfor variationen hos ikke-ældre. Hos 44 patienter > 65 år med skizofreni gav dosering med 5-20 mg/dag ingen udsving i bivirkningsprofilen.

Hos kvinder versus mænd var den gennemsnitlige halveringstid en del forlænget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance reduceret (18,9 versus 27,3 l/time). Olanzapin (5-20 mg) udviste imidlertid en sammenlignelig sikkerhedsprofil hos kvindelige ($n=467$) som hos mandlige patienter ($n=869$).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) versus raske forsøgspersoner fandtes ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (37,7 versus

32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time). Et studiestudie af den totale omsætning af olanzapin viste imidlertid, at omkring 57 % radioaktivt mærket olanzapin gen fandtes i urinen, hovedsageligt som metabolitter.

Nedsat leverfunktion

Et lille studie af effekten af nedsat leverfunktion hos 6 forsøgspersoner med klinisk signifikant cirrose (*Child-Pugh Class A* (n = 5) og *B* (n = 1)) viste en ringe effekt på farmakokinetikken af oralt administreret olanzapin (2,5 – 7,5 mg enkeltdosis): Forsøgspersoner med mild til moderat nedsat leverfunktion havde en lettere øget systemisk clearance og hurtigere eliminationshalveringstid sammenlignet med forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (n = 3). Der var flere rygere blandt forsøgspersoner med cirrose (4/6; 67 %) end blandt forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (0/3; 0 %).

Rygning

Hos ikke-rygere versus rygere (mænd og kvinder) var den gennemsnitlige eliminations halveringstid forlænget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance reduceret (18,6 versus 27,7 l/time).

Olanzapins plasmaclearance er lavere hos: ældre end hos yngre personer, kvinder end hos mænd og ikke-rygere end hos rygere. Betydningen af forskellene i olanzapins clearance og halveringstid grundet alder, køn eller rygning er imidlertid lille i forhold til den generelle variation fra person til person.

I et studiestudie af kaukasiske, japanske og kinesiske individer fandtes ingen forskel i farmakokinetiske parametre i de tre populationsgrupper.

Pædiatrisk population

Unge (alder 13 – 17 år): Farmakokinetikken af olanzapin er den samme hos unge og voksne. Den gennemsnitlige eksponering med olanzapin var i kliniske forsøg ca. 27 % højere hos unge. Demografiske forskelle mellem unge og voksne omfatter en lavere gennemsnitlig legemsvægt og færre unge var rygere. Sådanne faktorer medvirker muligvis til den højere gennemsnitlige eksponering, som blev set hos unge.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akut (enkelt-dosis) toksicitet

Den observerede perorale toksicitet hos gnavere er karakteristisk for potente antipsykotiske lægemiddelstoffer: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, spytsekretion og hæmmet vægtøgning. De mediane letal-doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunde tolererede perorale enkeltdoser på op til 100 mg/kg uden mortalitet. Kliniske tegn omfattede sedation, ataksi, tremor, øget hjertefrekvens, anstrengt respiration, miosis og anoreksi. Hos aber medførte perorale enkelt-doser på op til 100 mg/kg afkræftelse og højere doser medførte halvt bevidstløs tilstand.

Toksicitet ved gentagen dosis

I studier af op til 3 måneders varighed af mus og op til 1 års varighed af rotter og hunde var CNS depression, antikolinerge effekter og perifere hæmatologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Der udvikledes tolerance overfor CNS depressionen. Vækstparametre mindskedes ved høje doser. Reversible virkninger, som var i overensstemmelse med forhøjet prolaktin hos rotter, omfattede nedsat vægt af ovarier og uterus og morfologiske forandringer i det vaginale epitel og i mælkekirtler.

Hæmatologisk toksicitet:

Der blev observeret påvirkning af de hæmatologiske parametre i hver dyreart, herunder dosisafhængig reduktion af cirkulerende leukocytter hos mus og ikke-specifik reduktion af cirkulerende leukocytter hos rotter. Der sås imidlertid ingen tegn på knoglemarvscytotoksicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anæmi udvikledes hos enkelte hunde, som blev behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapin dosis (AUC) var 12-15 gange højere end human dosis på 12 mg). Hos cytopeniske hunde var der ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i knoglemarven.

Reproduktiv toksicitet

Olanzapin udviste ingen teratogene virkninger. Sedation påvirkede parringsevnen hos hanrotter. Østralperioder blev påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 gange maksimal human dosis), og reproduktionsparametre påvirkedes hos rotter, der fik 3 mg/kg (9 gange maksimal human dosis). Hos afkommet af rotter, der havde fået olanzapin, observeredes en forsinket fosterudvikling og et forbigående nedsat aktivitetsniveau hos afkommet.

Mutagenicitet

Olanzapin var ikke mutagen eller clastogen i en række standardtests, der omfattede bakterielle mutationstests og *in vitro* og *in vivo* tests på pattedyr.

Karcinogenicitet

På baggrund af resultater fra studier af mus og rotter blev det konkluderet, at olanzapin ikke er karcinogent.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Liste over hjælpestoffer

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose
Aspartam (E 951)
Crospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved under 30° C

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium blisterkort i kartoner á 28 & 56 tabletter pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvezdova 1716/2b, 140 78 Prag 4
Tjekkiet

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/592/005
EU/1/592/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10.12.2009

Dato for seneste fornyelse: 06.08.2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Detaljerede oplysninger om dette produkt forefindes på hjemmesiden for European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o
Fibíchova 143, 566 17
Vysoké Mýto
Tjekkiet

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Olazax Disperzi 5 mg Orodispergible tabletter

Olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver Orodispergible tablet indeholder 5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL(PAKNINGSSTØRRELSE)

28 Orodispergible tablette

56 Orodispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletten bør opløses i munden eller i en drikkevare. Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Prag 4
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/592/001
EU/1/592/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Olazax Disperzi 5 mg Orodispergible tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Aluminium blisterpakninger

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 5 mg Orodispersible tabletter

Olanzapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 10 mg Orodispergible tabletter

Olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver Orodispergible tablet indeholder 10 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 Orodispergible tablette

56 Orodispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletten bør opløses i munden eller i en drikkevare. Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Prag 4
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/592/003
EU/1/592/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Olazax Disperzi 10 mg Orodispersible tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Aluminium blisterpakninger

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 10 mg Orodispersible tabletter

Olanzapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 15 mg Orodispergible tabletter

Olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver Orodispergible tablet indeholder 15 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 Orodispergible tablette

56 Orodispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletten bør opløses i munden eller i en drikkevare. Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Prag 4
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/592/004
EU/1/592/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Olazax Disperzi 15 mg Orodispergible tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Aluminium blisterpakninger

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 15 mg Orodispersible tabletter
Olanzapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Olazax Disperzi 20 mg Orodispergible tabletter

Olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver Orodispergible tablet indeholder 20 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 Orodispergible tablette

56 Orodispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletten bør opløses i munden eller i en drikkevare Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Prag 4
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/592/005
EU/1/592/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Olazax Disperzi 20 mg Orodispersible tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Aluminium blisterpakninger

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 20 mg Orodispergible tabletter

Olanzapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Olazax Disperzi 5 mg orodispersible tabletter
Olazax Disperzi 10 mg orodispersible tabletter
Olazax Disperzi 15 mg orodispersible tabletter
Olazax Disperzi 20 mg orodispersible tabletter

olanzapin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Olazax Disperzi
3. Sådan skal du tage Olazax Disperzi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Olazax Disperzi indeholder det aktive stof olanzapin. Olazax Disperzi tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antipsykotika. De anvendes til behandling af følgende lidelser:

- Skizofreni, en lidelse med symptomer såsom: mistro, ualmindelig mistænksomhed og indesluttethed eller at man hører, ser og mærker ting, som ikke eksisterer. Mennesker med denne lidelse kan også føle sig deprimerede, angste eller anspændte.
- Moderate til svære maniske episoder, en tilstand med symptomer som begejstring og eufori.

Det er vist, at Olazax Disperzi forebygger tilbagefald af disse symptomer ved bipolar lidelse (maniodepressiv sygdom) hos patienter, hvis maniske episode har reageret på olanzapinbehandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage OLAZAX DISPERZI

Tag ikke Olazax Disperzi

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for olanzapin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). En allergisk reaktion kan kendes ved udslæt, kløe, hævelse af ansigt eller læber eller kortåndethed. Hvis du har oplevet dette, skal du fortælle det til lægen.
- hvis du tidligere har fået at vide, at du har en bestemt slags glaukom (grøn stær) med øget tryk i øjet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Olazax Disperzi.

- Olazax Disperzi anbefales ikke til ældre, demente patienter, da det kan have alvorlige bivirkninger.
- Denne type medicin kan forårsage usædvanlige bevægelser af især ansigt eller tunge. Hvis dette forekommer, når du har taget Olazax Disperzi, skal du fortælle det til lægen.

- Yderst sjældent forårsager denne slags medicin en kombination af feber, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, muskelstivhed og døsigthed/søvnighed. Hvis dette forekommer, skal du omgående kontakte din læge.
- Yderst sjældent forårsager denne slags medicin en kombination af feber, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, muskelstivhed og døsigthed/søvnighed. Hvis dette forekommer, skal du omgående kontakte din læge.
- Vægtøgning er set hos patienter, som tager Olazax Disperzi. Du og din læge bør jævnligt kontrollere din vægt. Henvisning til en diætist eller hjælp med at lægge en kostplan bør om nødvendigt overvejes.
- Højt sukker- og fedtindhold (triglycerider og kolesterol) i blodet er set hos patienter, som tager Olazax Disperzi. Inden du påbegynder behandling med Olazax Disperzi samt jævnligt i løbet af behandlingen skal din læge tage blodprøver for at kontrollere indholdet af sukker og fedt i dit blod.
- Fortæl det til lægen, hvis du eller nogen i din familie tidligere har haft blodpropper, da denne type medicin kan være forbundet med dannelse af blodpropper.

Hvis du lider af en af de følgende sygdomme, skal du fortælle det til din læge hurtigst muligt:

- Slagtilfælde eller forbigående symptomer på slagtilfælde
- Parkinsons sygdom
- Problemer med prostata (blærehalskirtlen)
- Tarmslyng (paralytisk ileus)
- Lever- eller nyresygdom
- Blodsygdomme
- Hjertesygdom
- Sukkersyge (diabetes mellitus)
- Krampeanfald
- Saltmangel som følge af langvarig alvorlig diarré og opkastning eller brug af vanddrivende medicin (diuretika)

Hvis du lider af demens, bør du, din pårørende eller en anden, der hjælper dig, fortælle din læge, hvis du nogensinde har haft et slagtilfælde, også hvis du ikke har nogen følger efter det.

Som almindelig forholdsregel bør du - hvis du er over 65 år - have målt dit blodtryk hos din læge.

Børn og unge

Olazax Disperzi er ikke beregnet til patienter under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Olazax Disperzi

Tag kun anden medicin sammen med Olazax Disperzi, hvis din læge siger, at du må. Du kan komme til at føle dig døsig, hvis Olazax Disperzi tages sammen med depressionsmidler eller medicin til behandling af angst eller søvnløshed (sovepiller).

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Det er især vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager:

- Medicin for Parkinsons sygdom.
- Carbamazepin (mod epilepsi og stemningsforstyrrelser), fluvoxamin (mod depression) eller ciprofloxacin (mod infektion), da det kan blive nødvendigt at ændre din Olazax Disperzi dosis

Brug af Olazax Disperzi sammen med alkohol

Drik ikke nogen form for alkohol, når du får Olazax Disperzi, da det sammen med alkohol, kan gøre dig døsig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel. Du bør ikke få denne medicin, mens du ammer, da små mængder Olazax Disperzi kan overføres til modermælken.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte af mødre, som har taget ZYPREXA i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller svaghed, søvnighed, ophidselse, vejrtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, bør du kontakte din læge.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er risiko for dødsghed, når du får Olazax Disperzi. Hvis dette opstår, må du ikke føre bil eller betjene værktøj eller maskiner. Fortæl det til din læge.

Olazax Disperzi orodispersible tabletter indeholder aspartam Patienter, som ikke kan tåle phenylalanin, bør bemærke, at Olazax Disperzi indeholder aspartam, som omdannes til phenylalanin. Kan være skadelige for mennesker med fenylketonuri.

3. Sådan skal du tage OLAZAX DISPERZI

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din læge vil fortælle dig, hvor mange Olazax Disperzi orodispersible tabletter, du skal tage og i hvor lang tid, du skal tage dem. Dagsdosis for Olazax Disperzi orodispersible tabletter er mellem 5 mg og - 20 mg. Konsulter din læge, hvis dine symptomer vender tilbage, men stop ikke med at tage Olazax Disperzi medmindre, din læge siger det.

Du bør tage Olazax Disperzi orodispersible tabletter én gang dagligt efter din læges anvisning. Forsøg at tage tabletterne på samme tidspunkt hver dag. Det er ligegyldigt, om du tager tabletterne til et måltid eller ej. Olazax Disperzi orodispersible tabletter er til at synke. Put tabletten i din mund. Den vil blive opløst med det samme i munden, så du let kan synke den. Du kan også lægge tabletten i et glas vand, appelsinjuice, æblejuice eller mælk eller i en kop kaffe. Rør rundt. Drik den med det samme.

Hvis du har taget for meget Olazax Disperzi

Patienter, som har taget mere Olazax Disperzi end de burde, har oplevet følgende symptomer: Hurtig hjerterytme, ophidselse/aggression, problemer med at tale, usædvanlige bevægelser (især af ansigt eller tunge) eller nedsat bevidsthedsniveau (dødsghed). Andre symptomer kan være: Akut forvirring, krampeanfald (epilepsi), koma, en kombination af feber, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, muskelstivhed og dødsghed/søvnighed, langsommere vejrtrækning, aspiration, højt eller lavt blodtryk, unormal hjerterytme.

Kontakt omgående din læge eller dit sygehus, hvis du får nogen af de ovennævnte symptomer. Vis tabletpakningen til lægen.

Hvis du har glemt at tage Olazax Disperzi

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Tag dine tabletter lige så snart, du kommer i tanke om det. Du må ikke tage to doser på en dag.

Hvis du holder op med at tage Olazax Disperzi

Du må ikke holde op med at tage tabletterne, fordi du har fået det bedre. Det er vigtigt, du fortsætter med at tage Olazax Disperzi, så længe lægen beder dig om det.

Hvis du pludseligt holder op med at tage Olazax Disperzi, kan der forekomme symptomer som svedtendens, søvnbesvær, rysten, angst, kvalme og opkastning. Din læge vil måske foreslå dig, at du nedsætter din dosis gradvist, før du helt stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om .

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl straks lægen, hvis du får:

- Unormale bevægelser (en almindelig bivirkning, som forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter) særligt i ansigtet eller tungen (grimasser);
- Blodpropper i venerne (en ikke almindelig bivirkning, som forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter), særligt i benene (symptomerne omfatter hævelse og smerte i benet samt hudrødme). Blodproppen kan rive sig løs og flyde med blodet til lungerne og kan dermed forårsage brystmerter og vejrtrækningsproblemer. Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du omgående søge læge.
- En kombination af feber, hurtigt åndedræt, svedtendens, muskelstivhed og sløvhed eller søvnighed (hyppigheden af denne bivirkning kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data).

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter) omfatter vægtstigning, søvnighed samt forhøjede niveauer af prolaktin i blodet . I begyndelsen af behandlingen kan nogle patienter føle svimmelhed eller svaghed (med langsom puls), særligt når de rejser sig fra liggende eller siddende stilling. Det vil sædvanligvis gå over af sig selv, men hvis det ikke gør, så fortæl det til lægen.

Almindelig bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter) omfatter ændringer i mængderne af visse blodceller, cirkulerende fedtstoffer i blodet; samt forbigående forhøjede leverenzymetidligt i behandlingen; forhøjet sukker i blodet og urinen; forhøjet urinsyre og kreatinkinase i blodet; øget sultfølelse; svimmelhed; rastløshed; rysten; unormale bevægelser (dyskinesi); forstoppelse; mundtørhed; hududslæt; tab af styrke; udpræget træthed; Væskeophobning som medfører hævede af hænder, arme eller fødder; feber; ledsmerter og seksuelle problemer såsom nedsat sexlyst (libido) hos mænd og kvinder eller rejsningsbesvær hos mænd.

Ikke almindelig bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter) omfatter overfølsomhed (f.eks. hævelser i mund og hals, kløe, hududslæt); sukkersyge eller forværring af sukkersyge, af og til ledsaget af syreforgiftning (ketoacidose - ketonstoffer i blod og urin) eller bevidstløshed; krampeanfald, sædvanligvis hos patienter med tidligere krampeanfald (epilepsi); muskelstivhed eller muskelspasmer (herunder øjenbevægelser); restless legs-syndrom; problemer med at tale; stammen; langsom hjertefrekvens (puls); følsomhed over for sollys; næseblod; udspilet mave; tendens til at savle; hukommelsestab eller glemsomhed; ufrivillig vandladning (urininkontinens); vandladningsbesvær; hårtab; manglende menstruation eller længere intervaller mellem menstruationerne ; brystforandringer hos mænd og kvinder, såsom unormal produktion af brystmælk eller unormal vækst.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter) omfatter nedsat kropstemperatur; unormal hjerterytme; pludselig uforklarlig død; betændelse i bugspytkirtlen, som forårsager voldsomme mavesmerter, feber og utilpashed; leversygdom, som viser sig ved gulfarvning af huden og af det hvide i øjnene; muskelsygdom, som viser sig med uforklarlige smerter; forlænget og/eller pinefuld erektion.

Meget sjældne bivirkninger inkluderer alvorlige allergiske reaktioner såsom lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS fremtræder indledningsvist som influenzalignende symptomer med udslæt i ansigtet og sidenhen med mere udbredt udslæt, høj temperatur, forstørrede lymfeknuder, forhøjede tal for leverenzymet i blodprøver og et øget antal eosinofile granulocytter (en type hvide blodlegemer).

Ældre patienter med demens kan under behandling med olanzapin opleve slagtilfælde, lungebetændelse og urininkontinens. De kan også falde, blive voldsomt trætte, få synsbedrag, forhøjet

kropstemperatur, rødme i huden og få besvær med at gå. Der er set nogle dødsfald i denne gruppe af patienter.

Hos patienter med Parkinsons sygdom kan Olazax Disperzi forværre symptomerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør Du tale med Din læge, eller sygeplejersken . Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller Dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30°C

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Olazax Disperzi indeholder:

- Det aktive stof er olanzapin
- Hver Olazax Disperzi orodispersible tablet indeholder enten 5 mg, 10 mg, 15 mg eller 20 mg olanzapin.
- Øvrige indholdstoffer er mannitol (E 421), mikrokrystallinsk cellulose, aspartame (E 951), crospovidon, magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Olazax Disperzi 5 mg leveres som gule, cirkulære orodispersible tabletter med flad afrundet kant med 'B' præget på den ene side.

Olazax Disperzi 10 mg leveres som gule, cirkulære orodispersible tabletter med flad afrundet kant med 'OL' præget på den ene side og 'D' præget på den anden side.

Olazax Disperzi 15 mg leveres som gule, cirkulære orodispersible tabletter med flad afrundet kant med 'OL' præget på den ene side og 'E' præget på den anden side.

Olazax Disperzi 20 mg leveres som gule, cirkulære orodispersible tabletter med flad afrundet kant med 'OL' præget på den ene side og 'F' præget på den anden side.

Olazax Disperzi 5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg findes i aluminium blisterpakninger med 28 eller 56 orodispersible tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvezdova 1716/2b, 140 78 Prag 4
Tjekkiet

Fremstiller

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvezdova 1716/2b, 140 78 Prag 4
Tjekkiet

Denne indlægsseddel blev sidst ændret (MM/YYYY)

Detaljerede oplysninger om dette produkt forefindes på hjemmesiden for European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for olanzapin er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Som følge af en gennemgang af bivirkningsrapporter i *the UK Sentinel* database, *the EudraVigilance* database og af litteraturen, blev signalet øget sputsekretion identificeret ved brug af olanzapin. Signalet blev identificeret d. 14. februar 2019 af den engelske lægemiddelstyrelse (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)) og valideret af PRAC.

På baggrund af analysen fremlagt af MAH, som inkluderede mekanistisk plausibilitet, antal dechallenge/rechallenge hændelser og et stærk tidsmæssigt forhold, var PRAC enig i, at en øget sputsekretion kan være associeret med olanzapin, og at bivirkningen øget sputsekretion skal tilføjes til produktinformationen.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for olanzapin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder olanzapin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.