

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 2,5 mg overtrukne tabletter
ZYPREXA 5 mg overtrukne tabletter
ZYPREXA 7,5 mg overtrukne tabletter
ZYPREXA 10 mg overtrukne tabletter
ZYPREXA 15 mg overtrukne tabletter
ZYPREXA 20 mg overtrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ZYPREXA 2,5 mg overtrukne tabletter

Hver overtrukken tablet indeholder 2,5 mg olanzapin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver overtrukken tablet indeholder 102 mg lactosemonohydrat.

ZYPREXA 5 mg overtrukne tabletter

Hver overtrukken tablet indeholder 5 mg olanzapin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver overtrukken tablet indeholder 156 mg lactosemonohydrat.

ZYPREXA 7,5 mg overtrukne tabletter

Hver overtrukken tablet indeholder 7,5 mg olanzapin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver overtrukken tablet indeholder 234 mg lactosemonohydrat.

ZYPREXA 10 mg overtrukne tabletter

Hver overtrukken tablet indeholder 10 mg olanzapin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver overtrukken tablet indeholder 312 mg lactosemonohydrat.

ZYPREXA 15 mg overtrukne tabletter

Hver overtrukken tablet indeholder 15 mg olanzapin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver overtrukken tablet indeholder 178 mg lactosemonohydrat.

ZYPREXA 20 mg overtrukne tabletter

Hver overtrukken tablet indeholder 20 mg olanzapin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver overtrukken tablet indeholder 238 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Overtrukne tabletter

ZYPREXA 2,5 mg overtrukne tabletter

Runde, hvide, overtrukne tabletter præget med "LILLY" samt en talkode "4112".

ZYPREXA 5 mg overtrukne tabletter

Runde, hvide, overtrukne tabletter præget med "LILLY" samt en talkode "4115".

ZYPREXA 7,5 mg overtrukne tabletter

Runde, hvide, overtrukne tabletter præget med "LILLY" samt en talkode "4116".

ZYPREXA 10 mg overtrukne tabletter

Runde, hvide, overtrukne tabletter præget med "LILLY" samt en talkode "4117".

ZYPREXA 15 mg overtrukne tabletter

Elliptiske, blå, overtrukne tabletter præget med "LILLY" samt en talkode "4415".

ZYPREXA 20 mg overtrukne tabletter

Elliptiske, lyserøde, overtrukne tabletter præget med "LILLY" samt en talkode "4420".

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.

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 grad 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 pkt. 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 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 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 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA, bør have kontrolleret lipider regelmæssigt i henhold til de anvendte antipsykotiske vejledninger, f.eks. ved *baseline*, 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, ALAT og 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 neutrofil tal 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 langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Tromboemboli

Venetrombose 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 under 18 år. 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).

Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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 indvirkning på andre lægemidler

Olanzapin kan antagonisere effekten af direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin inhiberer ikke de vigtigste CYP-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 agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtagelse. Derfor bør nyfødte overvåges nøje.

Amning

I en studie af raske, ammende kvinder blev olanzapin udskilt i mælken. 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 døsighed 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 døsighed 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		Trombo- cytopeni 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 coma, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nervesystemet				
Døsighed	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 neuroleptika- syndrom (se pkt. 4.4) ¹² Abstinens- symptomer ^{7,12}	
Hjerte				
		Bradykardi QT _c -forlængelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/ventri- kel-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	Udspilet abdomen ⁹ Øget	Pankreatitis ¹¹	

	forstoppelse og mundtørhed	spytsekretion ¹¹		
Lever og galdeveje				
	Forbigående, asymptomatisk forhøjede leveramino-transferaser (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		Lægemiddel-fremkaldt udslæt 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 Galaktoré hos kvinder Gynækomasti/ bryst-forstørrelse hos mænd	Priapisme ¹²	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Asteni Træthed Ødemer Pyreksi ¹⁰			
Undersøgelser				
Forhøjede plasmapolaktin-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 (total-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 Integrerede Olanzapindatabase.

Langvarig eksponering (mindst 48 uger)

Andelen af patienter, som fik kritisk, klinisk signifikante ændringer i vægtøgning, glucose, total/LDL/HDL-kolesterol 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 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 psykose (dopaminagonist) 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 <i>Meget almindelig:</i> Vægtstigning ¹³ , forhøjede triglyceridniveauer ¹⁴ , øget appetit. <i>Almindelig:</i> Forhøjede kolesterolniveauer ¹⁵
Nervesystemet <i>Meget almindelig:</i> Sedation (inklusive: hypersomni, letargi, døsighed).
Mave-tarm-kanalen <i>Almindelig:</i> Mundtørhed
Lever og galdeveje <i>Meget almindelig:</i> Forhøjede leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøgelser <i>Meget almindelig:</i> Nedsat total-bilirubin, forhøjet GGT, forhøjet plasma-prolaktin 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 formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede 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, 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-HT₃, 5-HT₆, dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, kolinerge muskarine receptorer M₁-M₅, α_1 -adrenerge og histamin H₁-receptorer. Dyreadfærdsstudier af olanzapin indikerede 5-HT, dopamin og kolinerge antagonisme i overensstemmelse med receptorbindingsprofilen. Olanzapin udviste større affinitet til serotonin 5-HT₂ end til dopamin D₂-receptorerne i *in vitro* studier og større 5-HT₂- end D₂-aktivitet i *in vivo* modeller. Elektrofysiologiske undersøgelser 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 5-HT_{2A} end til dopamin D₂-receptorer. Desuden afslørede et Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) studie af skizofrene patienter, at olanzapin-responderende patienter havde en lavere striatal D₂-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, dobbeltblindt kontrolleret studie af skizofreni, skizoaffektive og beslægtede lidelser. Studiet omfattede 1.481 patienter med varierende grad af hertil forbundne depressive symptomer (middelværdi før behandling lig 16,6 ved Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Studiet 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 et 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 hos unge (13-17 år) omfatter mindre end 200 unge og er begrænset til kortvarige 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 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 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 forsøgspersoner (> 65 år) 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 eliminationshalveringstid 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, spytskretion og hæmmet vægtøgning. De mediane letal-doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunde tolererede perorale enkelt-doser 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 over for 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 karcinogen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat
Hydroxypropylcellulose
Crospovidon
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Tabletovertruk

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg og 10 mg overtrukne tabletter

Hypromellose
Colour mixture white (hypromellose, titandioxid E171, macrogol, polysorbat 80)
Carnaubavoks
Blåt blæk (shellac, vandfri ethanol, isopropylalkohol, butylalkohol, propylenglycol, ammoniakopløsning, indigotin I E132)

ZYPREXA 15 mg overtrukne tabletter

Hypromellose
Colour mixture light blue (titandioxid E171, lactosemonohydrat, hypromellose, triacetin, indigotin I E132)
Carnaubavoks

ZYPREXA 20 mg overtrukne tabletter

Hypromellose
Colour mixture pink (titandioxid E171, macrogol, lactosemonohydrat, hypromellose, syntetisk rød jernoxid)
Carnaubavoks

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

ZYPREXA 2,5 mg overtrukne tabletter

2 år.

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg overtrukne tabletter

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium blisterkort i kartoner a 28, 35, 56, 70 eller 98 tabletter pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/002 - ZYPREXA - 2,5 mg - overtrukne tabletter - 28 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/019 - ZYPREXA - 2,5 mg - overtrukne tabletter - 56 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/023 - ZYPREXA - 2,5 mg - overtrukne tabletter - 35 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/029 - ZYPREXA - 2,5 mg - overtrukne tabletter - 70 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/035 - ZYPREXA - 2,5 mg - overtrukne tabletter - 98 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/004 - ZYPREXA - 5 mg - overtrukne tabletter - 28 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/020 - ZYPREXA - 5 mg - overtrukne tabletter - 56 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/024 - ZYPREXA - 5 mg - overtrukne tabletter - 35 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/030 - ZYPREXA - 5 mg - overtrukne tabletter - 70 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/036 - ZYPREXA - 5 mg - overtrukne tabletter - 98 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/011 - ZYPREXA - 7,5 mg - overtrukne tabletter - 28 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/006 - ZYPREXA - 7,5 mg - overtrukne tabletter - 56 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/025 - ZYPREXA - 7,5 mg - overtrukne tabletter - 35 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/031 - ZYPREXA - 7,5 mg - overtrukne tabletter - 70 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/037 - ZYPREXA - 7,5 mg - overtrukne tabletter - 98 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/009 - ZYPREXA - 10 mg - overtrukne tabletter - 28 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/010 - ZYPREXA - 10 mg - overtrukne tabletter - 56 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/026 - ZYPREXA - 10 mg - overtrukne tabletter - 35 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/032 - ZYPREXA - 10 mg - overtrukne tabletter - 70 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/038 - ZYPREXA - 10 mg - overtrukne tabletter - 98 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/012 - ZYPREXA - 15 mg - overtrukne tabletter - 28 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/021 - ZYPREXA - 15 mg - overtrukne tabletter - 56 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/027 - ZYPREXA - 15 mg - overtrukne tabletter - 35 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/033 - ZYPREXA - 15 mg - overtrukne tabletter - 70 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/039 - ZYPREXA - 15 mg - overtrukne tabletter - 98 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/014 - ZYPREXA - 20 mg - overtrukne tabletter - 28 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/022 - ZYPREXA - 20 mg - overtrukne tabletter - 56 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/028 - ZYPREXA - 20 mg - overtrukne tabletter - 35 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/034 - ZYPREXA - 20 mg - overtrukne tabletter - 70 tabletter pr. karton.
EU/1/96/022/040 - ZYPREXA - 20 mg - overtrukne tabletter - 98 tabletter pr. karton.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 27. september 1996

Dato for seneste fornyelse: 12. september 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 10 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 10 mg olanzapin. Efter rekonstitution indeholder hver ml af opløsningen 5 mg olanzapin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hvert hætteglas indeholder 50 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.
Gult frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning, er indiceret til hurtig kontrol af agitation og forstyrret adfærd hos patienter med skizofreni eller manisk episode, når oral behandling ikke er hensigtsmæssig. Behandling med ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning, bør afbrydes og anvendelse af oral olanzapin initieres så hurtigt, det er praktisk muligt.

4.2 Dosering og administration

Voksne

Til intramuskulær anvendelse. Må ikke administreres intravenøst eller subkutant. ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning, er kun beregnet til kortvarig behandling i højst tre dage i træk.

Den maksimale daglige dosis af olanzapin (alle formuleringer af olanzapin indbefattet) er 20 mg.

Den anbefalede startdosis af olanzapin til injektion er 10 mg, administreret som en enkelt intramuskulær injektion. En lavere dosis (5 mg eller 7,5 mg) kan gives baseret på individuel klinisk status; herunder bør lægemidler, som allerede administreres med henblik på enten vedligeholdelse eller akut behandling, også tages i betragtning (se pkt. 4.4). En sekundær injektion, 5-10 mg, kan administreres 2 timer efter den første injektion baseret på individuel klinisk status.

Der må ikke gives mere end tre injektioner over en 24-timers periode, og den maksimale daglige dosis af olanzapin (alle formuleringer indbefattet) bør ikke overstige 20 mg.

ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning, bør rekonstitueres ifølge anbefalingen i pkt. 6.6.

For yderligere information om fortsat behandling med oral olanzapin (5 til 20 mg daglig) henvises til produktresuméet for ZYPREXA overtrukne tabletter eller ZYPREXA VELOTAB smeltetabletter.

Særlige populationer

Ældre

Den anbefalede startdosis til ældre patienter (> 60 år) er 2,5 - 5 mg. Afhængig af patientens kliniske status (se pkt. 4.4), kan en sekundær injektion på 2,5 - 5 mg administreres 2 timer efter den første injektion. Der bør ikke gives mere end 3 injektioner indenfor en 24-timers periode og den maksimale daglige dosis af olanzapin (alle formuleringer indbefattet) bør ikke overstige 20 mg.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Det bør overvejes at give disse patienter en lavere startdosis (5 mg). Ved moderat leverinsufficiens (cirrose, Child-Pugh Class A eller B), bør startdosis være 5 mg, og der bør udvises forsigtighed hvis dosis øges.

Rygere

Det er ikke nødvendigt rutinemæssigt at ændre dosis og dosisforløb 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 dosis. Yderligere injektioner, når det er indiceret, bør hos sådanne patienter foretages med forsigtighed.

(Se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen erfaring med børn. ZYPREXA pulver til injektionsvæske anbefales ikke til børn og unge på grund af mangel på data vedrørende sikkerhed og effekt.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er ikke påvist nogen effekt af intramuskulær olanzapin hos patienter med agitation eller adfærdsforstyrrelser, som skyldes andre forhold end schizofreni eller maniske episoder.

Ustabile medicinske tilstande

Intramuskulær olanzapin bør ikke administreres til patienter med ustabile medicinske tilstande, såsom akut myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, svær hypotension og/eller bradykardi, syg sinus syndrom eller efter en hjerteoperation. Hvis det ikke er muligt at afgøre patientens medicinske historie med hensyn til disse ustabile medicinske tilstande, må fordele og risici ved intramuskulær olanzapin overvejes i forhold til alternative behandlinger.

Samtidig anvendelse af benzodiazepiner og andre lægemidler

Særlig forsigtighed er påkrævet hos de patienter, som har været i behandling med andre lægemidler med tilsvarende hæmodynamiske egenskaber som intramuskulær olanzapin, inklusive andre antipsykotika (orale og/eller intramuskulære) og benzodiazepiner (se pkt. 4.5). En tidsmæssig sammenhæng mellem behandling med intramuskulær olanzapin og hypotension, bradykardi, respiratorisk depression og død er meget sjældent (<0,01%) rapporteret, især hos de patienter, som har været i behandling med benzodiazepiner og/eller andre antipsykotika (se pkt. 4.8).

Samtidig injektion af intramuskulær olanzapin og parenteralt benzodiazepin kan ikke anbefales på grund af risikoen for udtalt sedation, kardiorespiratorisk depression og i meget sjældne tilfælde død (se pkt. 4.5 og 6.2). Hvis det vurderes, at patienten har behov for parenteral behandling med benzodiazepin, bør dette tidligst gives en time efter administrationen af intramuskulær olanzapin. Hvis

patienten har fået parenteralt benzodiazepin, bør det først overvejes at administrere intramuskulær olanzapin efter en omhyggelig vurdering af den kliniske status, og patienten bør monitoreres tæt for udtalt sedation og kardiorespiratorisk depression.

Hypotension

Det er meget vigtigt, at patienter, som får intramuskulær olanzapin, observeres nøje for hypotension, inklusiv postural hypotension, bradykardi og/eller hypoventilation, specielt i de første 4 timer efter injektionen, og at den tætte observation fortsættes efter denne periode, hvis det er klinisk indiceret. Blodtryk, puls, respirationsfrekvens og bevidsthedsniveau bør observeres jævnligt, og der bør om nødvendigt gives støttende behandling. Hvis patienterne er svimle eller døsiges efter injektionen, bør de forblive liggende, indtil en undersøgelse viser, at de ikke har hypotension inklusiv postural hypotension, bradykardi og/eller hypoventilation.

Sikkerheden og effekten af intramuskulær olanzapin er ikke vurderet hos patienter med alkohol- eller medicinforgiftning (enten ordineret eller ulovlig medicin) (se pkt. 4.5).

Demensrelaterede psykoser og/eller adfærdsforstyrrelser

Olanzapin bør ikke anvendes hos patienter med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse på grund af øget mortalitet og risiko for cerebrovaskulære hændelser. I placebo-kontrollerede kliniske forsøg (af 6-12 ugers varighed) med ældre patienter (gennemsnitlig alder, 78 år) med demens-relateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse var der en dobbelt så høj forekomst af dødsfald hos de olanzapin-behandlede patienter i forhold til de placebo-behandlede patienter (henholdsvis 3,5% og 1,5%). Den højere forekomst af dødsfald var ikke relateret til olanzapin-dosis (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 olanzapinbehandlede 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 olanzapin-behandling. 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 Bivirkninger), 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 antipsykotisk behandling. 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 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, inklusiv 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA, 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 forsøg med oral olanzapin en lav forekomst af dertil relaterede hændelser. Da klinisk erfaring med olanzapin hos 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, ALAT og 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. Hvis hepatitis (inklusive hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) er diagnosticeret bør olanzapin seponeres.

Neutropeni

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofilital 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

Ved pludselig seponering af olanzapin er akutte symptomer, såsom svedtendens, søvnløshed, tremor, angstanfald, kvalme og opkastning, sjældent rapporteret ($\geq 0,01$ % og $< 0,1$ %).

QT-forlængelse

I kliniske forsøg med oral administration 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. Olanzapin blev i kliniske forsøg med ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning, ikke forbundet med en vedvarende forlængelse af absolutte QT-intervaller eller af QTc-intervaller. Der skal dog udvises forsigtighed, når olanzapin ordineres sammen med lægemidler, der vides at øge QTc-intervallet, specielt hos ældre

personer, patienter med medfødt langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Tromboemboli

Venetrombose 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.

Generel CNS aktivitet

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

Krampeanfald

Olanzapin bør anvendes med forsigtighed hos 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, hvor olanzapin blev administreret oralt, 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 forsøg med oral 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.

Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Intramuskulær olanzapin er ikke undersøgt hos patienter som er påvirket af alkohol eller medicin (se pkt. 4.4).

Der bør udvises forsigtighed ved patienter, som indtager alkohol eller får lægemidler, der kan inducere hypotension, bradykardi, respiratorisk- eller CNS-depression (se pkt. 4.4).

Mulighed for interaktion efter intramuskulær injektion

I et enkeltdosis intramuskulær studie af olanzapin 5 mg, administreret 1 time før intramuskulær lorazepam 2 mg (metaboliseret ved glukuronidering), var farmakokinetikken af begge præparater uændret. Kombinationen øgede imidlertid den døsigthed, som ses med hvert præparat alene. Samtidig injektion af olanzapin og parenteralt benzodiazepin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4 og 6.2).

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 (se pkt. 6.2).

Olanzapin inhiberer ikke de vigtigste CYP 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 valproat-dosis er nødvendig, når olanzapin gives sammen med valproat.

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.

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

Amning

I et studie af raske, ammende kvinder blev olanzapin udskilt i mælken. Den gennemsnitlige dosis, som barnet blev udsat for (mg/kg), blev ved *steady state* bestemt til at være 1,8% af moderens olanzapin-dosis (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 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Døsigthed er en almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) bivirkning, som i kliniske forsøg blev forbundet med brug af intramuskulær olanzapin.

I post-marketing forsøg er en tidsmæssig sammenhæng mellem behandling med intramuskulær olanzapin og tilfælde af hypotension, bradykardi, respiratorisk depression og død meget sjældent rapporteret, som oftest hos patienter, som samtidig fik benzodiazepiner og/eller andre antipsykotika, eller som fik mere end den anbefalede daglige dosis af olanzapin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Følgende tabel er baseret på de bivirkninger og laboratorieundersøgelser som sås i kliniske forsøg med ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning fremfor oral ZYPREXA.

Hjerte <i>Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):</i> Bradykardi med eller uden hypotension eller synkope, takykardi <i>Ikke almindelige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$):</i> Sinusarrest
Vaskulære sygdomme <i>Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):</i> Postural hypotension, hypotension.
Luftveje, thorax og mediastinum <i>Ikke almindelige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$):</i> Hypoventilation.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):</i> Gener ved injektionsstedet.

Nedenfor nævnte bivirkninger er observeret efter administration af olanzapin, enten oralt eller som intramuskulær depotinjektion, men kan også tænkes at forekomme efter administration af ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning.

Voksne

De hyppigst rapporterede (set hos ≥ 1 % af patienter) bivirkninger, som blev set i forbindelse med anvendelse af olanzapin i kliniske forsøg, var døsighed 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				
Døsighed	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 ^{11,13} Restless legs-syndrom ¹¹	Malignt neuroleptika-syndrom (se pkt. 4.4) ¹² Abstinens-symptomer ^{7,12}	
Hjerte				
		Bradykardi QT _c -forlængelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/ventrike l-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		Lægemiddel-fremkaldt udslæt 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 plasmapolaktin-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 (total-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 Integreerede Olanzapindatabase.

¹³ Bivirkninger anført og observeret efter administration af oral og langtidsvirkende intramuskulær olanzapin, som også kan forekomme efter administration af hurtigtvirkende intramuskulær olanzapin.

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 middel blodglucose efter ca. 6 måneder.

Yderligere oplysninger om særlige populationer

I kliniske forsøg hos ældre patienter med demens blev olanzapinbehandling forbundet med en højere forekomst af dødsfald og cerebrovaskulære hændelser i forhold til placebo (se pkt. 4.4). Abnorm gang og fald var meget almindelige bivirkninger, som var forbundet med anvendelse af olanzapin hos denne patientgruppe. Pneumoni, øget legemstemperatur, letargi, erytem, visuelle hallucinationer og urininkontinens blev almindeligt observeret.

I kliniske forsøg hos patienter med lægemiddelinduceret (dopaminagonist) psykose i relation til Parkinsons sygdom blev forværring af Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindeligt rapporteret og hyppigere end for 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 (≥ 10 %) af tremor, mundtørhed, øget appetit og vægtøgning. Taleforstyrrelser blev også almindeligt rapporteret. Under behandling med olanzapin i kombination med lithium eller valproat forekom stigning på ≥ 7 % af *baseline* legemsvægt hos 17,4 % af patienterne i akut behandling (op til 6 uger). Langvarig behandling med olanzapin (op til 12 måneder) forebyggende mod tilbagefald hos patienter med bipolær lidelse var forbundet med en stigning på ≥ 7 % af *baseline* legemsvægt hos 39,9 % af patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede 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 følger 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.

Symptomatisk behandling og overvågning af de vitale organers funktion bør indledes afhængig af den kliniske tilstand, inklusiv behandling af hypotension og kredsløbssvigt samt understøttelse 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, 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 undersøgelser udviste olanzapin affinitet ($K_i < 100$ nM) til serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerge muskarine receptorer M₁-M₅, α_1 -adrenerge og histamin H₁-receptorer. Dyreadfærdsstudier af olanzapin indikerede 5-HT, dopamin og kolinerg antagonisme i overensstemmelse med receptorbindingsprofilen. Olanzapin udviste større affinitet til serotonin 5-HT₂- end til dopamin D₂-receptorer i *in vitro* studier og større 5-HT₂- end D₂-aktivitet i *in vivo* modeller. Elektrofysiologiske undersøgelser 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 en enkeltdosis (10 mg) Positron Emissions Tomografi (PET) undersøgelse hos raske forsøgspersoner bandt olanzapin til flere 5-HT_{2A}- end til dopamin D₂-receptorer. Desuden afslørede en *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) undersøgelse af skizofrene patienter, at olanzapin-responderende patienter havde en lavere striatal D₂-binding end visse andre antipsykotika- og risperidon-responderende patienter, hvorimod det var sammenligneligt med clozapin-responderende patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

I to ud af to placebo- og to ud af tre komparatorkontrollerede forsøg af mere end 2.900 skizofrene patienter med både positive og negative symptomer, hvor olanzapin blev administreret oralt, blev olanzapin forbundet med statistisk signifikante større forbedringer af negative såvel som af positive symptomer.

Der er foretaget et multinationalt, dobbeltblindt kontrolleret studie af skizofreni, skizoaffektive og beslægtede lidelser. Studiet omfattede 1.481 patienter med varierende grad af hertil forbundne depressive symptomer (middelværdi før behandling lig 16,6 ved Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Studiet 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, administreret oralt, overlegen effekt i reduktion af maniske symptomer over 3 uger i forhold til placebo og valproat. Oral 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 et studie af patienter i behandling med lithium eller valproat i minimum 2 uger medførte samtidig behandling med oral

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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

I et farmakokinetisk studie med raske frivillige medførte en dosis på 5 mg ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning en maksimal plasmakoncentration (C_{max}), der var ca. 5 gange højere end den, som sås efter den samme dosis olanzapin administreret oralt. C_{max} opnås tidligere efter intramuskulær administration i forhold til oral administration (15 til 45 minutter versus 5 til 8 timer). Som for oral administration er C_{max} og arealet under kurven efter intramuskulær administration direkte proportional med den administrerede dosis. For samme dosis olanzapin, administreret intramuskulært og oralt, er arealet under kurven, halveringstiden, clearance og fordelingsvoluminet ens. Den metaboliske profil efter intramuskulær og oral anvendelse er omtrent ens.

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

Yderligere farmakokinetiske oplysninger efter oral administration af olanzapin er beskrevet nedenfor.

Distribution

Olanzapins plasmaproteinbinding var ca. 93 % over koncentrationsintervallet fra ca. 7 til ca. 1000 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 oral administration ses 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, som fik oral olanzapin, 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 er indenfor variationen hos ikke-ældre. Hos 44 patienter > 65 år med skizofreni gav dosering med 5 til 20 mg/dag ingen udsving i bivirkningsprofilen.

Hos kvindelige versus mandlige forsøgspersoner, som fik oral olanzapin, var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid noget 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, som fik oral olanzapin, 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 ca. 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

Olanzapins plasmaclearance er lavere hos ældre versus yngre forsøgspersoner, kvinder versus mænd og ikkerygere versus rygere. Betydningen af forskellene i olanzapin 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 forsøgspersoner fandtes ingen forskelle i de farmakokinetiske parametre i de tre populationsgrupper.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akut (enkeltdosis) toksicitet

Den observerede orale toksicitet hos gnave er karakteristisk for potente antipsykotiske lægemiddelstoffer: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, spytksekretion og hæmmet vægtøgning. De mediane letal-doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunde tolererede orale 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 orale enkeltdoser 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 en 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 mutagent eller clastogent i en række standardtests, der omfattede bakterielle mutationstests og *in vitro* og *in vivo* tests med oral administration hos pattedyr.

Karcinogenicitet

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Vinsyre, E334
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Olanzapin til injektion bør ikke blandes med diazepam injektion i en sprøjte, da der forekommer bundfældning, når disse præparater blandes.

Lorazepam injektion bør ikke rekonstitueres med olanzapin til injektion, da denne kombination medfører en forsinket rekonstitutionstid.

Olanzapin til injektion bør ikke blandes med haloperidol injektion i en sprøjte, da den resulterende lave pH nedbryder olanzapin over tid.

6.3 Opbevaringstid

Pulver: 3 år.
Opløsning (efter rekonstitution): 1 time. Må ikke fryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Opbevaringsbetingelser for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af type I glas med 5 ml. En pakning indeholder 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ZYPREXA må kun rekonstitueres med vand til injektionsvæsker under anvendelse af standard aseptisk teknik til rekonstitution af parenterale præparater. Ingen andre opløsninger må anvendes til rekonstitution (se pkt. 6.2).

1. Træk 2,1 ml vand til injektionsvæsker op i en steril éngangssprøjte. Injicer i et hætteglas med ZYPREXA.
2. Drej hætteglasset, indtil indholdet er fuldstændigt opløst, så der fremkommer en gul opløsning. Hætteglasset indeholder 11,0 mg olanzapin i form af en opløsning på 5 mg/ml (1 mg tilbageholdes i hætteglas og sprøjte, hvorved 10 mg olanzapin kan afgives).
3. Den følgende tabel viser injektionsvolumina ved indgift af forskellige doser olanzapin:

Dosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Administrer opløsningen intramuskulært. Må ikke administreres intravenøst eller subkutant.
5. Kasser éngangsprøjten og ubrugt opløsning i overensstemmelse med passende kliniske procedurer.
6. Anvend opløsningen omgående indenfor 1 time efter rekonstitution.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for faste partikler før administration.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/016 – ZYPREXA – pulver til injektionsvæske, opløsning. 1 hætteglas

EU/1/96/022/017 – ZYPREXA – pulver til injektionsvæske, opløsning. 10 hætteglas

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 27. september 1996

Dato for seneste fornyelse: 12. september 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <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 fremstillerne ansvarlig for batchfrigivelse

Overtrukne tabletter

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Tyskland.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Tyskland.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

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 MED OVERTRUKNE TABLETTER I BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 2,5 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver overtrukken tablet indeholder 2,5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 overtrukne tabletter
35 overtrukne tabletter
56 overtrukne tabletter
70 overtrukne tabletter
98 overtrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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 i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/002 28 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/023 35 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/019 56 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/029 70 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/035 98 overtrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ZYPREXA 2,5 mg

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 BLISTER ELLER STRIP
--

ZYPREXA 2,5 mg OVERTRUKNE TABLETTER: BLISTERFOLIE
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 2,5 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

CHEPLAPHARM

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED OVERTRUKNE TABLETTER I BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 5 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver overtrukken tablet indeholder 5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 overtrukne tabletter
35 overtrukne tabletter
56 overtrukne tabletter
70 overtrukne tabletter
98 overtrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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 i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/004 28 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/024 35 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/020 56 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/030 70 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/036 98 overtrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ZYPREXA 5 mg

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 BLISTER ELLER STRIP**ZYPREXA 5 mg OVERTRUKNE TABLETTER: BLISTERFOLIE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 5 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED OVERTRUKNE TABLETTER I BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 7,5 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver overtrukken tablet indeholder 7,5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 overtrukne tabletter
35 overtrukne tabletter
56 overtrukne tabletter
70 overtrukne tabletter
98 overtrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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 i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/011 28 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/025 35 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/006 56 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/031 70 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/037 98 overtrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ZYPREXA 7,5 mg

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 BLISTER ELLER STRIP**ZYPREXA 7,5 mg OVERTRUKNE TABLETTER: BLISTERFOLIE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 7,5 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED OVERTRUKNE TABLETTER I BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 10 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver overtrukken tablet indeholder 10 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 overtrukne tabletter
35 overtrukne tabletter
56 overtrukne tabletter
70 overtrukne tabletter
98 overtrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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 i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/009 28 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/026 35 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/010 56 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/032 70 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/038 98 overtrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ZYPREXA 10 mg

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 BLISTER ELLER STRIP**ZYPREXA 10 mg OVERTRUKNE TABLETTER: BLISTERFOLIE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 10 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED OVERTRUKNE TABLETTER I BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 15 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver overtrukken tablet indeholder 15 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 overtrukne tabletter
35 overtrukne tabletter
56 overtrukne tabletter
70 overtrukne tabletter
98 overtrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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 i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/012 28 overtrukne tabletter
EU/1/96/022/027 35 overtrukne tabletter
EU/1/96/022/021 56 overtrukne tabletter
EU/1/96/022/033 70 overtrukne tabletter
EU/1/96/022/039 98 overtrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ZYPREXA 15 mg

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 BLISTER ELLER STRIP**ZYPREXA 15 mg OVERTRUKNE TABLETTER: BLISTERFOLIE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 15 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED OVERTRUKNE TABLETTER I BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 20 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver overtrukken tablet indeholder 20 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 overtrukne tabletter
35 overtrukne tabletter
56 overtrukne tabletter
70 overtrukne tabletter
98 overtrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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 i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/014 28 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/028 35 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/022 56 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/034 70 overtrukne tabletter

EU/1/96/022/040 98 overtrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ZYPREXA 20 mg

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 BLISTER ELLER STRIP
--

ZYPREXA 20 mg OVERTRUKNE TABLETTER: BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 20 mg overtrukne tabletter
olanzapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

CHEPLAPHARM

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

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

ZYPREXA 10 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
olanzapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 10 mg olanzapin. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 5 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat, vinsyre, saltsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning. 1 hætteglas.
Pulver til injektionsvæske, opløsning. 10 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse. Hætteglas til éngangsbrug. Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP
Opløsningen anvendes inden 1 time.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF

Sprøjte og ubrugt opløsning kasseres på passende vis.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/016 Pulver til injektionsvæske, opløsning 1 hætteglas
EU/1/96/022/017 Pulver til injektionsvæske, opløsning 10 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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 SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS MED 10 mg PULVER****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZYPREXA 10 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
olanzapin
i.m. anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP
Opløsningen anvendes inden 1 time.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg olanzapin pr. hætteglas

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ZYPREXA 2,5 mg overtrukne tabletter

ZYPREXA 5 mg overtrukne tabletter

ZYPREXA 7,5 mg overtrukne tabletter

ZYPREXA 10 mg overtrukne tabletter

ZYPREXA 15 mg overtrukne tabletter

ZYPREXA 20 mg overtrukne 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 du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

ZYPREXA indeholder det aktive stof olanzapin. ZYPREXA 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA

Tag ikke ZYPREXA

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for olanzapin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 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 ZYPREXA.

- ZYPREXA 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 ZYPREXA, skal du fortælle det til lægen.

- Yderst sjældent forårsager denne slags medicin en kombination af feber, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, muskelstivhed og døsighed/søvnighed. Hvis dette forekommer, skal du omgående kontakte din læge.
- Vægtøgning er set hos patienter, som tager ZYPREXA. Du og din læge bør jævnligt kontrollere din vægt. Henvielse 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 ZYPREXA. Inden du påbegynder behandling med ZYPREXA 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 eller forbigående symptomer på slagtilfælde.

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

Børn og unge

ZYPREXA er ikke beregnet til patienter under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med ZYPREXA

Tag kun anden medicin sammen med ZYPREXA, hvis din læge siger, at du må. Du kan komme til at føle dig døsigt, hvis ZYPREXA 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 ZYPREXA-dosis

Brug af ZYPREXA sammen med alkohol

Drik ikke nogen form for alkohol, når du får ZYPREXA, da det sammen med alkohol kan gøre dig døsigt.

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 ZYPREXA 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 ZYPREXA. Hvis dette opstår, må du ikke føre bil eller betjene værktøj eller maskiner. Fortæl det til din læge.

ZYPREXA indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage ZYPREXA

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

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

Du bør tage ZYPREXA 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. ZYPREXA overtrukne tabletter er til at synke. Du bør synke ZYPREXA tabletterne hele med vand.

Hvis du har taget for meget ZYPREXA

Patienter, som har taget mere ZYPREXA 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 ZYPREXA

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 ZYPREXA

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

Hvis du pludseligt holder op med at tage ZYPREXA, 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.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter) omfatter ændringer i mængden af visse blodceller, cirkulerende fedtstoffer i blodet samt forbigående forhøjede leverenzymmer tidligt 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 hænder, ankler eller fødder; feber; ledsmerter og seksuelle problemer såsom nedsat sexlyst (libido) hos mænd og kvinder eller rejsningsbesvær hos mænd

Ikke almindelige 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 muskelkramper (herunder øjenbevægelser); *restless legs*-syndrom (stærk uro i underbenene); 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 omfatter alvorlige allergiske reaktioner såsom lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS viser sig først ved influenza-lignende symptomer og udslæt i ansigtet, og derefter ved udbredt udslæt, høj feber, hævede lymfekirtler, forhøjede leverenzymmer målt ved blodprøver, samt en stigning i antallet af en bestemt type blodceller (eosinofili).

Ældre patienter med demens kan under behandling med ZYPREXA 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 ZYPREXA forværre symptomerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du 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 Lægemiddelstyrelsen 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 efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

ZYPREXA bør opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Eventuel ubrugt medicin skal afleveres på apoteket.

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

ZYPREXA indeholder:

- Aktivt stof: Olanzapin. Hver ZYPREXA tablet indeholder enten 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg eller 20 mg af det aktive stof. Den præcise mængde kan ses på din pakning med ZYPREXA-tabletter.
- Øvrige indholdstoffer:
(tabletkernen) Lactosemonohydrat, hydroxypropylcellulose, crospovidone, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat og
(tabletovertrækket) hypromellose, titandioxid (E171), carnaubavoks.
- Derudover indeholder de forskellige ZYPREXA tabletstyrker også følgende indholdsstoffer:

TABLETSTYRKE

ØVRIGE INDHOLDSTOFFER

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg og 10 mg
tabletter

(tabletovertræk) shellac, macrogol,
propylenglycol, polysorbat 80, indigotin I
(E132), vandfri ethanol, isopropylalkohol,
butylalkohol og ammoniakopløsning.

ZYPREXA 15 mg tabletter

(tabletovertræk) triacetin og indigotin I (E132).

ZYPREXA 20 mg tabletter

(tabletovertræk) macrogol og syntetisk rød
jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

ZYPREXA 2,5 mg overtrukne tabletter er hvide og mærket med "LILLY" samt talkoden "4112".

ZYPREXA 5 mg overtrukne tabletter er hvide og mærket med "LILLY" samt talkoden "4115".

ZYPREXA 7,5 mg overtrukne tabletter er hvide og mærket med "LILLY" samt talkoden "4116".

ZYPREXA 10 mg overtrukne tabletter er hvide og mærket med "LILLY" samt talkoden "4117".

ZYPREXA 15 mg overtrukne tabletter er blå.

ZYPREXA 20 mg overtrukne tabletter er lyserøde.

ZYPREXA fås i pakninger med 28, 35, 56, 70 eller 98 tabletter. Ikke alle pakninger er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

Fremstiller:

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Tyskland.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til brugeren

ZYPREXA 10 mg pulver til injektionsvæske, opløsning olanzapin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge 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.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får ZYPREXA
3. Sådan skal du bruge ZYPREXA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ZYPREXA indeholder det aktive stof olanzapin. ZYPREXA injektion tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antipsykotika. De bruges til at behandle symptomer som uro, ophidselse og uhensigtsmæssig opførsel, som kan forekomme ved følgende lidelser:

- Skizofreni, en lidelse med symptomer såsom at man hører, ser og mærker ting, som ikke eksisterer, mistro, ualmindelig mistænksomhed og indesluttethed. Mennesker med denne lidelse kan også føle sig deprimerede, angstede eller anspændte.
- Mani, en tilstand med symptomer som begejstring og eufori.

ZYPREXA injektion gives, når der er behov for hurtig kontrol over ophidselse og uhensigtsmæssig opførsel og når behandling med ZYPREXA tabletter ikke er hensigtsmæssig. Din læge vil ændre din behandling til ZYPREXA tabletter så hurtigt som muligt.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ZYPREXA

Brug ikke ZYPREXA

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen eller sygeplejersken, før du får ZYPREXA injektion

- Fortæl din læge eller sygeplejerske hvis du føler dig svimmel eller besvimer efter injektionen. Du vil sandsynligvis være nødt til at ligge ned, indtil du føler dig bedre tilpas. Lægen eller sygeplejersken vil måske også måle dit blodtryk og din puls.
- ZYPREXA anbefales ikke til ældre patienter med demens (konfusion og hukommelsestab), da det kan have alvorlige bivirkninger.
- Medicin af denne type kan medføre usædvanlige bevægelser af især ansigt eller tunge. Hvis dette forekommer under behandling med ZYPREXA, skal du kontakte din læge.

- Yderst sjældent medfører medicin af denne type en kombination af feber, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, muskelstivhed og døsigheid/søvnighed. Hvis dette forekommer, skal du omgående kontakte din læge. Du vil ikke få flere injektioner.
- Vægtøgning er set hos patienter, som tager ZYPREXA. Du og din læge bør jævnligt kontrollere din vægt. Henvielse 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 ZYPREXA. Inden du påbegynder behandling med ZYPREXA 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 følgende sygdomme, skal du informere din læge herom hurtigst muligt:

- Slagtilfælde eller forbigående symptomer på slagtilfælde
- Parkinsons sygdom
- Problemer med prostata (blærehalskirtlen)
- Tarmslyng (paralytisk ileus)
- Lever- eller nyresygdom
- Blodsygdomme
- Hvis du har haft et hjertetilfælde for nylig, eller har en hjertesygdom herunder syg sinus syndrom, periodiske hjertekramper, eller hvis du har for lavt blodtryk.
- 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

ZYPREXA er ikke beregnet til patienter under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med ZYPREXA

Kombination af ZYPREXA og følgende medicin kan medføre, at du føler dig døsig: Medicin, der anvendes til behandling af angst eller søvnløshed (beroligende medicin, herunder benzodiazepiner) og medicin mod depression. Anvend kun andre former for medicin sammen med ZYPREXA efter samråd med din læge.

Hvis du får en ZYPREXA-injektion, er det ikke tilrådeligt samtidigt at få en benzodiazepin-injektion, da dette kan medføre en voldsom søvnighed og kan påvirke din hjerterefrekvens og vejrtrækning alvorligt. I meget sjældne tilfælde kan det medføre døden. Hvis din læge er nødsaget til at give dig en benzodiazepin-injektion, skal det ske mindst 1 time efter ZYPREXA-injektionen og du skal overvåges nøje efter injektionen af benzodiazepin.

Fortæl altid lægen, 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 specielt vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du tager medicin for Parkinsons sygdom.

Brug af ZYPREXA sammen med alkohol

Drik ikke nogen form for alkohol, når du får ZYPREXA, 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 får dette lægemiddel.

Du bør ikke få denne medicin, mens du ammer, da små mængder ZYPREXA 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

Du kan risikere at føle dig døsigt, når du anvender ZYPREXA. Hvis det sker, må du ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner. Informer din læge herom.

ZYPREXA indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

ZYPREXA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge ZYPREXA

Information om rekonstitution og administration er anført i et aftageligt afsnit sidst i denne indlægsseddel.

Din læge vil bestemme, hvor meget ZYPREXA du har behov for, og i hvor lang tid du skal anvende det. Dosis er normalt 10 mg i den første injektion, men det kan være mindre. Du kan få op til 20 mg i løbet af 24 timer. Dosis for ældre patienter over 65 år er 2,5 mg eller 5 mg.

ZYPREXA fås som et pulver. Din læge eller sygeplejerske vil lave det om til en opløsning. ZYPREXA injektionsvæske er beregnet til intramuskulær brug. Det betyder, at den korrekte mængde opløsning vil blive injiceret i en muskel.

Hvis du får for meget ZYPREXA

Patienter, som har fået mere ZYPREXA end de skulle, har oplevet følgende symptomer: Hurtig hjerterytme, ophidselse/aggression, problemer med at tale, usædvanlige bevægelser (især af ansigt eller tunge) eller nedsat bevidsthedsniveau (døsighed). Andre symptomer kan være: Akut forvirring, krampeanfald (epilepsi), koma, en kombination af feber, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, muskelstivhed og døsighed/søvnighed, langsommere vejrtrækning, aspiration, højt eller lavt blodtryk, unormal hjerterytme. Fortæl din læge eller sygeplejerske om din bekymring.

Der er kun behov for nogle få doser af ZYPREXA injektionsvæske. Din læge vil bestemme, hvornår du har brug for en dosis af ZYPREXA injektionsvæske.

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 brystsmarter 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).

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter) ved ZYPREXA injektion omfatter langsom eller hurtig hjerterefrekvens; søvnighed; lavt blodtryk; ubehag på injektionsstedet.

Nogle patienter kan føle svimmelhed eller svaghed (med langsom hjerterefrekvens) efter injektion, særlig når man 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 eller en sygeplejerske hurtigst muligt.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter) omfatter langsomt åndedræt og unormal hjerterytme, som kan blive alvorlig.

Desuden er følgende bivirkninger set efter, at patienter har taget ZYPREXA i tabletform.

Andre meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter) omfatter vægtstigning samt forhøjede niveauer af prolaktin i blodet. I begyndelsen af behandlingen kan nogle patienter føle svimmelhed eller svaghed (med langsom puls), særlig 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.

Andre almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter) omfatter ændringer i mængden af visse blodceller, cirkulerende fedtstoffer i blodet samt forbigående forhøjede leverenzymmer tidligt 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 hænder, ankler eller fødder; feber; ledsmerter og seksuelle problemer såsom nedsat sexlyst (libido) hos mænd og kvinder eller rejsningsbesvær hos mænd.

Andre ikke almindelige 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 muskelkramper (inklusive øjenbevægelser); *restless legs*-syndrom (stærk uro i underbenene); problemer med at tale; stammen; langsom hjerterefrekvens (puls); følsomhed overfor 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 1000 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 omfatter alvorlige allergiske reaktioner såsom lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS viser sig først ved influenza-lignende symptomer og udslæt i ansigtet, og derefter ved udbredt udslæt, høj feber, hævede

lymfekirtler, forhøjede leverenzzymer målt ved blodprøver, samt en stigning i antallet af en bestemt type blodceller (eosinofili).

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 ZYPREXA forværre symptomerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du 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 Lægemiddelstyrelsen 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 efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter ZYPREXA pulver til injektionsvæske er lavet om til en opløsning, bør det anvendes indenfor en time. Opløsningen må ikke nedfryses.

Kassér ubrugt opløsning.

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

ZYPREXA pulver til injektionsvæske indeholder:

- Aktivt stof: Olanzapin. Hvert hætteglas indeholder 10 mg af det aktive stof.
- Øvrige indholdstoffer: Lactosemonohydrat, vinsyre, saltsyre og natriumhydroxid

Udseende og pakningsstørrelser

ZYPREXA er et gult pulver i et hætteglas. Et hætteglas med ZYPREXA kan give dig 10 mg olanzapin. Din læge eller sygeplejerske vil lave det om til en opløsning, som vil blive givet som en injektion.

ZYPREXA pulver til injektionsvæske findes i pakninger med 1 eller 10 hætteglas. Ikke alle pakninger er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

Fremstiller

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Tyskland.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Tyskland.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

(Perforering, så sundhedspersonale kan tage informationen af)

INSTRUKTION TIL SUNDHEDSPERSONALE

Rekonstitution og administration af ZYPREXA

ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning, må kun rekonstitueres med vand til injektionsvæsker.

ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning, må ikke blandes med andre kommercielt tilgængelige lægemidler i sprøjten på grund af uforlidelighed. Se eksempler nedenfor.

Olanzapin til injektion bør ikke blandes med haloperidol injektion i en sprøjte, da den resulterende lave pH nedbryder olanzapin over tid.

Olanzapin til injektion bør ikke blandes med benzodiazepiner i sprøjten eller gives samtidigt med benzodiazepiner.

Pulver til injektionsvæske, opløsning

ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning, rekonstitueres under anvendelse af standard aseptisk teknik til rekonstitution af parenterale præparater.

1. Træk 2,1 ml vand til injektionsvæsker op i en steril éngangssprøjte. Injicer i et hætteglas med ZYPREXA pulver til injektionsvæske, opløsning.
2. Drej hætteglasset, indtil indholdet er fuldstændigt opløst, så der fremkommer en gul opløsning. Hætteglasset indeholder 11,0 mg olanzapin i form af en opløsning på 5 mg/ml. Hvis 2,0 ml opløsning trækkes op i en sprøjte, tilbageholdes 1 mg olanzapin i hætteglas og sprøjte, hvorved 10 mg olanzapin kan afgives.
3. Den følgende tabel viser injektionsvolumina ved indgift af forskellige doser olanzapin:

Dosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Administrer opløsningen intramuskulært. Må ikke administreres intravenøst eller subkutan.
5. Kasser éngangssprøjten og ubrugt opløsning i overensstemmelse med passende kliniske procedurer.
6. Anvend opløsningen omgående indenfor 1 time efter rekonstitution. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for faste partikler før administration.