

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg munsönderfallande tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje munsönderfallande tablett innehåller 5 mg olanzapin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje munsönderfallande tablett innehåller 0,23 mg aspartam.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett.

Gul. Rund platt avrundad kant märkta med 'B' på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Olanzapin används för behandling av schizofreni.

Olanzapin är effektivt vid underhållsbehandling till patienter som visat initial klinisk respons.

Behandling av måttlig till svår manisk episod.

Profylaktisk behandling av återfall i bipolär sjukdom hos patienter som svarat på olanzapinbehandling vid manisk episod (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Schizofreni: Rekommenderad startdos är 10 mg en gång om dagen

Manisk episod: Startdosen är 15 mg som daglig engångsdos vid monoterapi eller 10 mg dagligen vid kombinationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Profylax av återfall i bipolär sjukdom: Rekommenderad startdos är 10 mg/dag. Patienter som fått olanzapin för behandling av manisk episod kan fortsätta med samma dos för den profylaktiska behandlingen. Om en ny manisk, blandad eller depressiv episod inträffar ska olanzapinbehandlingen fortsätta (med dosoptimering då så erfordras), med kompletterande behandling av förstämningssymtom, beroende på den kliniska situationen

Dosen kan därefter, vid behandling av schizofreni, manisk episod och profylax av återfall i bipolär sjukdom, anpassas individuellt inom dosområdet 5-20 mg dagligen beroende på patientens kliniska respons. Ökning till högre dos än rekommenderad startdos bör göras först efter en klinisk utvärdering och bör då ske med minst 24 timmars intervall. Olanzapin kan ges oberoende av måltider, eftersom absorptionen inte påverkas av föda. Gradvis nedtrappning av dosen bör övervägas då olanzapinbehandlingen avslutas.

Olanzapine Glenmark Europe munsönderfallande tabletter bör placeras i munnen, där den snabbt kommer att lösas upp i saliven så att den lätt kan sväljas. Alternativt kan den läggas i ett fullt glas vatten eller annan lämplig dryck (apelsinjuice, äppeljuice, mjölk eller kaffe) direkt innan administrering.

Pediatrisk population

Olanzapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt. I korttidsstudier på ungdomar har viktuppgång samt förändringar av lipid- och prolaktinnivåerna rapporterats i större omfattning än i studier på vuxna (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2)

Särskilda patientgrupper

Äldre

En lägre startdos (5 mg/dag) erfordras i allmänhet ej men bör övervägas för patienter över 65 år när kliniska faktorer motiverar detta (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

En lägre startdos (5 mg) ska övervägas för dessa patienter. Vid måttlig leverinsufficiens (cirros, Child-Pugh klass A eller B) ska startdosen vara 5 mg och dosökning endast ske med försiktighet.

Rökare

Startdos och dosintervall behöver normalt inte vara annorlunda för rökare än för icke-rökare. Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och om nödvändigt kan en ökning av olanzapindosen övervägas (se avsnitt 4.5).

Finns flera faktorer samtidigt som kan förlångsamma metabolismen (kvinnligt kön, äldre, icke-rökare) bör man överväga en reducerad startdos. Dosökning hos dessa patienter bör ske med försiktighet.

I fall där dosökning om 2,5 mg anses vara nödvändig, bör Olanzapine Glenmark tabletter användas.

(Se avsnitt 4.5 och 5.2.)

Pediatrisk population

Olanzapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av brist på data avseende säkerhet och effekt. I korttidsstudier på ungdomar har viktuppgång samt förändringar av lipid- och prolaktinnivåerna rapporterats i större omfattning än i studier på vuxna (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Patienter med känd risk för glaukom med trång kammarvinkel.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från flera dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska noggrant följas upp under denna period.

Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar

Olanzapin rekommenderas inte till patienter med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar på grund av ökad mortalitet och risk för cerebrovasculära biverkningar. Mortalitetsincidensen fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska studier (6-12 veckors behandlingstid) på äldre patienter (genomsnittsålder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Den högre mortalitetsincidensen var inte relaterad till olanzapindosen (genomsnittlig dagsdos 4,4 mg) eller behandlingstidens längd. Predisponerande riskfaktorer för ökad mortalitet innefattar ålder >65 år,

dysfagi, behandling med lugnande medel, malnutrition och dehydrering, pulmonella tillstånd (pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetens incidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobebehandlade oberoende av dessa riskfaktorer.

I dessa kliniska studier rapporterades cerebrovasculära biverkningar (t ex stroke, transitorisk ischemisk attack) vilka även inkluderade dödsfall. De cerebrovasculära biverkningarna var tre gånger vanligare hos olanzapinbehandlade patienter jämfört med placebobebehandlade (1,3 % respektive 0,4 %). Alla olanzapin- respektive placebobebehandlade patienter, som fick cerebrovasculära biverkningar, hade riskfaktorer för detta. Hög ålder (>75 år) och vaskulär demens/demens av blandad typ identifierades som riskfaktorer för cerebrovasculära biverkningar i samband med olanzapinbehandling. Behandlingseffekten av olanzapin fastställdes inte i dessa studier.

Parkinsons sjukdom

Olanzapin rekommenderas inte vid behandling av psykos inducerad av dopaminagonister hos patienter med Parkinsons sjukdom.

I kliniska studier har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo (se även avsnitt 4.8), och vid behandling av psykotiska symtom var olanzapin inte effektivare än placebo. I dessa studier krävdes att patienterna vid starten var stabila på den lägsta effektiva dosen av sitt läkemedel (dopaminagonist) mot Parkinsons sjukdom och att de skulle stå kvar på samma läkemedel och dosering mot denna sjukdom genom hela studien. Olanzapin gavs initialt i dosen 2,5 mg/dag och titrerades till maximalt 15 mg/dag baserat på studieläkarens bedömning.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett tillstånd som sammankopplas med antipsykotisk medicinering och som kan vara livshotande.

Sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med olanzapin.

Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm).

Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinasa, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njurinsufficiens.

Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller uppvisar hög feber av okänd orsak utan ytterligare kliniska manifestationer av NMS, ska all behandling med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, avbrytas.

Hyperglykemi och diabetes

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i enstaka fall med ketoacidosis eller koma, har rapporterats som en mindre vanlig biverkning och inkluderar några dödsfall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter årligen. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (som t ex polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och hos patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus, bör regelbunden glukoskontroll göras. Vikten bör kontrolleras regelbundet, t.ex. vid behandlingsstart, efter 4, 8 och 12 veckor och därefter kvartalsvis.

Lipidförändringar

Icke önskvärda lipidförändringar har observerats hos patienter i placebokontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Lipidförändringarna bör handhas på sätt som anses kliniskt lämpligt, särskilt hos patienter som lider av dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer att utveckla

störningar i lipidomsättningen. Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, bör lipidkontroll göras regelbundet enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter vart femte år.

Antikolinerg aktivitet

Olanzapin uppvisade *in vitro* antikolinerg aktivitet men i de kliniska försöken konstaterades endast en låg frekvens av sådana effekter. Eftersom klinisk erfarenhet är begränsad för patienter med samtidig annan sjukdom tillråds försiktighet vid förskrivning av olanzapin till patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus och liknande sjukdomar.

Leverfunktion

Övergående, asymtomatisk förhöjning av leveraminotransferaser, alanintransferas ALAT, aspartattransferas ASAT, är vanligt, särskilt i början av behandlingen, varför försiktighet och uppföljning tillråds vid behandling av patienter med förhöjda ALAT- och/eller ASAT-värden samt för patienter med tecken på försämrad leverfunktion, patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter som behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel.

I fall när hepatit (inkluderande hepatocellulär eller kolestatisk leverskada eller blandleverskada) diagnostiserats bör behandling med olanzapin avslutas.

Neutropeni

Försiktighet ska iaktas hos patienter med låga leukocyt- och/eller neutrofilvärden, hos patienter som får läkemedel som orsakar neutropeni, hos patienter som tidigare har haft läkemedelsinducerad benmärgssuppression/toxicitet eller benmärgssuppression förorsakad av samtidig sjukdom, strålterapi eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofil sjukdom eller myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som vanlig biverkan då olanzapin intagits samtidigt med valproat (se avsnitt 4.8).

Utsättande av behandlingen

I sällsynta fall ($\geq 0,01\%$ och $< 0,1\%$) har akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående eller kräkningar rapporterats vid abrupt utsättande av olanzapin.

QT-intervall

Kliniskt betydelsefull QTc-förlängning (Fridericia QT-korrigerad [QTcF] ≥ 500 millisekunder [msek] vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet hos patienter med utgångsvärde QTcF < 500 msek) har förekommit i mindre vanliga fall (0,1 % till 1 %) i kliniska studier hos patienter som behandlats med olanzapin men inga signifikanta skillnader i relaterade kardiella händelser jämfört med placebo observerades. Man bör dock vara försiktig då olanzapin förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QTc-tiden, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboemboli

Ventromboemboli, som tidsmässigt sammanföll med olanzapinbehandling, har rapporterats mindre vanligt ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$). Orsakssamband mellan förekomst av ventromboemboli och olanzapinbehandling har inte fastställts. Eftersom patienter med schizofreni dock ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för ventromboemboli, bör alla tänkbara riskfaktorer för ventromboemboli, t ex immobilisering, identifieras och preventiva åtgärder insättas.

Generell CNS-aktivitet

På grund av olanzapins primära CNS-effekt bör försiktighet iaktas då det kombineras med andra centralt verkande läkemedel och alkohol. Eftersom olanzapin *in vitro* uppvisar dopaminantagonistiska effekter kan det motverka effekten av direkta och indirekta dopaminagonister.

Kramper

Försiktighet bör iaktas då olanzapin ges till patienter med känd benägenhet för kramper, eller som utsätts för faktorer som kan sänka kramptröskeln. Kramper har rapporterats som en mindre vanlig biverkning i samband med olanzapinbehandling. I de flesta av dessa fall har en känd benägenhet för

kramper eller riskfaktorer för kramper rapporterats.

Tardiv dyskinesi

I jämförande kliniska studier, som pågick i upp till ett år, gav olanzapin upphov till statistiskt signifikant lägre incidens behandlingsrelaterad dyskinesi. Risken för tardiv dyskinesi ökar vid längre tids behandling. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska man överväga att reducera dosen eller utsätta olanzapin helt. Dessa symtom kan kortvarigt försämrats och även uppträda efter behandlingens slut.

Postural hypotoni

Postural hypotoni observerades i låg frekvens hos äldre patienter i de kliniska försöken. Det rekommenderas att blodtrycket mäts regelbundet hos patienter över 65 år.

Plötslig hjärtdöd

Efter godkännandet för försäljning, har det inkommit biverkningsrapporter om plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlas med olanzapin. I en retrospektiv observations kohort-studie, fann man att risken för förmodad plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlades med olanzapin var ungefär dubbelt så stor, som för patienter som inte behandlades med antipsykotiska läkemedel. I studien var risken för olanzapin jämförbar med risken för atypiska antipsykotiska läkemedel i en poolad analys.

Pediatrisk population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar. I studier på patienter i åldrarna 13-17 år har olika biverkningar iakttagits, inklusive viktuppgång, förändrade metaboliska parametrar och ökade prolaktinnivåer (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Fenylalanin

Olanzapine Glenmark Europe munsönderfallande tabletter innehåller aspartam, som är en fenylalaninkälla. Kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner som kan påverka olanzapin

Eftersom olanzapin metaboliseras av CYP1A2 kan substanser som specifikt inducerar eller hämmar detta isoenzym påverka farmakokinetiken av olanzapin.

Induktion av CYP1A2

Olanzapins metabolism kan induceras vid rökning och behandling med karbamazepin, vilket kan ge lägre olanzapinkoncentrationer.

Endast en liten till måttlig ökning av olanzapins clearance har observerats.

Den kliniska betydelsen är sannolikt begränsad, dock rekommenderas klinisk övervakning, och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om så erfordras (se avsnitt 4.2).

Hämning av CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2-hämmare, har visat sig hämma metabolismen av olanzapin signifikant.

C_{max} för olanzapin ökade med i genomsnitt 54 % hos kvinnliga icke-rökare och 77 % hos manliga rökare, som erhållit fluvoxamin. AUC för olanzapin ökade med i genomsnitt 52 % respektive 108 %.

En lägre startdos av olanzapin bör övervägas till patienter som använder fluvoxamin eller någon annan CYP1A2-hämmare, som t ex ciprofloxacin.

En sänkning av olanzapindosen bör övervägas om behandling med en CYP1A2-hämmare påbörjas.

Sänkt biotillgänglighet

Aktivt kol reducerar biotillgängligheten av oralt givet olanzapin med 50-60 % och därför bör detta tas minst 2 timmar före eller efter olanzapin.

Fluoxetin (en CYP2D6-hämmare), engångsdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påverkar inte farmakokinetiken av olanzapin signifikant.

Potentiell påverkan av olanzapin på andra läkemedel

Olanzapin kan motverka de direkta eller indirekta effekterna av dopaminagonister.

Olanzapin hämmar inte de viktigaste CYP450-isoenzymerna *in vitro* (t ex 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Inga särskilda interaktioner förväntas därför, vilket verifierats genom *in vivo*-studier. Ingen hämning av metabolismen av följande aktiva substanser kunde konstateras: tricykliska antidepressiva (representanter huvudsakligen för CYP2D6-steget), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 och 2C19).

Inga interaktioner uppkom då olanzapin gavs samtidigt med litium eller biperiden.

Vid behandlingskontroll av valproat tydde inte plasmanivåerna på att någon justering av valproatdosen fordras vid insättning av samtidig olanzapinterapi.

CNS-påverkan

Försiktighet ska iaktas hos patienter som förbrukar alkohol eller får läkemedel som kan ge CNS-depression.

Samtidig användning av olanzapin och läkemedel mot Parkinsons sjukdom på patienter med Parkinsons sjukdom och demens rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

QTc-intervall

Försiktighet bör iaktas om olanzapin ges samtidigt med läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska studier av gravida kvinnor saknas. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkaren om graviditet inträffar eller om graviditet planeras under behandling med olanzapin. Eftersom erfarenheten är begränsad ska olanzapin endast användas under graviditet då moderns behov nog vägs mot riskerna för fostret.

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolence, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant.

Amning

Utsöndring av olanzapin i modersmjölk har visats i en studie på ammande, friska kvinnor. Barnets exponering (mg/kg) vid steady state uppskattades till i genomsnitt 1,8 % av moderns olanzapindos (mg/kg). Amning under behandling med olanzapin tillråds ej.

Fertilitet

Påverkan på fertilitet är okänd (se avsnitt 5.3 för preklinisk information).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Eftersom olanzapin kan ge dåsighet och yrsel ska patienterna varnas för att handha maskiner inklusive framföra motorfordon.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Vuxna

De oftast rapporterade biverkningarna (sågs hos ≥ 1 % av patienterna) i samband med användning av olanzapin i kliniska studier var somnolens, viktuppgång, eosinofili, förhöjda nivåer av prolaktin, kolesterol, glukos och triglycerider (se avsnitt 4.4), glukosuri, ökad aptit, yrsel, akatisi, parkinsonism leukopeni, neutropeni (se avsnitt 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotoni, antikolinerga effekter, övergående asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (se avsnitt 4.4), utslag, asteni, trötthet feber, ledsmärta, förhöjt alkaliskt fosfat, hög gammaglutamyltransferasnivå, hög urinsyranivå, hög kreatinfosfokinasnivå och ödem.

Summering av biverkningar i tabellform

I nedanstående biverkningstabell upptas de biverkningar och laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och vid kliniska prövningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹	
Immunsystemet				
		Överkänslighet ¹¹		
Metabolism och nutrition				
Viktuppgång ¹	Förhöjd kolesterolnivå ^{2, 3} Förhöjd glukosnivå ⁴ Förhöjd triglyceridnivå ^{2, 5} Glykosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetessjukdomen, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Centrala och perifera nervsystemet				

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Somnolens	Yrsel Akatisi ⁶ Parkinsonism ⁶ Dyskinesi ⁶	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamning ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4) ¹² Utsättningssymtom ^{7, 12}	
Hjärtat				
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)	Ventrikulär takykardi/flimmer, plötsligt dödsfall (se avsnitt 4.4) ¹¹	
Blodkärl				
Ortostatisk hypotoni ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos) (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Magtarmkanalen				
	Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och muntorrhet	Utspänd buk ⁹ Hyper-salivering ¹¹	Pankreatit ¹¹	
Lever och gallvägar				
	Övergående, asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4)		Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) ¹¹	
Hud och subkutan vävnad				

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
	Utslag	Fotosensitivitetsreaktioner Alopeci		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolys ¹¹	
Njurar och urinvägar				
		Urininkontinens, Urinretention urinträngningar ¹¹		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				
				Neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
	Erektildysfunktion hos män Minskad libido hos båda könen	Amenorré Bröstförstoring Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/bröstförstoring hos män	Priapism ¹²	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	Asteni Trötthet Ödem Feber ¹⁰			
Undersökningar				
Förhöjd plasmapolaktinnivå ⁸	Förhöjt alkaliskt fosfat ¹⁰ Hög kreatinfosfokinas-nivå ¹¹ Hög gamma-glutamyltransferasnivå ¹⁰ Hög urinsyrainivå ¹⁰	Ökad total bilirubinnivå		

¹Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med Body Mass Index (BMI) vid studiens start. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med $\geq 7\%$ jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (22,2%), viktuppgång med $\geq 15\%$ var vanligt (4,2%) och $\geq 25\%$ var mindre vanligt (0,8%). Under långtidsbehandling (minst 48 veckor) var det mycket vanligt (64,4%, 31,7% respektive 12,3%) att patienterna fick en viktuppgång på $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ och $\geq 25\%$ jämfört med kroppsvikten vid studiens början.

² De största ökningarna i fastande lipidvärden (totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider) inträffade för patienter som inte visade några störningar i lipidsättningen vid studiens början.

³ Normala värden ($< 5,17$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 6,2$ mmol/l). Förändringar i totalkolesterolvärden vid fasta från gränsvärd ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) vid studiens

början till höga ($\geq 6,2$ mmol/l) var mycket vanligt.

⁴ Normala nivåer fasteglukos ($< 5,56$ mmol/l) vid studiens början ökade till höga (≥ 7 mmol/l). Förändringar i fasteglukos från gränsvärde ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) vid studiens början till höga (≥ 7 mmol/l) var mycket vanligt.

⁵ Normala värden ($< 1,69$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 2,26$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsvärde ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 2,26$ mmol/l) var mycket vanligt.

⁶ I kliniska prövningar var incidensen parkinsonism och dystoni hos olanzapinbehandlade patienter numeriskt högre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant jämfört med placebobehandlade patienter. Olanzapinbehandlade patienter hade lägre incidens parkinsonism, akatisi och dystoni i jämförelse med titrerade doser av haloperidol. Eftersom det saknas detaljerad information om tidigare individuella akuta och tardiva extrapyramidala rörelsestörningar, kan man för närvarande inte dra slutsatsen att olanzapin orsakar mindre tardiv dyskinesi och/eller andra tardiva extrapyramidala syndrom.

⁷ Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar har rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.

⁸ I kliniska prövningar som pågick upp till 12 veckor, överskred prolaktinkoncentrationerna i plasma den övre normalgränsen för ungefär 30% av de olanzapinbehandlade patienterna, som hade normala prolaktinvärden vid studiens början. För majoriteten av dessa patienter var förhöjningarna generellt låga, och kvarstod på en nivå under det dubbla värdet för den övre normalgränsen.

⁹ Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹⁰ Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹¹ Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

¹² Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd vid övre gränsen av 95% konfidensintervall med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

Långtidsbehandling (minst 48 veckor)

Andelen patienter som hade ogynnsamma, kliniskt signifikanta förändringar gällande viktuppgång, glukos, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycerider, ökade med tiden. Hos vuxna patienter som fick 9-12 månaders behandling, minskade ökningen av medelblodglukosvärdet efter ungefär 6 månader.

Ytterligare information om speciella patientgrupper

I kliniska studier på äldre patienter med demens, har olanzapinbehandling resulterat i en högre mortalitetsincidens och en högre frekvens av cerebrovaskulära biverkningar jämfört med placebo (se även avsnitt 4.4). Gångrubbningar och fall är mycket vanliga biverkningar vid användning av olanzapin till denna patientgrupp. Pneumoni, förhöjd kroppstemperatur, letargi, erytem, synhallucinationer och urininkontinens rapporterades som vanliga biverkningar.

I kliniska studier på patienter med läkemedelsinducerad (dopaminagonist) psykos i samband med Parkinsons sjukdom har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo.

I en klinisk studie av patienter med bipolär mani gav kombinationsbehandling med valproat och olanzapin upphov till neutropeni med en frekvens av 4,1 %; en möjlig bidragande faktor kan vara höga plasmanivåer av valproat. Olanzapin som administrerats tillsammans med litium eller valproat

gav ökad frekvens ($\geq 10\%$) av tremor, muntorrhet, ökad aptit och viktökning. Talsvårigheter rapporterades också som vanliga. Vid kombinationsbehandling av olanzapin och litium eller divalproex förekom en ökning i kroppsvikt om $\geq 7\%$ hos 17,4 % av patienterna under den akuta behandlingen (upp till 6 veckor), jämfört med kroppsvikten före studiens början. Långtidsbehandling (upp till 12 månader) med olanzapin vid profylax av återfall i bipolär sjukdom gav en ökning i kroppsvikt om $\geq 7\%$ hos 39,9 % av patienterna, jämfört med kroppsvikten före studiens början.

Pediatrik population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar under 18 år. Även om inga jämförande kliniska studier mellan ungdomar och vuxna har utförts jämfördes data från studier på ungdomar med data från studier på vuxna.

I följande tabell upptas de biverkningar som rapporterats i högre frekvens hos ungdomar (i åldrarna 13-17 år) än hos vuxna eller biverkningar som endast identifierats vid kliniska korttidsstudier på ungdomar.

Kliniskt signifikant viktuppgång ($\geq 7\%$) tycks uppträda oftare hos den unga patientgruppen, jämfört med vuxna med jämförbar exponering. Omfattningen av viktuppgången och andelen ungdomar som hade kliniskt signifikant viktuppgång var större hos de som fick långtidsbehandling (minst 24 veckor) jämfört med de som fick korttidsbehandling.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ($\geq 10\%$), vanlig ($\geq 1\%$ till, $< 10\%$).

Metabolism och nutrition Mycket vanlig: viktuppgång ¹³ , förhöjd triglyceridnivå ¹⁴ , ökad aptit. Vanlig: förhöjd kolesterolnivå ¹⁵
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanlig: sederig (inklusive hypersomni, letargi, somnolens).
Magtarmkanalen Vanlig: muntorrhet.
Lever och gallvägar Mycket vanlig: förhöjda nivåer av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT, se avsnitt 4.4).
Undersökningar Mycket vanlig: minskat totalbilirubin, ökat GGT, förhöjd plasmapolaktinnivå ¹⁶ .

¹³Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 22 dagar) var viktuppgång om $\geq 7\%$ av kroppsvikten (kg) från studiens början mycket vanlig (40,6%), viktuppgång om $\geq 15\%$ av kroppsvikten från studiens början var vanlig (7,1%) och $\geq 25\%$ var vanlig (2,5%). Under långtidsbehandling (minst 24 veckor), fick 89,4% en viktuppgång om $\geq 7\%$, 55,3% en viktuppgång om $\geq 15\%$ och 29,1% en viktuppgång om $\geq 25\%$ av kroppsvikten från studiens början.

¹⁴Normala värden ($< 1,016$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 1,467$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsvärden ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från normalt vid studiens början ($< 4,39$ mmol/l) till högt ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanligt. Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från gränsvärden vid studiens början ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) till högt ($\geq 5,17$ mmol/l) var mycket vanligt.

¹⁶Förhöjda plasmapolaktinnivåer rapporterades hos 47,4 % av de unga patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Mycket vanliga symtom vid överdosering (>10 % incidens) är takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, olika extrapyramidala symtom och sänkt medvetandegrad alltifrån sederig till koma.

Andra medicinskt viktiga sequela är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptikasyndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier (<2 % av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd.

Dödsfall har rapporterats vid akut överdosering om endast 450 mg men överlevnad har även rapporterats efter akut överdosering med cirka 2 g oralt olanzapin.

Behandling

Det finns ingen antidot till olanzapin.

Framkallande av kräkning rekommenderas ej.

Standardbehandling vid överdosering kan vara indicerad (t ex ventrikelsköljning, tillförsel av aktivt kol). Tillförsel av aktivt kol har visats reducera den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50-60 %.

Symtomatisk behandling och klinisk uppföljning av vitalfunktioner, inkluderande behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödjande av andningsfunktionen, bör ges i förhållande till klinisk status.

Ephinephrin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonisteffekt ska inte användas eftersom betastimulering kan förvärra hypotoni.

Kardiovaskulär uppföljning är nödvändig. för att upptäcka eventuella arrytmier. Medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, diazepiner, oxazepiner, tiazepiner och oxepiner, ATC kod: N05A H03

Farmakodynamisk effekt

Olanzapin är ett neuroleptikum, ett medel mot mani och en stämningsstabiliserare som uppvisar en bred farmakologisk profil för en rad olika receptorer.

I de prekliniska studierna visade olanzapin ($K_i < 100$ nM) receptoraffinitet för serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; kolinerga muskarinreceptorer M_1 - M_5 ; α_1 -adrenoreceptorer och histamin- H_1 -receptorer.

Beteendestudier på djur visade 5HT, dopamin och kolinerg antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade större *in vitro* affinitet för serotonin $5HT_2$ än för dopamin- D_2 -receptorn och större $5HT_2$ *in vivo* aktivitet än D_2 .

Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade aktiviteten vid mesolimbiska (A10) dopaminerga neuron men hade liten effekt på de striatala (A9) förgreningarna som är

involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskar ett stereotyp beteende, ett mått på antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi (motorisk biverkan). Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Resultat från en PET-studie (Positron Emission Tomography) med friska försökspersoner som givits en oral engångsdos av 10 mg visar att olanzapin binds mer till 5HT_{2A} än dopamin-D₂-receptorn. I ytterligare en studie (Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) imaging study) på schizofrena patienter konstaterades att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till striatal D₂ än de patienter som svarade på typiska neuroleptika och risperidon, en effekt jämförbar med klozapins.

Klinisk effekt

I två av två placebokontrollerade studier och två av tre studier med aktiv kontroll, inkluderande över 2 900 schizofrena patienter med både positiva och negativa symtom, visade olanzapin en statistiskt signifikant förbättring av både negativa och positiva symtom.

En internationell, dubbelblind, jämförande studie inkluderande 1 481 patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom och andra schizofreniliknande tillstånd med varierande grad av åtföljande depressiva symtom (basmedelvärde 16,6 på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) har genomförts. Den visade att olanzapin, vid en prospektiv sekundäranalys, gav en förändring av sinnesstämningsgraden, mätt från studiens början till dess slut. Denna var statistiskt signifikant ($p=0,001$) och gav en förbättring med -6,0 i jämförelse med haloperidol (-3,1).

Olanzapin uppvisade bättre effekt än placebo och seminatriumvalproat i att reducera de maniska symtomen under 3 veckor hos patienter med maniska eller blandade episoder av bipolär sjukdom. Olanzapin visade också jämförbar effekt med haloperidol vad beträffar andelen patienter med förbättring av maniska och depressiva symtom vid 6 och 12 veckor.

I en studie där olanzapin gavs i kombination med litium eller valproat i minst 2 veckor gav tillägget av 10 mg olanzapin (samtidig behandling med litium eller valproat) större reduktion av de maniska symtomen än enbart litium eller valproat efter 6 veckor.

Olanzapin visade sig statistiskt signifikant överlägset placebo vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, som var primär endpoint, i en 12-månaders studie av återfall hos patienter med maniska episoder, som förbättrats med olanzapin och sedan randomiserats till antingen olanzapin eller placebo. Olanzapin visade sig också statistiskt signifikant bättre än placebo i att förhindra både återfall i mani och återfall i depression.

I en annan 12-månadersstudie av återfall hos patienter med maniska episoder, som förbättrats med en kombination av olanzapin och litium och sedan randomiserats till enbart olanzapin eller enbart litium, var olanzapin inte sämre än litium vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, som var primär endpoint: skillnaden var dock inte statistiskt signifikant (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %; $p = 0,055$).

I en 18-månadersstudie på patienter med maniska eller blandade episoder, där patienterna stabiliserats med olanzapin och litium eller valproat, var långtidsbehandling med olanzapin i kombination med litium eller valproat inte statistiskt signifikant bättre än antingen litium eller valproat enbart i att förhindra återfall i bipolär sjukdom, definierad enligt nuvarande diagnostiska kriterier.

Pediatrik population

Kontrollerad effektdata för ungdomar (i åldrarna 13-17 år) är begränsad till kottidsstudier vid schizofreni (6 veckor) och mani i samband med bipolär I-störning (3 veckor) på färre än 200 ungdomar. Olanzapin gavs i flexibel dos, med start på 2,5 mg och därefter upp till 20 mg dagligen. Under behandlingen med olanzapin ökade ungdomarna väsentligt mer i vikt, jämfört med vuxna. Förändringarna i fastevärden av total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och prolaktin (se avsnitt 4.4 och 4.8) var större hos ungdomar än hos vuxna. Kontrollerade data saknas om bibehållen effekt och långtidssäkerhet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Information om långtidssäkerhet kommer primärt från okontrollerade data från öppen forskrivning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Olanzapin absorberas väl efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration nås efter 5-8 timmar. Absorptionen påverkas ej av föda. Absolut oral biotillgänglighet i förhållande till intravenös administrering har ej undersökts.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är ca 93 % i koncentrationsintervallet 7 - ca 1 000 ng/ml. Olanzapin är huvudsakligen bundet till albumin och alfa1-glykoproteinsyra.

Metabolism

Olanzapin metaboliseras i levern genom konjugering och oxidering. Den cirkulerande huvudmetaboliten är 10-N-glukuroniden, som ej passerar blod-hjärnbarriären. Bildningen av Ndesmetyl- och 2-hydroximetylmeteroliterna sker via cytokromerna P450-CYP1A2 och P450-CYP2D6. Båda dessa metaboliter uppvisar betydligt lägre *in vivo* farmakologisk effekt än olanzapin i djurstudier. Den dominerande farmakologiska aktiviteten kommer från modermolekylen olanzapin.

Eliminering

Den terminala halveringstiden efter oral administrering till friska försökspersoner varierar beroende på ålder och kön.

Friska, äldre (65 år och äldre) försökspersoner har en förlängd halveringstid jämfört med yngre försökspersoner (medelvärde 51,8 mot 33,8 timmar) och clearance är reducerat (17,5 mot 18,2 l/timme). Den farmakokinetiska variabiliteten hos äldre personer ligger dock inom samma intervall som för yngre personer. Hos 44 patienter >65 år med schizofreni, som erhållit olanzapindoser från 5 till 20 mg per dag, konstaterades inte någon skillnad i biverkningsprofil.

Halveringstiden hos kvinnor i jämförelse med män är något förlängd (medelvärde 36,7 mot 32,3 timmar) och clearance är reducerat (18,9 mot 27,3 l/timme). Biverkningsprofilen av 5-20 mg olanzapin är dock jämförbar mellan kvinnor (n=467) och män (n=869).

Nedsatt njurfunktion

Ingen signifikant skillnad i halveringstid har konstaterats för patienter med försämrad njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/minut) i jämförelse med friska försökspersoner (medelvärde 37,7 mot 32,4 timmar), ej heller i clearance (21,2 mot 25,0 l/timme). Massbalansstudier har visat att cirka 57 % av olanzapin utsöndras, huvudsakligen som metaboliter, i urinen.

Nedsatt leverfunktion

I en mindre studie på effekten av nedsatt leverfunktion hos 6 patienter med kliniskt signifikant (Childs Pugh-klass A (n = 5) och B (n = 1)) cirros sågs liten effekt på farmakokinetiken för oralt administrerat olanzapin (2,5 – 7,5 mg engångsdos). Patienter med mild till måttlig leverdysfunktion hade något ökad systemisk clearance och snabbare eliminerings halveringstid jämfört med försökspersoner utan leverdysfunktion (n = 3). Det fanns fler rökare bland patienter med cirros (4/6; 67%) än hos patienter utan nedsatt leverfunktion (0/3; 0%).

Rökning

Halveringstiden är längre hos icke-rökare i jämförelse med rökare (män och kvinnor) (38,6 respektive 30,4) och clearance är reducerat (18,6 respektive 27,7 l/timme).

Plasmaclearance av olanzapin är lägre hos äldre jämfört med yngre personer, hos kvinnor jämfört med män och hos icke-rökare jämfört med rökare. Variabiliteten i de farmakokinetiska egenskaperna för olanzapin är dock större mellan individer än den inverkan som ålder, kön eller rökning har på clearance och halveringstid.

Inga skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan kaukasiska, japanska eller kinesiska

försökspersoner har konstaterats.

Pediatrik population

Ungdomar (i åldrarna 13-17 år):

Olanzapins farmakokinetik är likartad hos ungdomar och vuxna. I kliniska studier utsattes ungdomar för i genomsnitt 27 % mer olanzapin. Demografiska skillnader mellan ungdomar och vuxna inkluderar en lägre genomsnittlig kroppsvikt, och färre ungdomar var rökare. Sådana faktorer bidrar möjligen till den högre genomsnittliga exponering som observerats hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet (vid engångsdos)

Symtomen på oral toxicitet hos gnagare är desamma som för andra potenta neuroleptiska substanser: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniska kramper, salivavsöndring och minskad viktökning. I medeltal är den letala dosen ca 210 mg/kg (mus) och 175 mg/kg (råtta). Hund tolererar en singel oral dos upp till 100 mg/kg utan dödsfall. Kliniska tecken inkluderar sederig, ataxi, tremor, ökad hjärtfrekvens, ansträngd andning, mios och anorexi. Hos apa har engångsdoser upp till 100 mg/kg resulterat i utmattning och vid högre doser, sänkt medvetandegrad.

Kronisk toxicitet

I 3-månadersstudier på mus och 1-årsstudier på råtta och hund är de dominerande effekterna CNS-depression, antikolinerga effekter och perifera hematologiska störningar. Tolerans utvecklas mot CNS-depression. Tillväxtparametrarna minskar vid höga doser. Reversibla effekter av förhöjda prolaktinvärden hos råtta inkluderar minskad ovarie- och livmodervikt och morfologiska förändringar i det vaginala epitelet och i bröstkörtlarna.

Hematologisk toxicitet

Effekter på de hematologiska parametrarna ses hos samtliga djurarter. De omfattar dosrelaterad minskning av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifik minskning av cirkulerande leukocyter hos råtta; dock ses inga tecken på benmärgscytotoxicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi kan ses hos några hundar som behandlats med 8 eller 10 mg/kg/dag (AUC 12-15 gånger större än hos människa efter en dos av 12 mg). Hos hundar med cytopeni ses inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

Reproduktionstoxikologi

Olanzapin har inga teratogena effekter. Sederig påverkar parningsförmågan hos hanråttor. Östrogencykeln påverkas vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala dosen för människa) och reproduktionsparametrar påverkas hos råttor som får 3 mg/kg (9 gånger maximal humandos).

Hos avkomman till råttor som erhållit olanzapin ses försening i fetal utveckling och övergående minskad aktivitet.

Mutagenicitet

Olanzapin visar inga mutagena eller klastogena effekter i något av standardtesten, som omfattar mutagenicitetstest på bakterier samt *in vitro* och *in vivo* däggdjurstest.

Karcinogenicitet

Baserat på resultat från studier på mus och råtta dras slutsatsen att olanzapin inte har någon karcinogen effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)

Cellulosa, mikrokristallin

Aspartam (E 951)
Krospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister med 28, 56 eller 70 tabletter per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D-82194
Gröbenzell, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/588/001
EU/1/09/588/002
EU/1/09/588/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 03 december 2009
Datum för förnyat godkännande: 19 augusti 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varjemunsönderfallande tablett innehåller 10 mg olanzapin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje munsönderfallande tablett innehåller 0,46 mg aspartam.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett.

Gul. Rund platt avrundad kant märkta med 'OL' på ena sidan och 'D' på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Olanzapin används för behandling av schizofreni.

Olanzapin är effektivt vid underhållsbehandling till patienter som visat initial klinisk respons.

Behandling av måttlig till svår manisk episod.

Profylaktisk behandling av återfall i bipolär sjukdom hos patienter som svarat på olanzapinbehandling vid manisk episod (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Schizofreni: Rekommenderad startdos är 10 mg en gång om dagen

Manisk episod: Startdosen är 15 mg som daglig engångsdos vid monoterapi eller 10 mg dagligen vid kombinationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Profylax av återfall i bipolär sjukdom: Rekommenderad startdos är 10 mg/dag. Patienter som fått olanzapin för behandling av manisk episod kan fortsätta med samma dos för den profylaktiska behandlingen. Om en ny manisk, blandad eller depressiv episod inträffar ska olanzapinbehandlingen fortsätta (med dosoptimering då så erfordras), med kompletterande behandling av förstämningssymtom, beroende på den kliniska situationen

Dosen kan därefter, vid behandling av schizofreni, manisk episod och profylax av återfall i bipolär sjukdom, anpassas individuellt inom dosområdet 5-20 mg dagligen beroende på patientens kliniska respons. Ökning till högre dos än rekommenderad startdos bör göras först efter en klinisk utvärdering och bör då ske med minst 24 timmars intervall. Olanzapin kan ges oberoende av måltider, eftersom absorptionen inte påverkas av föda. Gradvis nedtrappning av dosen bör övervägas då olanzapinbehandlingen avslutas.

Olanzapine Glenmark Europe munsönderfallande tabletter bör placeras i munnen, där den snabbt

kommer att lösas upp i saliven så att den lätt kan sväljas. Alternativt kan den läggas i ett fullt glas vatten eller annan lämplig dryck (apelsinjuice, äppeljuice, mjölk eller kaffe) direkt innan administrering.

Särskilda patientgrupper

Äldre

En lägre startdos (5 mg/dag) erfordras i allmänhet ej men bör övervägas för patienter över 65 år när kliniska faktorer motiverar detta (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

En lägre startdos (5 mg) ska övervägas för dessa patienter. Vid måttlig leverinsufficiens (cirros, Child-Pugh klass A eller B) ska startdosen vara 5 mg och dosökning endast ske med försiktighet

Rökare

Startdos och dosintervall behöver normalt inte vara annorlunda för rökare än för icke-rökare. Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och om nödvändigt kan en ökning av olanzapindosen övervägas (se avsnitt 4.5).

Finns flera faktorer samtidigt som kan förlångsamma metabolismen (kvinnligt kön, äldre, ickerökare) bör man överväga en reducerad startdos. Dosökning hos dessa patienter bör ske med försiktighet.

I fall där dosökning om 2,5 mg anses vara nödvändig, bör Olanzapine Glenmark tabletter användas.

(Se avsnitt 4.5 och 5.2.)

Pediatrisk population

Olanzapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av brist på data avseende säkerhet och effekt. I korttidsstudier på ungdomar har viktuppgång samt förändringar av lipid- och prolaktinnivåerna rapporterats i större omfattning än i studier på vuxna (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Patienter med känd risk för glaukom med trång kammarvinkel.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från flera dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska noggrant följas upp under denna period.

Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar

Olanzapin rekommenderas inte till patienter med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar på grund av ökad mortalitet och risk för cerebrovasculära biverkningar. Mortalitetsincidensen fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska studier (6-12 veckors behandlingstid) på äldre patienter (genomsnittsålder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Den högre mortalitetsincidensen var inte relaterad till olanzapindosen (genomsnittlig dagsdos 4,4 mg) eller behandlingstidens längd. Predisponerande riskfaktorer för ökad mortalitet innefattar ålder >65 år, dysfagi, behandling med lugnande medel, malnutrition och dehydrering, pulmonella tillstånd (pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobehandlade oberoende av dessa riskfaktorer.

I dessa kliniska studier rapporterades cerebrovasculära biverkningar (t ex stroke, transitorisk ischemisk attack) vilka även inkluderade dödsfall. De cerebrovasculära biverkningarna var tre gånger vanligare

hos olanzapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade (1,3 % respektive 0,4 %). Alla olanzapin- respektive placebobehandlade patienter, som fick cerebrovaskulära biverkningar, hade riskfaktorer för detta. Hög ålder (>75 år) och vaskulär demens/demens av blandad typ identifierades som riskfaktorer för cerebrovaskulära biverkningar i samband med olanzapinbehandling. Behandlingseffekten av olanzapin fastställdes inte i dessa studier.

Parkinsons sjukdom

Olanzapin rekommenderas inte vid behandling av psykos inducerad av dopaminagonister hos patienter med Parkinsons sjukdom.

I kliniska studier har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo (se även avsnitt 4.8), och vid behandling av psykotiska symtom var olanzapin inte effektivare än placebo. I dessa studier krävdes att patienterna vid starten var stabila på den lägsta effektiva dosen av sitt läkemedel (dopaminagonist) mot Parkinsons sjukdom och att de skulle stå kvar på samma läkemedel och dosering mot denna sjukdom genom hela studien. Olanzapin gavs initialt i dosen 2,5 mg/dag och titrerades till maximalt 15 mg/dag baserat på studieläkarens bedömning.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett tillstånd som sammankopplas med antipsykotisk medicinering och som kan vara livshotande.

Sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med olanzapin.

Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm).

Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njurinsufficiens.

Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller uppvisar hög feber av okänd orsak utan ytterligare kliniska manifestationer av NMS, ska all behandling med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, avbrytas.

Hyperglykemi och diabetes

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i enstaka fall med ketoacidosis eller koma, har rapporterats som en mindre vanlig biverkning och inkluderar några dödsfall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter årligen. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (som t.ex. polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och hos patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus, bör regelbunden glukoskontroll göras. Vikten bör kontrolleras regelbundet, t.ex. vid behandlingsstart, efter 4, 8 och 12 veckor och därefter kvartalsvis.

Lipidförändringar

Icke önskvärda lipidförändringar har observerats hos patienter i placebokontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Lipidförändringarna bör handhas på sätt som anses kliniskt lämpligt, särskilt hos patienter som lider av dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer att utveckla störningar i lipidomsättningen. Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, bör lipidkontroll göras regelbundet enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter vart femte år.

Antikolinerg aktivitet

Olanzapin uppvisade *in vitro* antikolinerg aktivitet men i de kliniska försöken konstaterades endast en låg frekvens av sådana effekter. Eftersom klinisk erfarenhet är begränsad för patienter med samtidig

annan sjukdom tillråds försiktighet vid förskrivning av olanzapin till patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus och liknande sjukdomar.

Leverfunktion

Övergående, asymtomatisk förhöjning av leveraminotransferaser, alanintransferas ALAT, aspartattransferas ASAT, är vanligt, särskilt i början av behandlingen, varför försiktighet och uppföljning tillråds vid behandling av patienter med förhöjda ALAT- och/eller ASAT-värden samt för patienter med tecken på försämrad leverfunktion, patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter som behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel.

I fall när hepatit (inkluderande hepatocellulär eller kolestatisk leverskada eller blandleverskada) diagnostiserats bör behandling med olanzapin avslutas.

Neutropeni

Försiktighet ska iaktas hos patienter med låga leukocyt- och/eller neutrofilvärden, hos patienter som får läkemedel som orsakar neutropeni, hos patienter som tidigare har haft läkemedelsinducerad benmärgssuppression/toxicitet eller benmärgssuppression förorsakad av samtidig sjukdom, strålterapi eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofil sjukdom eller myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som vanlig biverkan då olanzapin intagits samtidigt med valproat (se avsnitt 4.8).

Utsättande av behandlingen

I sällsynta fall ($\geq 0,01\%$ och $0,1\%$) har akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående eller kräkningar rapporterats vid abrupt utsättande av olanzapin.

QT-intervall

Kliniskt betydelsefull QTc-förlängning (Fridericia QT-korrigerad [$QTcF$] ≥ 500 millisekunder [msek] vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet hos patienter med utgångsvärde $QTcF < 500$ msek) har förekommit i mindre vanliga fall ($0,1\%$ till 1%) i kliniska studier hos patienter som behandlats med olanzapin men inga signifikanta skillnader i relaterade kardiella händelser jämfört med placebo observerades. Man bör dock vara försiktig då olanzapin förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QTc-tiden, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboemboli

Ventromboemboli, som tidsmässigt sammanföll med olanzapinbehandling, har rapporterats mindre vanligt ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$). Orsakssamband mellan förekomst av ventromboemboli och olanzapinbehandling har inte fastställts. Eftersom patienter med schizofreni dock ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för ventromboemboli, bör alla tänkbara riskfaktorer för ventromboemboli, t ex immobilisering, identifieras och preventiva åtgärder insättas.

Generell CNS-aktivitet

På grund av olanzapins primära CNS-effekt bör försiktighet iaktas då det kombineras med andra centralt verkande läkemedel och alkohol. Eftersom olanzapin *in vitro* uppvisar dopaminantagonistiska effekter kan det motverka effekten av direkta och indirekta dopaminagonister.

Kramper

Försiktighet bör iaktas då olanzapin ges till patienter med känd benägenhet för kramper, eller som utsätts för faktorer som kan sänka kramptröskeln. Kramper har rapporterats som en mindre vanlig biverkning i samband med olanzapinbehandling. I de flesta av dessa fall har en känd benägenhet för kramper eller riskfaktorer för kramper rapporterats.

Tardiv dyskinesi

I jämförande kliniska studier, som pågick i upp till ett år, gav olanzapin upphov till statistiskt signifikant lägre incidens behandlingsrelaterad dyskinesi. Risken för tardiv dyskinesi ökar vid längre tids behandling. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska man överväga att reducera dosen eller utsätta olanzapin helt. Dessa symtom kan kortvarigt försämrats och även uppträda efter behandlingens

slut.

Postural hypotoni

Postural hypotoni observerades i låg frekvens hos äldre patienter i de kliniska försöken. Det rekommenderas att blodtrycket mäts regelbundet hos patienter över 65 år.

Plötslig hjärtdöd

Efter godkännandet för försäljning, har det inkommit biverkningsrapporter om plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlas med olanzapin. I en retrospektiv observations kohort-studie, fann man att risken för förmodad plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlades med olanzapin var ungefär dubbelt så stor, som för patienter som inte behandlades med antipsykotiska läkemedel. I studien var risken för olanzapin jämförbar med risken för atypiska antipsykotiska läkemedel i en poolad analys.

Pediatrisk population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar. I studier på patienter i åldrarna 13-17 år har olika biverkningar iakttagits, inklusive viktuppgång, förändrade metaboliska parametrar och ökade prolaktinnivåer (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Fenylalanin

Olanzapine Glenmark Europe munsönderfallande tabletter innehåller aspartam, som är en fenylalaninkälla. Kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner som kan påverka olanzapin

Eftersom olanzapin metaboliseras av CYP1A2 kan substanser som specifikt inducerar eller hämmar detta isoenzym påverka farmakokinetiken av olanzapin.

Induktion av CYP1A2

Olanzapins metabolism kan induceras vid rökning och behandling med karbamazepin, vilket kan ge lägre olanzapinkoncentrationer.

Endast en liten till måttlig ökning av olanzapins clearance har observerats.

Den kliniska betydelsen är sannolikt begränsad, dock rekommenderas klinisk övervakning, och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om så erfordras (se avsnitt 4.2).

Hämning av CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2-hämmare, har visat sig hämma metabolismen av olanzapin signifikant.

C_{max} för olanzapin ökade med i genomsnitt 54 % hos kvinnliga icke-rökare och 77 % hos manliga rökare, som erhållit fluvoxamin. AUC för olanzapin ökade med i genomsnitt 52 % respektive 108 %.

En lägre startdos av olanzapin bör övervägas till patienter som använder fluvoxamin eller någon annan CYP1A2-hämmare, som t ex ciprofloxacin.

En sänkning av olanzapindosen bör övervägas om behandling med en CYP1A2-hämmare påbörjas.

Sänkt biotillgänglighet

Aktivt kol reducerar biotillgängligheten av oralt givet olanzapin med 50-60 % och därför bör detta tas minst 2 timmar före eller efter olanzapin.

Fluoxetin (en CYP2D6-hämmare), engångsdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påverkar inte farmakokinetiken av olanzapin signifikant.

Potentiell påverkan av olanzapin på andra läkemedel

Olanzapin kan motverka de direkta eller indirekta effekterna av dopaminagonister.

Olanzapin hämmar inte de viktigaste CYP450-isoenzymerna *in vitro* (t ex 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Inga särskilda interaktioner förväntas därför, vilket verifierats genom *in vivo*-studier. Ingen hämning av metabolismen av följande aktiva substanser kunde konstateras: tricykliska antidepressiva (representanter huvudsakligen för CYP2D6-steget), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 och 2C19).

Inga interaktioner uppkom då olanzapin gavs samtidigt med litium eller biperiden.

Vid behandlingskontroll av valproat tydde inte plasmanivåerna på att någon justering av valproatdosen fordras vid insättning av samtidig olanzapinterapi.

CNS-påverkan

Försiktighet ska iakttas hos patienter som förbrukar alkohol eller får läkemedel som kan ge CNS-depression.

Samtidig användning av olanzapin och läkemedel mot Parkinsons sjukdom på patienter med Parkinsons sjukdom och demens rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

QTc-intervall

Försiktighet bör iakttas om olanzapin ges samtidigt med läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska studier av gravida kvinnor saknas. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkaren om graviditet inträffar eller om graviditet planeras under behandling med olanzapin. Eftersom erfarenheten är begränsad ska olanzapin endast användas under graviditet då moderns behov nog vägs mot riskerna för fostret.

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningsymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolence, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant.

Amning

Utsöndring av olanzapin i modersmjölk har visats i en studie på ammande, friska kvinnor. Barnets exponering (mg/kg) vid steady state uppskattades till i genomsnitt 1,8 % av moderns olanzapindos (mg/kg). Amning under behandling med olanzapin tillråds ej.

Fertilitet

Påverkan på fertilitet är okänd (se avsnitt 5.3 för preklinisk information).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Eftersom olanzapin kan ge dåsighet och yrsel ska patienterna varnas för att handha maskiner inklusive framföra motorfordon.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Vuxna

De oftast rapporterade biverkningarna (sågs hos ≥ 1 % av patienterna) i samband med användning av olanzapin i kliniska studier var somnolens, viktuppgång, eosinofili, förhöjda nivåer av prolaktin, kolesterol, glukos och triglycerider (se avsnitt 4.4), glukosuri, ökad aptit, yrsel, akatysi, parkinsonism leukopeni, neutropeni (se avsnitt 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotoni, antikolinerga effekter, övergående asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (se avsnitt 4.4), utslag, asteni, trötthet, feber, ledsmärta, förhöjt alkaliskt fosfat, hög gammaglutamyltransferasnivå, hög urinsyranivå, hög kreatinfosfokinasnivå och ödem.

Summering av biverkningar i tabellform

I nedanstående biverkningstabell upptas de biverkningar och laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och vid kliniska prövningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Immunsystemet				
		Överkänslighet ¹¹		
Metabolism och nutrition				
Viktuppgång ¹	Förhöjd kolesterolnivå ^{2, 3} Förhöjd glukosnivå ⁴ Förhöjd triglyceridnivå ^{2, 5} Glykosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetessjukdomen, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Centrala och perifera nervsystemet				
Somnolens	Yrsel Akatysi ⁶ Parkinsonism ⁶ Dyskinesi ⁶	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamning ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4) ¹² Utsättningssymtom ^{7,12}	
Hjärtat				

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)	Ventrikulär takykardi/ flimmer, plötsligt dödsfall (se avsnitt 4.4) ¹¹	
Blodkärl				
Ortostatisk hypotoni ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos) (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Magtarmkanalen				
	Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och muntorrhet	Utspänd buk ⁹ Hyper- salivering ¹¹	Pankreatit ¹¹	
Lever och gallvägar				
	Övergående, asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransfe- raser (ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4)		Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) ¹¹	
Hud och subkutan vävnad				
	Utslag	Fotosensitivitets- reaktioner Alopeci		Läkemedelsreakti- on med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolys ¹¹	
Njurar och urinvägar				
		Urininkontinens, Urinretention urinträngningar ¹¹		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				
				Neonatalt utsättnings- syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
	Erektill dysfunktion hos män	Amenorré Bröstförstoring Galaktorré hos	Priapism ¹²	

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
	Minskad libido hos båda könen	kvinnor Gynekomasti/brösthörstoring hos män		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	Asteni Trötthet Ödem Feber ¹⁰			
Undersökningar				
Förhöjd plasmapolaktinnivå ⁸	Förhöjt alkaliskt fosfat ¹⁰ Hög kreatinfosfokinas-nivå ¹¹ Hög gamma-glutamyltransferasnivå ¹⁰ Hög urinsyranivå ¹⁰	Ökad total bilirubinnivå		

¹Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med Body Mass Index (BMI) vid studiens start. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med $\geq 7\%$ jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (22,2%), viktuppgång med $\geq 15\%$ var vanligt (4,2%) och $\geq 25\%$ var mindre vanligt (0,8%). Under långtidsbehandling (minst 48 veckor) var det mycket vanligt (64,4%, 31,7% respektive 12,3%) att patienterna fick en viktuppgång på $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ och $\geq 25\%$ jämfört med kroppsvikten vid studiens början.

² De största ökningarna i fastande lipidvärden (totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider) inträffade för patienter som inte visade några störningar i lipidomsättningen vid studiens början.

³ Normala värden ($< 5,17$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 6,2$ mmol/l). Förändringar i totalkolesterolvärden vid fasta från gränsvärden ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 6,2$ mmol/l) var mycket vanligt.

⁴ Normala nivåer fasteglukos ($< 5,56$ mmol/l) vid studiens början ökade till höga (≥ 7 mmol/l). Förändringar i fasteglukos från gränsvärden ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) vid studiens början till höga (≥ 7 mmol/l) var mycket vanligt.

⁵ Normala värden ($< 1,69$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 2,26$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsvärden ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 2,26$ mmol/l) var mycket vanligt.

⁶ I kliniska prövningar var incidensen parkinsonism och dystoni hos olanzapinbehandlade patienter numeriskt högre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant jämfört med placebobehandlade patienter. Olanzapinbehandlade patienter hade lägre incidens parkinsonism, akatisi och dystoni i jämförelse med titrerade doser av haloperidol. Eftersom det saknas detaljerad information om tidigare individuella akuta och tardiva extrapyramidala rörelsestörningar, kan man för närvarande inte dra slutsatsen att olanzapin orsakar mindre tardiv dyskinesi och/eller andra tardiva extrapyramidala syndrom.

⁷ Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar har

rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.

⁸ I kliniska prövningar som pågick upp till 12 veckor, överskred prolaktinkoncentrationerna i plasma den övre normalgränsen för ungefär 30% av de olanzapinbehandlade patienterna, som hade normala prolaktinvärden vid studiens början. För majoriteten av dessa patienter var förhöjningarna generellt låga, och kvarstod på en nivå under det dubbla värdet för den övre normalgränsen.

⁹ Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹⁰ Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹¹ Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

¹² Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd vid övre gränsen av 95% konfidensintervall med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

Långtidsbehandling (minst 48 veckor)

Andelen patienter som hade ogynnsamma, kliniskt signifikanta förändringar gällande viktuppgång, glukos, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycerider, ökade med tiden. Hos vuxna patienter som fick 9-12 månaders behandling, minskade ökningen av medelblodglukosvärdet efter ungefär 6 månader.

Ytterligare information om speciella patientgrupper

I kliniska studier på äldre patienter med demens, har olanzapinbehandling resulterat i en högre mortalitetsincidens och en högre frekvens av cerebrovasculära biverkningar jämfört med placebo (se även avsnitt 4.4). Gångrubbningar och fall är mycket vanliga biverkningar vid användning av olanzapin till denna patientgrupp. Pneumoni, förhöjd kroppstemperatur, letargi, erytem, synhallucinationer och urininkontinens rapporterades som vanliga biverkningar.

I kliniska studier på patienter med läkemedelsinducerad (dopaminagonist) psykos i samband med Parkinsons sjukdom har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo.

I en klinisk studie av patienter med bipolär mani gav kombinationsbehandling med valproat och olanzapin upphov till neutropeni med en frekvens av 4,1 %; en möjlig bidragande faktor kan vara höga plasmanivåer av valproat. Olanzapin som administrerats tillsammans med litium eller valproat gav ökad frekvens (≥ 10 %) av tremor, muntorrhet, ökad aptit och viktökning. Talsvårigheter rapporterades också som vanliga. Vid kombinationsbehandling av olanzapin och litium eller divalproex förekom en ökning i kroppsvikt om ≥ 7 % hos 17,4 % av patienterna under den akuta behandlingen (upp till 6 veckor), jämfört med kroppsvikten före studiens början. Långtidsbehandling (upp till 12 månader) med olanzapin vid profylax av återfall i bipolär sjukdom gav en ökning i kroppsvikt om ≥ 7 % hos 39,9 % av patienterna, jämfört med kroppsvikten före studiens början.

Pediatrik population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar under 18 år. Även om inga jämförande kliniska studier mellan ungdomar och vuxna har utförts jämfördes data från studier på ungdomar med data från studier på vuxna.

I följande tabell upptas de biverkningar som rapporterats i högre frekvens hos ungdomar (i åldrarna 13-17 år) än hos vuxna eller biverkningar som endast identifierats vid kliniska korttidsstudier på ungdomar.

Kliniskt signifikant viktuppgång (≥ 7 %) tycks uppträda oftare hos den unga patientgruppen, jämfört med vuxna med jämförbar exponering. Omfattningen av viktuppgången och andelen ungdomar som hade kliniskt signifikant viktuppgång var större hos de som fick

långtidsbehandling (minst 24 veckor) jämfört med de som fick korttidsbehandling.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ($\geq 10\%$), vanlig ($\geq 1\%$ till, $< 10\%$).

Metabolism och nutrition Mycket vanlig: viktuppgång ¹³ , förhöjd triglyceridnivå ¹⁴ , ökad aptit. Vanlig: förhöjd kolesterolnivå ¹⁵
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanlig: sederig (inklusive hypersomni, letargi, somnolens).
Magtarmkanalen Vanlig: muntorrhet.
Lever och gallvägar Mycket vanlig: förhöjda nivåer av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT, se avsnitt 4.4).
Undersökningar Mycket vanlig: minskat totalbilirubin, ökat GGT, förhöjd plasmaprolaktinnivå ¹⁶ .

¹³Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 22 dagar) var viktuppgång om $\geq 7\%$ av kroppsvikten (kg) från studiens början mycket vanlig (40,6%), viktuppgång om $\geq 15\%$ av kroppsvikten från studiens början var vanlig (7,1%) och $\geq 25\%$ var vanlig (2,5%). Under långtidsbehandling (minst 24 veckor), fick 89,4% en viktuppgång om $\geq 7\%$, 55,3% en viktuppgång om $\geq 15\%$ och 29,1% en viktuppgång om $\geq 25\%$ av kroppsvikten från studiens början.

¹⁴Normala värden ($< 1,016$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 1,467$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsfall ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från normalt vid studiens början ($< 4,39$ mmol/l) till högt ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanligt. Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från gränsfall vid studiens början ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) till högt ($\geq 5,17$ mmol/l) var mycket vanlig.

¹⁶Förhöjda plasmaprolaktinnivåer rapporterades hos 47,4 % av de unga patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Mycket vanliga symtom vid överdosering ($> 10\%$ incidens) är takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, olika extrapyramidala symtom och sänkt medvetandegrad alltifrån sederig till koma.

Andra medicinskt viktiga sequela är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptikasyndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier ($< 2\%$ av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd.

Dödsfall har rapporterats vid akut överdosering om endast 450 mg men överlevnad har även rapporterats efter akut överdosering med cirka 2 g oralt olanzapin.

Behandling

Det finns ingen antidot till olanzapin.

Framkallande av kräkning rekommenderas ej.

Standardbehandling vid överdosering kan vara indicerad (t ex ventrikelsköljning, tillförsel av aktivt kol). Tillförsel av aktivt kol har visats reducera den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50-60 %.

Symtomatisk behandling och klinisk uppföljning av vitalfunktioner, inkluderande behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödjande av andningsfunktionen, bör ges i förhållande till klinisk status.

Ephinephrin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonisteffekt ska inte användas eftersom betastimulering kan förvärra hypotoni.

Kardiovaskulär uppföljning är nödvändig. för att upptäcka eventuella arrytmier. Medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, diazepiner, oxazepiner, tiazepiner och oxepiner, ATC kod: N05A H03.

Farmakodynamisk effekt

Olanzapin är ett neuroleptikum, ett medel mot mani och en stämningsstabiliserare som uppvisar en bred farmakologisk profil för en rad olika receptorer.

I de prekliniska studierna visade olanzapin ($K_i < 100$ nM) receptoraffinitet för serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; kolinerga muskarinreceptorer M_1 - M_5 ; α_1 -adrenoreceptorer och histamin- H_1 -receptorer.

Beteendestudier på djur visade $5HT$, dopamin och kolinerg antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade större *in vitro* affinitet för serotonin $5HT_2$ än för dopamin- D_2 -receptorn och större $5HT_2$ *in vivo* aktivitet än D_2 .

Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade aktiviteten vid mesolimbiska (A10) dopaminerga neuron men hade liten effekt på de striatala (A9) förgreningarna som är involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskar ett stereotyp beteende, ett mått på antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi (motorisk biverkan). Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Resultat från en PET-studie (Positron Emission Tomography) med friska försökspersoner som givits en oral engångsdos av 10 mg visar att olanzapin binds mer till $5HT_{2A}$ än dopamin- D_2 -receptorn. I ytterligare en studie (Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) imaging study) på schizofrena patienter konstaterades att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till striatal D_2 än de patienter som svarade på typiska neuroleptika och risperidon, en effekt jämförbar med klozapins.

Klinisk effekt

I två av två placebokontrollerade studier och två av tre studier med aktiv kontroll, inkluderande över 2 900 schizofrena patienter med både positiva och negativa symtom, visade olanzapin en statistiskt signifikant förbättring av både negativa och positiva symtom.

En internationell, dubbelblind, jämförande studie inkluderande 1 481 patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom och andra schizofreniliknande tillstånd med varierande grad av åtföljande depressiva symtom (basmedelvärde 16,6 på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) har genomförts. Den visade att olanzapin, vid en prospektiv sekundäranalys, gav en förändring av

sinnesstämningsgraden, mätt från studiens början till dess slut. Denna var statistiskt signifikant ($p=0,001$) och gav en förbättring med $-6,0$ i jämförelse med haloperidol ($-3,1$).

Olanzapin uppvisade bättre effekt än placebo och seminatriumvalproat i att reducera de maniska symtomen under 3 veckor hos patienter med maniska eller blandade episoder av bipolär sjukdom. Olanzapin visade också jämförbar effekt med haloperidol vad beträffar andelen patienter med förbättring av maniska och depressiva symtom vid 6 och 12 veckor.

I en studie där olanzapin gavs i kombination med litium eller valproat i minst 2 veckor gav tillägget av 10 mg olanzapin (samtidig behandling med litium eller valproat) större reduktion av de maniska symtomen än enbart litium eller valproat efter 6 veckor.

Olanzapin visade sig statistiskt signifikant överlägset placebo vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, som var primär endpoint, i en 12-månaders studie av återfall hos patienter med maniska episoder, som förbättrats med olanzapin och sedan randomiserats till antingen olanzapin eller placebo. Olanzapin visade sig också statistiskt signifikant bättre än placebo i att förhindra både återfall i mani och återfall i depression.

I en annan 12-månadersstudie av återfall hos patienter med maniska episoder, som förbättrats med en kombination av olanzapin och litium och sedan randomiserats till enbart olanzapin eller enbart litium, var olanzapin inte sämre än litium vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, som var primär endpoint: skillnaden var dock inte statistiskt signifikant (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %; $p = 0,055$).

I en 18-månadersstudie på patienter med maniska eller blandade episoder, där patienterna stabiliserats med olanzapin och litium eller valproat, var långtidsbehandling med olanzapin i kombination med litium eller valproat inte statistiskt signifikant bättre än antingen litium eller valproat enbart i att förhindra återfall i bipolär sjukdom, definierad enligt nuvarande diagnostiska kriterier.

Pediatrik population

Kontrollerad effektdata för ungdomar (i åldrarna 13-17 år) är begränsad till korttidsstudier vid schizofreni (6 veckor) och mani i samband med bipolär I-störning (3 veckor) på färre än 200 ungdomar. Olanzapin gavs i flexibel dos, med start på 2,5 mg och därefter upp till 20 mg dagligen. Under behandlingen med olanzapin ökade ungdomarna väsentligt mer i vikt, jämfört med vuxna. Förändringarna i fastevärden av total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och prolaktin (se avsnitt 4.4 och 4.8) var större hos ungdomar än hos vuxna. Kontrollerade data saknas om bibehållen effekt och långtidssäkerhet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Information om långtidssäkerhet kommer primärt från okontrollerade data från öppen förskrivning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Olanzapin absorberas väl efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration nås efter 5-8 timmar. Absorptionen påverkas ej av föda. Absolut oral biotillgänglighet i förhållande till intravenös administrering har ej undersökts.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är ca 93 % i koncentrationsintervallet 7 - ca 1 000 ng/ml. Olanzapin är huvudsakligen bundet till albumin och alfa1-glykoproteinsyra.

Metabolism

Olanzapin metaboliseras i levern genom konjugering och oxidering. Den cirkulerande huvudmetaboliten är 10-N-glukuroniden, som ej passerar blod-hjärnbarriären. Bildningen av N-desmetyl- och 2-hydroximetylmeteroliter sker via cytokromerna P450-CYP1A2 och P450-CYP2D6. Båda dessa metaboliter uppvisar betydligt lägre *in vivo* farmakologisk effekt än olanzapin i djurstudier. Den dominerande farmakologiska aktiviteten kommer från modernmolekylen olanzapin.

Eliminering

Den terminala halveringstiden efter oral administrering till friska försökspersoner varierar beroende på ålder och kön.

Friska, äldre (65 år och äldre) försökspersoner har en förlängd halveringstid jämfört med yngre försökspersoner (medelvärde 51,8 mot 33,8 timmar) och clearance är reducerat (17,5 mot 18,2 l/timme). Den farmakokinetiska variabiliteten hos äldre personer ligger dock inom samma intervall som för yngre personer. Hos 44 patienter >65 år med schizofreni, som erhållit olanzapindoser från 5 till 20 mg per dag, konstaterades inte någon skillnad i biverkningsprofil.

Halveringstiden hos kvinnor i jämförelse med män är något förlängd (medelvärde 36,7 mot 32,3 timmar) och clearance är reducerat (18,9 mot 27,3 l/timme). Biverkningsprofilen av 5-20 mg olanzapin är dock jämförbar mellan kvinnor (n=467) och män (n=869).

Nedsatt njurfunktion

Ingen signifikant skillnad i halveringstid har konstaterats för patienter med försämrad njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/minut) i jämförelse med friska försökspersoner (medelvärde 37,7 mot 32,4 timmar), ej heller i clearance (21,2 mot 25,0 l/timme). Massbalansstudier har visat att cirka 57 % av olanzapin utsöndras, huvudsakligen som metaboliter, i urinen.

Nedsatt leverfunktion

I en mindre studie på effekten av nedsatt leverfunktion hos 6 patienter med kliniskt signifikant (Childs Pugh-klass A (n = 5) och B (n = 1)) cirros sågs liten effekt på farmakokinetiken för oralt administrerat olanzapin (2,5 – 7,5 mg engångsdos). Patienter med mild till måttlig leverdysfunktion hade något ökad systemisk clearance och snabbare eliminerings halveringstid jämfört med försökspersoner utan leverdysfunktion (n = 3). Det fanns fler rökare bland patienter med cirros (4/6; 67%) än hos patienter utan nedsatt leverfunktion (0/3; 0%).

Rökning

Halveringstiden är längre hos icke-rökare i jämförelse med rökare (män och kvinnor) (38,6 respektive 30,4) och clearance är reducerat (18,6 respektive 27,7 l/timme).

Plasmaclearance av olanzapin är lägre hos äldre jämfört med yngre personer, hos kvinnor jämfört med män och hos icke-rökare jämfört med rökare. Variabiliteten i de farmakokinetiska egenskaperna för olanzapin är dock större mellan individer än den inverkan som ålder, kön eller rökning har på clearance och halveringstid.

Inga skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan kaukasiska, japanska eller kinesiska försökspersoner har konstaterats.

Pediatrik population

Ungdomar (i åldrarna 13-17 år):

Olanzapins farmakokinetik är likartad hos ungdomar och vuxna. I kliniska studier utsattes ungdomar för i genomsnitt 27 % mer olanzapin. Demografiska skillnader mellan ungdomar och vuxna inkluderar en lägre genomsnittlig kroppsvikt, och färre ungdomar var rökare. Sådana faktorer bidrar möjligen till den högre genomsnittliga exponering som observerats hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet (vid engångsdos)

Symtomen på oral toxicitet hos gnagare är desamma som för andra potenta neuroleptiska substanser: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniska kramper, salivavsöndring och minskad viktökning. I medeltal är den letala dosen ca 210 mg/kg (mus) och 175 mg/kg (råtta). Hund tolererar en singel oral dos upp till 100 mg/kg utan dödsfall. Kliniska tecken inkluderar sederig, ataxi, tremor, ökad hjärtfrekvens, ansträngd andning, mios och anorexi. Hos apa har engångsdoser upp till 100 mg/kg resulterat i utmattning och vid högre doser, sänkt medvetandegrad.

Kronisk toxicitet

I 3-månadersstudier på mus och 1-årsstudier på råtta och hund är de dominerande effekterna CNS-depression, antikolinerga effekter och perifera hematologiska störningar. Tolerans utvecklas mot CNS-depression. Tillväxtparametrarna minskar vid höga doser. Reversibla effekter av förhöjda prolaktinvärden hos råtta inkluderar minskad ovarie- och livmodervikt och morfologiska förändringar i det vaginala epitelet och i bröstkörtlarna.

Hematologisk toxicitet

Effekter på de hematologiska parametrarna ses hos samtliga djurarter. De omfattar dosrelaterad minskning av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifik minskning av cirkulerande leukocyter hos råtta; dock ses inga tecken på benmärgscytotoxicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi kan ses hos några hundar som behandlats med 8 eller 10 mg/kg/dag (AUC 12-15 gånger större än hos människa efter en dos av 12 mg). Hos hundar med cytopeni ses inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

Reproduktionstoxikologi

Olanzapin har inga teratogena effekter. Sederig påverkar parningsförmågan hos hanråttor. Östrogencykeln påverkas vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala dosen för människa) och reproduktionsparametrar påverkas hos råttor som får 3 mg/kg (9 gånger maximal humandos).

Hos avkomman till råttor som erhållit olanzapin ses försening i fetal utveckling och övergående minskad aktivitet.

Mutagenicitet

Olanzapin visar inga mutagena eller klastogena effekter i något av standardtesten, som omfattar mutagenicitetstest på bakterier samt *in vitro* och *in vivo* däggdjurstest.

Karcinogenicitet

Baserat på resultat från studier på mus och råtta dras slutsatsen att olanzapin inte har någon karcinogen effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Cellulosa, mikrokristallin
Aspartam (E 951)
Krospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister med 28, 56 eller 70 tabletter per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D-82194
Gröbenzell, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/588/004

EU/1/09/588/005

EU/1/09/588/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 03 december 2009

Datum för förnyat godkännande: 19 augusti 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje munsönderfallande tablett innehåller 15 mg olanzapin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje munsönderfallande tablett innehåller 0,69 mg aspartam.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett.

Gul. Rund platt avrundad kant märkta med 'OL' på ena sidan och 'E' på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Olanzapin används för behandling av schizofreni.

Olanzapin är effektivt vid underhållsbehandling till patienter som visat initial klinisk respons.

Behandling av måttlig till svår manisk episod.

Profylaktisk behandling av återfall i bipolär sjukdom hos patienter som svarat på olanzapinbehandling vid manisk episod (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Schizofreni: Rekommenderad startdos är 10 mg en gång om dagen

Manisk episod: Startdosen är 15 mg som daglig engångsdos vid monoterapi eller 10 mg dagligen vid kombinationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Profylax av återfall i bipolär sjukdom: Rekommenderad startdos är 10 mg/dag. Patienter som fått olanzapin för behandling av manisk episod kan fortsätta med samma dos för den profylaktiska behandlingen. Om en ny manisk, blandad eller depressiv episod inträffar ska olanzapinbehandlingen fortsätta (med dosoptimering då så erfordras), med kompletterande behandling av förstämningssymtom, beroende på den kliniska situationen

Dosen kan därefter, vid behandling av schizofreni, manisk episod och profylax av återfall i bipolär sjukdom, anpassas individuellt inom dosområdet 5-20 mg dagligen beroende på patientens kliniska respons. Ökning till högre dos än rekommenderad startdos bör göras först efter en klinisk utvärdering och bör då ske med minst 24 timmars intervall. Olanzapin kan ges oberoende av måltider, eftersom absorptionen inte påverkas av föda. Gradvis nedtrappning av dosen bör övervägas då olanzapinbehandlingen avslutas.

Olanzapine Glenmark Europe munsönderfallande tabletter bör placeras i munnen, där den snabbt

kommer att lösas upp i saliven så att den lätt kan sväljas. Alternativt kan den läggas i ett fullt glas vatten eller annan lämplig dryck (apelsinjuice, äppeljuice, mjölk eller kaffe) direkt innan administrering.

Särskilda patientgrupper

Äldre

En lägre startdos (5 mg/dag) erfordras i allmänhet ej men bör övervägas för patienter över 65 år när kliniska faktorer motiverar detta (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

En lägre startdos (5 mg) ska övervägas för dessa patienter. Vid måttlig leverinsufficiens (cirros, Child-Pugh klass A eller B) ska startdosen vara 5 mg och dosökning endast ske med försiktighet

Rökare

Startdos och dosintervall behöver normalt inte vara annorlunda för rökare än för icke-rökare.

Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och om nödvändigt kan en ökning av olanzapindosen övervägas (se avsnitt 4.5).

Finns flera faktorer samtidigt som kan förlångsamma metabolismen (kvinnligt kön, äldre, ickerökare) bör man överväga en reducerad startdos. Dosökning hos dessa patienter bör ske med försiktighet.

I fall där dosökning om 2,5 mg anses vara nödvändig, bör Olanzapine Glenmark tabletter användas.

(Se avsnitt 4.5 och 5.2.)

Pediatrisk population

Olanzapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av brist på data avseende säkerhet och effekt. I korttidsstudier på ungdomar har viktuppgång samt förändringar av lipid- och prolaktinnivåerna rapporterats i större omfattning än i studier på vuxna (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Patienter med känd risk för glaukom med trång kammarvinkel.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från flera dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska noggrant följas upp under denna period.

Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar

Olanzapin rekommenderas inte till patienter med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar på grund av ökad mortalitet och risk för cerebrovasculära biverkningar. Mortalitetsincidensen fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska studier (6-12 veckors behandlingstid) på äldre patienter (genomsnittsålder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Den högre mortalitetsincidensen var inte relaterad till olanzapindosen (genomsnittlig dagsdos 4,4 mg) eller behandlingstidens längd. Predisponerande riskfaktorer för ökad mortalitet innefattar ålder >65 år, dysfagi, behandling med lugnande medel, malnutrition och dehydrering, pulmonella tillstånd (pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobehandlade oberoende av dessa riskfaktorer

I dessa kliniska studier rapporterades cerebrovasculära biverkningar (t ex stroke, transitorisk ischemisk attack) vilka även inkluderade dödsfall. De cerebrovasculära biverkningarna var tre gånger vanligare

hos olanzapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade (1,3 % respektive 0,4 %). Alla olanzapin- respektive placebobehandlade patienter, som fick cerebrovaskulära biverkningar, hade riskfaktorer för detta. Hög ålder (>75 år) och vaskulär demens/demens av blandad typ identifierades som riskfaktorer för cerebrovaskulära biverkningar i samband med olanzapinbehandling. Behandlingseffekten av olanzapin fastställdes inte i dessa studier.

Parkinsons sjukdom

Olanzapin rekommenderas inte vid behandling av psykos inducerad av dopaminagonister hos patienter med Parkinsons sjukdom.

I kliniska studier har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo (se även avsnitt 4.8), och vid behandling av psykotiska symtom var olanzapin inte effektivare än placebo. I dessa studier krävdes att patienterna vid starten var stabila på den lägsta effektiva dosen av sitt läkemedel (dopaminagonist) mot Parkinsons sjukdom och att de skulle stå kvar på samma läkemedel och dosering mot denna sjukdom genom hela studien. Olanzapin gavs initialt i dosen 2,5 mg/dag och titrerades till maximalt 15 mg/dag baserat på studieläkarens bedömning.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett tillstånd som sammankopplas med antipsykotisk medicinering och som kan vara livshotande.

Sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med olanzapin.

Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm).

Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njurinsufficiens.

Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller uppvisar hög feber av okänd orsak utan ytterligare kliniska manifestationer av NMS, ska all behandling med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, avbrytas.

Hyperglykemi och diabetes

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i enstaka fall med ketoacidosis eller koma, har rapporterats som en mindre vanlig biverkning och inkluderar några dödsfall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter årligen. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (som t.ex. polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och hos patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus, bör regelbunden glukoskontroll göras. Vikten bör kontrolleras regelbundet, t.ex. vid behandlingsstart, efter 4, 8 och 12 veckor och därefter kvartalsvis.

Lipidförändringar

Icke önskvärda lipidförändringar har observerats hos patienter i placebokontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Lipidförändringarna bör handhas på sätt som anses kliniskt lämpligt, särskilt hos patienter som lider av dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer att utveckla störningar i lipidomsättningen. Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, bör lipidkontroll göras regelbundet enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter vart femte år.

Antikolinerg aktivitet

Olanzapin uppvisade *in vitro* antikolinerg aktivitet men i de kliniska försöken konstaterades endast en låg frekvens av sådana effekter. Eftersom klinisk erfarenhet är begränsad för patienter med samtidig

annan sjukdom tillråds försiktighet vid förskrivning av olanzapin till patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus och liknande sjukdomar.

Leverfunktion

Övergående, asymtomatisk förhöjning av leveraminotransferaser, alanintransferas ALAT, aspartattransferas ASAT, är vanligt, särskilt i början av behandlingen, varför försiktighet och uppföljning tillråds vid behandling av patienter med förhöjda ALAT- och/eller ASAT-värden samt för patienter med tecken på försämrad leverfunktion, patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter som behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel.

I fall när hepatit (inkluderande hepatocellulär eller kolestatisk leverskada eller blandleverskada) diagnostiserats bör behandling med olanzapin avslutas.

Neutropeni

Försiktighet ska iaktas hos patienter med låga leukocyt- och/eller neutrofilvärden, hos patienter som får läkemedel som orsakar neutropeni, hos patienter som tidigare har haft läkemedelsinducerad benmärgssuppression/toxicitet eller benmärgssuppression förorsakad av samtidig sjukdom, strålterapi eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofil sjukdom eller myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som vanlig biverkan då olanzapin intagits samtidigt med valproat (se avsnitt 4.8).

Utsättande av behandlingen

I sällsynta fall ($\geq 0,01\%$ och $< 0,1\%$) har akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående eller kräkningar rapporterats vid abrupt utsättande av olanzapin.

QT-intervall

Kliniskt betydelsefull QTc-förlängning (Fridericia QT-korrigerad [$QTcF$] ≥ 500 millisekunder [msek] vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet hos patienter med utgångsvärde $QTcF < 500$ msek) har förekommit i mindre vanliga fall (0,1 % till 1 %) i kliniska studier hos patienter som behandlats med olanzapin men inga signifikanta skillnader i relaterade kardiella händelser jämfört med placebo observerades. Man bör dock vara försiktig då olanzapin förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QTc-tiden, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboemboli

Ventromboemboli, som tidsmässigt sammanföll med olanzapinbehandling, har rapporterats mindre vanligt ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$). Orsakssamband mellan förekomst av ventromboemboli och olanzapinbehandling har inte fastställts. Eftersom patienter med schizofreni dock ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för ventromboemboli, bör alla tänkbara riskfaktorer för ventromboemboli, t ex immobilisering, identifieras och preventiva åtgärder insättas.

Generell CNS-aktivitet

På grund av olanzapins primära CNS-effekt bör försiktighet iaktas då det kombineras med andra centralt verkande läkemedel och alkohol. Eftersom olanzapin *in vitro* uppvisar dopaminantagonistiska effekter kan det motverka effekten av direkta och indirekta dopaminagonister.

Kramper

Försiktighet bör iaktas då olanzapin ges till patienter med känd benägenhet för kramper, eller som utsätts för faktorer som kan sänka kramptröskeln. Kramper har rapporterats i sällsynta fall i samband med olanzapinbehandling. I de flesta av dessa fall har en känd benägenhet för kramper eller riskfaktorer för kramper rapporterats.

Tardiv dyskinesi

I jämförande kliniska studier, som pågick i upp till ett år, gav olanzapin upphov till statistiskt signifikant lägre incidens behandlingsrelaterad dyskinesi. Risken för tardiv dyskinesi ökar vid längre tids behandling. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska man överväga att reducera dosen eller utsätta olanzapin helt. Dessa symtom kan kortvarigt försämrats och även uppträda efter behandlingens

slut.

Postural hypotoni

Postural hypotoni observerades i låg frekvens hos äldre patienter i de kliniska försöken. Det rekommenderas att blodtrycket mäts regelbundet hos patienter över 65 år.

Plötslig hjärtdöd

Efter godkännandet för försäljning, har det inkommit biverkningsrapporter om plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlas med olanzapin. I en retrospektiv observations kohort-studie, fann man att risken för förmodad plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlades med olanzapin var ungefär dubbelt så stor, som för patienter som inte behandlades med antipsykotiska läkemedel. I studien var risken för olanzapin jämförbar med risken för atypiska antipsykotiska läkemedel i en poolad analys.

Pediatrik population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar. I studier på patienter i åldrarna 13-17 år har olika biverkningar iakttagits, inklusive viktuppgång, förändrade metaboliska parametrar och ökade prolaktinnivåer. Långtidsutfallet för dessa effekter har inte studerats och är fortfarande okänt (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Fenylalanin

Olanzapine Glenmark Europe munsönderfallande tablett innehåller aspartam, som är en fenylalaninkälla. Kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner som kan påverka olanzapin

Eftersom olanzapin metaboliseras av CYP1A2 kan substanser som specifikt inducerar eller hämmar detta isoenzym påverka farmakokinetiken av olanzapin.

Induktion av CYP1A2

Olanzapins metabolism kan induceras vid rökning och behandling med karbamazepin, vilket kan ge lägre olanzapinkoncentrationer.

Endast en liten till måttlig ökning av olanzapins clearance har observerats.

Den kliniska betydelsen är sannolikt begränsad, dock rekommenderas klinisk övervakning, och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om så erfordras (se avsnitt 4.2).

Hämning av CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2-hämmare, har visat sig hämma metabolismen av olanzapin signifikant.

C_{max} för olanzapin ökade med i genomsnitt 54 % hos kvinnliga icke-rökare och 77 % hos manliga rökare, som erhållit fluvoxamin. AUC för olanzapin ökade med i genomsnitt 52 % respektive 108 %.

En lägre startdos av olanzapin bör övervägas till patienter som använder fluvoxamin eller någon annan CYP1A2-hämmare, som t ex ciprofloxacin.

En sänkning av olanzapindosen bör övervägas om behandling med en CYP1A2-hämmare påbörjas.

Sänkt biotillgänglighet

Aktivt kol reducerar biotillgängligheten av oralt givet olanzapin med 50-60 % och därför bör detta tas minst 2 timmar före eller efter olanzapin.

Fluoxetin (en CYP2D6-hämmare), engångsdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin

påverkar inte farmakokinetiken av olanzapin signifikant.

Potentiell påverkan av olanzapin på andra läkemedel

Olanzapin kan motverka de direkta eller indirekta effekterna av dopaminagonister.

Olanzapin hämmar inte de viktigaste CYP450-isoenzymerna *in vitro* (t ex 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Inga särskilda interaktioner förväntas därför, vilket verifierats genom *in vivo*-studier. Ingen hämning av metabolismen av följande aktiva substanser kunde konstateras: tricykliska antidepressiva (representanter huvudsakligen för CYP2D6-steget), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 och 2C19).

Inga interaktioner uppkom då olanzapin gavs samtidigt med litium eller biperiden.

Vid behandlingskontroll av valproat tydde inte plasmanivåerna på att någon justering av valproatdosen fordras vid insättning av samtidig olanzapinterapi.

CNS-påverkan

Försiktighet ska iakttas hos patienter som förbrukar alkohol eller får läkemedel som kan ge CNS-depression.

Samtidig användning av olanzapin och läkemedel mot Parkinsons sjukdom på patienter med Parkinsons sjukdom och demens rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

QTc-intervall

Försiktighet bör iakttas om olanzapin ges samtidigt med läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska studier av gravida kvinnor saknas. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkaren om graviditet inträffar eller om graviditet planeras under behandling med olanzapin. Eftersom erfarenheten är begränsad ska olanzapin endast användas under graviditet då moderns behov nog vägs mot riskerna för fostret.

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningsymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolence, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant.

Amning

Utsöndring av olanzapin i modersmjölk har visats i en studie på ammande, friska kvinnor. Barnets exponering (mg/kg) vid steady state uppskattades till i genomsnitt 1,8 % av moderns olanzapindos (mg/kg). Amning under behandling med olanzapin tillråds ej.

Fertilitet

Påverkan på fertilitet är okänd (se avsnitt 5.3 för preklinisk information).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Eftersom olanzapin kan ge dåsighet och yrsel ska patienterna varnas för att handha maskiner inklusive framföra motorfordon.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Vuxna

De oftast rapporterade biverkningarna (sågs hos ≥ 1 % av patienterna) i samband med användning av olanzapin i kliniska studier var somnolens, viktuppgång, eosinofili, förhöjda nivåer av prolaktin, kolesterol, glukos och triglycerider (se avsnitt 4.4), glukosuri, ökad aptit, yrsel, akatysi, parkinsonism leukopeni, neutropeni (se avsnitt 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotoni, antikolinerga effekter, övergående asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (se avsnitt 4.4), utslag, asteni, trötthet feber, ledsmärta, förhöjt alkaliskt fosfat, hög gammaglutamyltransferasnivå, hög urinsyranivå, hög kreatinfosfokinasnivå och ödem.

Summering av biverkningar i tabellform

I nedanstående biverkningstabell upptas de biverkningar och laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och vid kliniska prövningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹	
Immunsystemet				
		Överkänslighet ¹¹		
Metabolism och nutrition				
Viktuppgång ¹	Förhöjd kolesterolnivå ^{2,3} Förhöjd glukosnivå ⁴ Förhöjd triglyceridnivå ^{2,5} Glykosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetessjukdomen, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Centrala och perifera nervsystemet				
Somnolens	Yrsel Akatysi ⁶ Parkinsonism ⁶ Dyskinesi ⁶	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamning ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptikasymtom (se avsnitt 4.4) ¹² Utsättningssymtom ⁷¹²	
Hjärtat				

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)	Ventrikulär takykardi/ flimmer, plötsligt dödsfall (se avsnitt 4.4) ¹¹	
Blodkärl				
Ortostatisk hypotoni ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos) (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Magtarmkanalen				
	Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och muntorrhet	Utspänd buk ⁹ Hyper- salivering ¹¹	Pankreatit ¹¹	
Lever och gallvägar				
	Övergående, asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransfe- raser (ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4)		Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) ¹¹	
Hud och subkutan vävnad				
	Utslag	Fotosensitivitets- reaktioner Alopeci		Läkemedelsreakti- on med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolys ¹¹	
Njurar och urinvägar				
		Urininkontinens, Urinretention urinrängningar ¹¹		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				
				Neonatalt utsättnings- syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
	Erektill dysfunktion hos	Amenorré Bröstförstoring	Priapism ¹²	

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
	män Minskad libido hos båda könen	Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/brö- stförstoring hos män		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	Asteni Trötthet Ödem Feber ¹⁰			
Undersökningar				
Förhöjd plasmaprolaktinni vå ⁸	Förhöjt alkaliskt fosfatas ¹⁰ Hög kreatinfosfokina s- nivå ¹¹ Hög gamma- glutamyltransfer asnivå ¹⁰ Hög urinsyranivå ¹⁰	Ökad total bilirubinnivå		

¹Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med Body Mass Index (BMI) vid studiens start. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med $\geq 7\%$ jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (22,2%), viktuppgång med $\geq 15\%$ var vanligt (4,2%) och $\geq 25\%$ var mindre vanligt (0,8%). Under långtidsbehandling (minst 48 veckor) var det mycket vanligt (64,4%, 31,7% respektive 12,3%) att patienterna fick en viktuppgång på $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ och $\geq 25\%$ jämfört med kroppsvikten vid studiens början.

² De största ökningarna i fastande lipidvärden (totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider) inträffade för patienter som inte visade några störningar i lipidomsättningen vid studiens början.

³ Normala värden ($< 5,17$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 6,2$ mmol/l). Förändringar i totalkolesterolvärden vid fasta från gränsvärden ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 6,2$ mmol/l) var mycket vanligt.

⁴ Normala nivåer fasteglukos ($< 5,56$ mmol/l) vid studiens början ökade till höga (≥ 7 mmol/l). Förändringar i fasteglukos från gränsvärden ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) vid studiens början till höga (≥ 7 mmol/l) var mycket vanligt.

⁵ Normala värden ($< 1,69$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 2,26$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsvärden ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 2,26$ mmol/l) var mycket vanligt.

⁶ I kliniska prövningar var incidensen parkinsonism och dystoni hos olanzapinbehandlade patienter numeriskt högre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant jämfört med placebobehandlade patienter. Olanzapinbehandlade patienter hade lägre incidens parkinsonism, akatysi och dystoni i jämförelse med titrerade doser av haloperidol. Eftersom det saknas detaljerad information om tidigare individuella akuta och tardiva extrapyramidala rörelsestörningar, kan man för närvarande inte dra slutsatsen att olanzapin orsakar mindre tardiv dyskinesi och/eller andra tardiva extrapyramidala syndrom.

⁷ Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar har rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.

⁸ I kliniska prövningar som pågick upp till 12 veckor, överskred prolaktinkoncentrationerna i plasma den övre normalgränsen för ungefär 30% av de olanzapinbehandlade patienterna, som hade normala prolaktinvärden vid studiens början. För majoriteten av dessa patienter var förhöjningarna generellt låga, och kvarstod på en nivå under det dubbla värdet för den övre normalgränsen.

⁹ Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹⁰ Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹¹ Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

¹² Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd vid övre gränsen av 95% konfidensintervall med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

Långtidsbehandling (minst 48 veckor)

Andelen patienter som hade ogynnsamma, kliniskt signifikanta förändringar gällande viktuppgång, glukos, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycerider, ökade med tiden. Hos vuxna patienter som fick 9-12 månaders behandling, minskade ökningen av medelblodglukosvärdet efter ungefär 6 månader.

Ytterligare information om speciella patientgrupper

I kliniska studier på äldre patienter med demens, har olanzapinbehandling resulterat i en högre mortalitetsincidens och en högre frekvens av cerebrovasculära biverkningar jämfört med placebo (se även avsnitt 4.4). Gånggrubbningsfall och fall är mycket vanliga biverkningar vid användning av olanzapin till denna patientgrupp. Pneumoni, förhöjd kroppstemperatur, letargi, erytem, synhallucinationer och urininkontinens rapporterades som vanliga biverkningar.

I kliniska studier på patienter med läkemedelsinducerad (dopaminagonist) psykos i samband med Parkinsons sjukdom har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo.

I en klinisk studie av patienter med bipolär mani gav kombinationsbehandling med valproat och olanzapin upphov till neutropeni med en frekvens av 4,1 %; en möjlig bidragande faktor kan vara höga plasmanivåer av valproat. Olanzapin som administrerats tillsammans med litium eller valproat gav ökad frekvens (≥ 10 %) av tremor, muntorrhet, ökad aptit och viktökning. Talsvårigheter rapporterades också som vanliga. Vid kombinationsbehandling av olanzapin och litium eller divalproex förekom en ökning i kroppsvikt om ≥ 7 % hos 17,4 % av patienterna under den akuta behandlingen (upp till 6 veckor), jämfört med kroppsvikten före studiens början. Långtidsbehandling (upp till 12 månader) med olanzapin vid profylax av återfall i bipolär sjukdom gav en ökning i kroppsvikt om ≥ 7 % hos 39,9 % av patienterna, jämfört med kroppsvikten före studiens början.

Pediatrisk population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar under 18 år. Även om inga jämförande kliniska studier mellan ungdomar och vuxna har utförts jämfördes data från studier på ungdomar med data från studier på vuxna.

I följande tabell upptas de biverkningar som rapporterats i högre frekvens hos ungdomar (i åldrarna 13-17 år) än hos vuxna eller biverkningar som endast identifierats vid kliniska korttidsstudier på ungdomar.

Kliniskt signifikant viktuppgång (≥ 7 %) tycks uppträda oftare hos den unga patientgruppen, jämfört med vuxna med jämförbar exponering. Omfattningen av viktuppgången och

andelen ungdomar som hade kliniskt signifikant viktuppgång var större hos de som fick långtidsbehandling (minst 24 veckor) jämfört med de som fick korttidsbehandling.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ($\geq 10\%$), vanlig ($\geq 1\%$ till, $< 10\%$).

Metabolism och nutrition Mycket vanlig: viktuppgång ¹³ , förhöjd triglyceridnivå ¹⁴ , ökad aptit. Vanlig: förhöjd kolesterolnivå ¹⁵
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanlig: sederig (inklusive hypersomni, letargi, somnolens).
Magtarmkanalen Vanlig: muntorrhet.
Lever och gallvägar Mycket vanlig: förhöjda nivåer av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT, se avsnitt 4.4).
Undersökningar Mycket vanlig: minskat totalbilirubin, ökat GGT, förhöjd plasmaprolaktinnivå ¹⁶ .

¹³Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 22 dagar) var viktuppgång om $\geq 7\%$ av kroppsvikten (kg) från studiens början mycket vanlig (40,6%), viktuppgång om $\geq 15\%$ av kroppsvikten från studiens början var vanlig (7,1%) och $\geq 25\%$ var vanlig (2,5%). Under långtidsbehandling (minst 24 veckor), fick 89,4% en viktuppgång om $\geq 7\%$, 55,3% en viktuppgång om $\geq 15\%$ och 29,1% en viktuppgång om $\geq 25\%$ av kroppsvikten från studiens början.

¹⁴Normala värden ($< 1,016$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 1,467$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsvärden ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från normalt vid studiens början ($< 4,39$ mmol/l) till högt ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanligt. Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från gränsvärden vid studiens början ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) till högt ($\geq 5,17$ mmol/l) var mycket vanligt.

¹⁶Förhöjda plasmaprolaktinnivåer rapporterades hos 47,4 % av de unga patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Mycket vanliga symtom vid överdosering ($> 10\%$ incidens) är takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, olika extrapyramidala symtom och sänkt medvetandegrad alltifrån sederig till koma.

Andra medicinskt viktiga sequela är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptikasyndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier ($< 2\%$ av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd.

Dödsfall har rapporterats vid akut överdosering om endast 450 mg men överlevnad har även rapporterats efter akut överdosering med cirka 2 g oralt olanzapin.

Behandling

Det finns ingen antidot till olanzapin.

Framkallande av kräkning rekommenderas ej.

Standardbehandling vid överdosering kan vara indicerad (t ex ventrikelsköljning, tillförsel av aktivt

kol). Tillförsel av aktivt kol har visats reducera den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50-60 %.

Symtomatisk behandling och klinisk uppföljning av vitalfunktioner, inkluderande behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödande av andningsfunktionen, bör ges i förhållande till klinisk status.

Ephinephrin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonisteffekt ska inte användas eftersom betastimulering kan förvärra hypotoni.

Kardiovaskulär uppföljning är nödvändig. för att upptäcka eventuella arrytmier. Medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, diazepiner, oxazepiner, tiazepiner och oxepiner, ATC kod: N05A H03.

Farmakodynamisk effekt

Olanzapin är ett neuroleptikum, ett medel mot mani och en stämningsstabiliserare som uppvisar en bred farmakologisk profil för en rad olika receptorer.

I de prekliniska studierna visade olanzapin ($K_i < 100$ nM) receptoraffinitet för serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; kolinerga muskarinreceptorer M_1 - M_5 ; α_1 -adrenoreceptorer och histamin- H_1 -receptorer.

Beteendestudier på djur visade $5HT$, dopamin och kolinerg antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade större *in vitro* affinitet för serotonin $5HT_2$ än för dopamin- D_2 -receptorn och större $5HT_2$ *in vivo* aktivitet än D_2 .

Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade aktiviteten vid mesolimbiska (A10) dopaminerga neuron men hade liten effekt på de striatala (A9) förgreningarna som är involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskar ett stereotyp beteende, ett mått på antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi (motorisk biverkan). Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Resultat från en PET-studie (Positron Emission Tomography) med friska försökspersoner som givits en oral engångsdos av 10 mg visar att olanzapin binds mer till $5HT_{2A}$ än dopamin- D_2 -receptorn. I ytterligare en studie (Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) imaging study) på schizofrena patienter konstaterades att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till striatal D_2 än de patienter som svarade på typiska neuroleptika och risperidon, en effekt jämförbar med klozapins.

Klinisk effekt

I två av två placebokontrollerade studier och två av tre studier med aktiv kontroll, inkluderande över 2 900 schizofrena patienter med både positiva och negativa symtom, visade olanzapin en statistiskt signifikant förbättring av både negativa och positiva symtom.

En internationell, dubbelblind, jämförande studie inkluderande 1 481 patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom och andra schizofrenilikhande tillstånd med varierande grad av åtföljande depressiva symtom (basmedelvärde 16,6 på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) har genomförts. Den visade att olanzapin, vid en prospektiv sekundäranalys, gav en förändring av sinnesstämningsgraden, mätt från studiens början till dess slut. Denna var statistiskt signifikant

($p=0,001$) och gav en förbättring med $-6,0$ i jämförelse med haloperidol ($-3,1$).

Olanzapin uppvisade bättre effekt än placebo och seminatriumvalproat i att reducera de maniska symtomen under 3 veckor hos patienter med maniska eller blandade episoder av bipolär sjukdom. Olanzapin visade också jämförbar effekt med haloperidol vad beträffar andelen patienter med förbättring av maniska och depressiva symtom vid 6 och 12 veckor.

I en studie där olanzapin gavs i kombination med litium eller valproat i minst 2 veckor gav tillägget av 10 mg olanzapin (samtidig behandling med litium eller valproat) större reduktion av de maniska symtomen än enbart litium eller valproat efter 6 veckor.

Olanzapin visade sig statistiskt signifikant överlägset placebo vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, som var primär endpoint, i en 12-månaders studie av återfall hos patienter med maniska episoder, som förbättrats med olanzapin och sedan randomiserats till antingen olanzapin eller placebo. Olanzapin visade sig också statistiskt signifikant bättre än placebo i att förhindra både återfall i mani och återfall i depression.

I en annan 12-månadersstudie av återfall hos patienter med maniska episoder, som förbättrats med en kombination av olanzapin och litium och sedan randomiserats till enbart olanzapin eller enbart litium, var olanzapin inte sämre än litium vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, som var primär endpoint: skillnaden var dock inte statistiskt signifikant (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %; $p = 0,055$).

I en 18-månadersstudie på patienter med maniska eller blandade episoder, där patienterna stabiliserats med olanzapin och litium eller valproat, var långtidsbehandling med olanzapin i kombination med litium eller valproat inte statistiskt signifikant bättre än antingen litium eller valproat enbart i att förhindra återfall i bipolär sjukdom, definierad enligt nuvarande diagnostiska kriterier.

Pediatrik population

Kontrollerad effektdata för ungdomar (i åldrarna 13-17 år) är begränsad till korttidsstudier vid schizofreni (6 veckor) och mani i samband med bipolär I-störning (3 veckor) på färre än 200 ungdomar. Olanzapin gavs i flexibel dos, med start på 2,5 mg och därefter upp till 20 mg dagligen. Under behandlingen med olanzapin ökade ungdomarna väsentligt mer i vikt, jämfört med vuxna. Förändringarna i fastevärden av total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och prolaktin (se avsnitt 4.4 och 4.8) var större hos ungdomar än hos vuxna. Kontrollerade data saknas om bibehållen effekt och långtidssäkerhet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Information om långtidssäkerhet kommer primärt från okontrollerade data från öppen förskrivning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Olanzapin absorberas väl efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration nås efter 5-8 timmar. Absorptionen påverkas ej av föda. Absolut oral biotillgänglighet i förhållande till intravenös administrering har ej undersökts.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är ca 93 % i koncentrationsintervallet 7 - ca 1 000 ng/ml. Olanzapin är huvudsakligen bundet till albumin och alfa1-glykoproteinsyra.

Metabolism

Olanzapin metaboliseras i levern genom konjugering och oxidering. Den cirkulerande huvudmetaboliten är 10-N-glukuroniden, som ej passerar blod-hjärnbarriären. Bildningen av N-desmetyl- och 2-hydroximetylmetaboliterna sker via cytokromerna P450-CYP1A2 och P450-CYP2D6. Båda dessa metaboliter uppvisar betydligt lägre *in vivo* farmakologisk effekt än olanzapin i djurstudier. Den dominerande farmakologiska aktiviteten kommer från modermolekylen olanzapin.

Eliminering

Den terminala halveringstiden efter oral administrering till friska försökspersoner varierar beroende

på ålder och kön.

Friska, äldre (65 år och äldre) försökspersoner har en förlängd halveringstid jämfört med yngre försökspersoner (medelvärde 51,8 mot 33,8 timmar) och clearance är reducerat (17,5 mot 18,2 l/timme). Den farmakokinetiska variabiliteten hos äldre personer ligger dock inom samma intervall som för yngre personer. Hos 44 patienter >65 år med schizofreni, som erhållit olanzapindoser från 5 till 20 mg per dag, konstaterades inte någon skillnad i biverkningsprofil.

Halveringstiden hos kvinnor i jämförelse med män är något förlängd (medelvärde 36,7 mot 32,3 timmar) och clearance är reducerat (18,9 mot 27,3 l/timme). Biverkningsprofilen av 5-20 mg olanzapin är dock jämförbar mellan kvinnor (n=467) och män (n=869).

Nedsatt njurfunktion

Ingen signifikant skillnad i halveringstid har konstaterats för patienter med försämrad njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/minut) i jämförelse med friska försökspersoner (medelvärde 37,7 mot 32,4 timmar), ej heller i clearance (21,2 mot 25,0 l/timme). Massbalansstudier har visat att cirka 57 % av olanzapin utsöndras, huvudsakligen som metaboliter, i urinen.

Nedsatt leverfunktion

I en mindre studie på effekten av nedsatt leverfunktion hos 6 patienter med kliniskt signifikant (Childs Pugh-klass A (n = 5) och B (n = 1)) cirros sågs liten effekt på farmakokinetiken för oralt administrerat olanzapin (2,5 – 7,5 mg engångsdos). Patienter med mild till måttlig leverdysfunktion hade något ökad systemisk clearance och snabbare eliminerings halveringstid jämfört med försökspersoner utan leverdysfunktion (n = 3). Det fanns fler rökare bland patienter med cirros (4/6; 67%) än hos patienter utan nedsatt leverfunktion (0/3; 0%).

Rökning

Halveringstiden är längre hos icke-rökare i jämförelse med rökare (män och kvinnor) (38,6 respektive 30,4) och clearance är reducerat (18,6 respektive 27,7 l/timme).

Plasmaclearance av olanzapin är lägre hos äldre jämfört med yngre personer, hos kvinnor jämfört med män och hos icke-rökare jämfört med rökare. Variabiliteten i de farmakokinetiska egenskaperna för olanzapin är dock större mellan individer än den inverkan som ålder, kön eller rökning har på clearance och halveringstid.

Inga skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan kaukasiska, japanska eller kinesiska försökspersoner har konstaterats.

Pediatrik population

Ungdomar (i åldrarna 13-17 år):

Olanzapins farmakokinetik är likartad hos ungdomar och vuxna. I kliniska studier utsattes ungdomar för i genomsnitt 27 % mer olanzapin. Demografiska skillnader mellan ungdomar och vuxna inkluderar en lägre genomsnittlig kroppsvikt, och färre ungdomar var rökare. Sådana faktorer bidrar möjligen till den högre genomsnittliga exponering som observerats hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet (vid engångsdos)

Symtomen på oral toxicitet hos gnagare är desamma som för andra potenta neuroleptiska substanser: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniska kramper, salivavsöndring och minskad viktökning. I medeltal är den letala dosen ca 210 mg/kg (mus) och 175 mg/kg (råtta). Hund tolererar en singel oral dos upp till 100 mg/kg utan dödsfall. Kliniska tecken inkluderar sederig, ataxi, tremor, ökad hjärtfrekvens, ansträngd andning, mios och anorexi. Hos apa har engångsdoser upp till 100 mg/kg resulterat i utmattning och vid högre doser, sänkt medvetandegrad.

Kronisk toxicitet

I 3-månadersstudier på mus och 1-årsstudier på råttor och hund är de dominerande effekterna CNS-depression, antikolinerga effekter och perifera hematologiska störningar. Tolerans utvecklas mot CNS-depression. Tillväxtparametrarna minskar vid höga doser. Reversibla effekter av förhöjda prolaktinvärden hos råttor inkluderar minskad ovarie- och livmodervikt och morfologiska förändringar i det vaginala epitelet och i bröstkörtlarna.

Hematologisk toxicitet

Effekter på de hematologiska parametrarna ses hos samtliga djurarter. De omfattar dosrelaterad minskning av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifik minskning av cirkulerande leukocyter hos råttor; dock ses inga tecken på benmärgscytotoxicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi kan ses hos några hundar som behandlats med 8 eller 10 mg/kg/dag (AUC 12-15 gånger större än hos människa efter en dos av 12 mg). Hos hundar med cytopeni ses inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

Reproduktionstoxikologi

Olanzapin har inga teratogena effekter. Sederigen påverkar parningsförmågan hos hanråttor. Östrogencykeln påverkas vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala dosen för människa) och reproduktionsparametrar påverkas hos råttor som får 3 mg/kg (9 gånger maximal humandos).

Hos avkomman till råttor som erhållit olanzapin ses försening i fetal utveckling och övergående minskad aktivitet.

Mutagenicitet

Olanzapin visar inga mutagena eller klastogena effekter i något av standardtesten, som omfattar mutagenicitetstest på bakterier samt *in vitro* och *in vivo* däggdjurstest.

Karcinogenicitet

Baserat på resultat från studier på mus och råttor dras slutsatsen att olanzapin inte har någon karcinogen effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Cellulosa, mikrokristallin
Aspartam (E 951)
Krospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister med 28, 56 eller 70 tabletter per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D-82194
Gröbenzell, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/588/007
EU/1/09/588/008
EU/1/09/588/009

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 03 december 2009
Datum för förnyat godkännande: 19 augusti 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje munsönderfallande tablett innehåller 20 mg olanzapin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje munsönderfallande tablett innehåller 0,92 mg aspartam.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett.

Gul. Rund platt avrundad kant märkta med 'OL' på ena sidan och 'F' på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Olanzapin används för behandling av schizofreni.

Olanzapin är effektivt vid underhållsbehandling till patienter som visat initial klinisk respons.

Behandling av måttlig till svår manisk episod.

Profylaktisk behandling av återfall i bipolär sjukdom hos patienter som svarat på olanzapinbehandling vid manisk episod (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Schizofreni: Rekommenderad startdos är 10 mg en gång om dagen

Manisk episod: Startdosen är 15 mg som daglig engångsdos vid monoterapi eller 10 mg dagligen vid kombinationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Profylax av återfall i bipolär sjukdom: Rekommenderad startdos är 10 mg/dag. Patienter som fått olanzapin för behandling av manisk episod kan fortsätta med samma dos för den profylaktiska behandlingen. Om en ny manisk, blandad eller depressiv episod inträffar ska olanzapinbehandlingen fortsätta (med dosoptimering då så erfordras), med kompletterande behandling av förstämningssymtom, beroende på den kliniska situationen

Dosen kan därefter, vid behandling av schizofreni, manisk episod och profylax av återfall i bipolär sjukdom, anpassas individuellt inom dosområdet 5-20 mg dagligen beroende på patientens kliniska respons. Ökning till högre dos än rekommenderad startdos bör göras först efter en klinisk utvärdering och bör då ske med minst 24 timmars intervall. Olanzapin kan ges oberoende av måltider, eftersom absorptionen inte påverkas av föda. Gradvis nedtrappning av dosen bör övervägas då olanzapinbehandlingen avslutas.

Olanzapine Glenmark Europe munsönderfallande tabletter bör placeras i munnen, där den snabbt

kommer att lösas upp i saliven så att den lätt kan sväljas. Alternativt kan den läggas i ett fullt glas vatten eller annan lämplig dryck (apelsinjuice, äppeljuice, mjölk eller kaffe) direkt innan administrering.

Särskilda patientgrupper

Äldre

En lägre startdos (5 mg/dag) erfordras i allmänhet ej men bör övervägas för patienter över 65 år när kliniska faktorer motiverar detta (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

En lägre startdos (5 mg) ska övervägas för dessa patienter. Vid måttlig leverinsufficiens (cirros, Child-Pugh klass A eller B) ska startdosen vara 5 mg och dosökning endast ske med försiktighet.

Rökare

Startdos och dosintervall behöver normalt inte vara annorlunda för rökare än för icke-rökare. Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och om nödvändigt kan en ökning av olanzapindosen övervägas (se avsnitt 4.5).

Finns flera faktorer samtidigt som kan förlångsamma metabolismen (kvinnligt kön, äldre, icke-rökare) bör man överväga en reducerad startdos. Dosökning hos dessa patienter bör ske med försiktighet.

I fall där dosökning om 2,5 mg anses vara nödvändig, bör Olanzapine Glenmark tabletter användas.

(Se avsnitt 4.5 och 5.2.)

Pediatrisk population

Olanzapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av brist på data avseende säkerhet och effekt. I korttidsstudier på ungdomar har viktuppgång samt förändringar av lipid- och prolaktinnivåerna rapporterats i större omfattning än i studier på vuxna (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Patienter med känd risk för glaukom med trång kammarvinkel.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från flera dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska noggrant följas upp under denna period.

Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar

Olanzapin rekommenderas inte till patienter med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar på grund av ökad mortalitet och risk för cerebrovasculära biverkningar. Mortalitetsincidensen fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska studier (6-12 veckors behandlingstid) på äldre patienter (genomsnittsålder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Den högre mortalitetsincidensen var inte relaterad till olanzapindosen (genomsnittlig dagsdos 4,4 mg) eller behandlingstidens längd. Predisponerande riskfaktorer för ökad mortalitet innefattar ålder >65 år, dysfagi, behandling med lugnande medel, malnutrition och dehydrering, pulmonella tillstånd (pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobehandlade oberoende av dessa riskfaktorer.

I dessa kliniska studier rapporterades cerebrovasculära biverkningar (t ex stroke, transitorisk ischemisk

attack) vilka även inkluderade dödsfall. De cerebrovasculära biverkningarna var tre gånger vanligare hos olanzapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade (1,3 % respektive 0,4 %). Alla olanzapin- respektive placebobehandlade patienter, som fick cerebrovasculära biverkningar, hade riskfaktorer för detta. Hög ålder (>75 år) och vaskulär demens/demens av blandad typ identifierades som riskfaktorer för cerebrovasculära biverkningar i samband med olanzapinbehandling. Behandlingseffekten av olanzapin fastställdes inte i dessa studier.

Parkinsons sjukdom

Olanzapin rekommenderas inte vid behandling av psykos inducerad av dopaminagonister hos patienter med Parkinsons sjukdom.

I kliniska studier har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo (se även avsnitt 4.8), och vid behandling av psykotiska symtom var olanzapin inte effektivare än placebo. I dessa studier krävdes att patienterna vid starten var stabila på den lägsta effektiva dosen av sitt läkemedel (dopaminagonist) mot Parkinsons sjukdom och att de skulle stå kvar på samma läkemedel och dosering mot denna sjukdom genom hela studien. Olanzapin gavs initialt i dosen 2,5 mg/dag och titrerades till maximalt 15 mg/dag baserat på studieläkarens bedömning.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett tillstånd som sammankopplas med antipsykotisk medicinering och som kan vara livshotande.

Sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med olanzapin.

Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm).

Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinasa, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njurinsufficiens.

Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller uppvisar hög feber av okänd orsak utan ytterligare kliniska manifestationer av NMS, ska all behandling med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, avbrytas.

Hyperglykemi och diabetes

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i enstaka fall med ketoacidosis eller koma, har rapporterats som en mindre vanlig biverkning och inkluderar några dödsfall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter årligen. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (som t.ex. polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och hos patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus, bör regelbunden glukoskontroll göras. Vikten bör kontrolleras regelbundet, t.ex. vid behandlingsstart, efter 4, 8 och 12 veckor och därefter kvartalsvis.

Lipidförändringar

Icke önskvärda lipidförändringar har observerats hos patienter i placebokontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Lipidförändringarna bör handhas på sätt som anses kliniskt lämpligt, särskilt hos patienter som lider av dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer att utveckla störningar i lipidomsättningen. Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, bör lipidkontroll göras regelbundet enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter vart femte år.

Antikolinerg aktivitet

Olanzapin uppvisade *in vitro* antikolinerg aktivitet men i de kliniska försöken konstaterades endast en låg frekvens av sådana effekter. Eftersom klinisk erfarenhet är begränsad för patienter med samtidig annan sjukdom tillråds försiktighet vid förskrivning av olanzapin till patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus och liknande sjukdomar.

Leverfunktion

Övergående, asymtomatisk förhöjning av leveraminotransferaser, alanintransferas ALAT, aspartattransferas ASAT, är vanligt, särskilt i början av behandlingen, varför försiktighet och uppföljning tillråds vid behandling av patienter med förhöjda ALAT- och/eller ASAT-värden samt för patienter med tecken på försämrad leverfunktion, patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter som behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel.

I fall när hepatit (inkluderande hepatocellulär eller kolestatisk leverskada eller blandleverskada) diagnostiserats bör behandling med olanzapin avslutas.

Neutropeni

Försiktighet ska iaktas hos patienter med låga leukocyt- och/eller neutrofilvärden, hos patienter som får läkemedel som orsakar neutropeni, hos patienter som tidigare har haft läkemedelsinducerad benmärgssuppression/toxicitet eller benmärgssuppression förorsakad av samtidig sjukdom, strålterapi eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofil sjukdom eller myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som vanlig biverkan då olanzapin intagits samtidigt med valproat (se avsnitt 4.8).

Utsättande av behandlingen

Isällsynta fall ($\geq 0,01\%$ och $< 0,1\%$) har akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående eller kräkningar rapporterats vid abrupt utsättande av olanzapin.

QT-intervall

Kliniskt betydelsefull QTc-förlängning (Fridericia QT-korrigerad [$QTcF$] ≥ 500 millisekunder [msek] vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet hos patienter med utgångsvärde $QTcF < 500$ msek) har förekommit i mindre vanliga fall (0,1 % till 1 %) i kliniska studier hos patienter som behandlats med olanzapin men inga signifikanta skillnader i relaterade kardiella händelser jämfört med placebo observerades. Man bör dock vara försiktig då olanzapin förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QTc-tiden, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboemboli

Ventromboemboli, som tidsmässigt sammanföll med olanzapinbehandling, har rapporterats mindre vanligt ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$). Orsakssamband mellan förekomst av ventromboemboli och olanzapinbehandling har inte fastställts. Eftersom patienter med schizofreni dock ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för ventromboemboli, bör alla tänkbara riskfaktorer för ventromboemboli, t ex immobilisering, identifieras och preventiva åtgärder insättas.

Generell CNS-aktivitet

På grund av olanzapins primära CNS-effekt bör försiktighet iaktas då det kombineras med andra centralt verkande läkemedel och alkohol. Eftersom olanzapin *in vitro* uppvisar dopaminantagonistiska effekter kan det motverka effekten av direkta och indirekta dopaminagonister.

Kramper

Försiktighet bör iaktas då olanzapin ges till patienter med känd benägenhet för kramper, eller som utsätts för faktorer som kan sänka kramptröskeln. Kramper har rapporterats som en mindre vanlig biverkning i samband med olanzapinbehandling. I de flesta av dessa fall har en känd benägenhet för kramper eller riskfaktorer för kramper rapporterats.

Tardiv dyskinesi

I jämförande kliniska studier, som pågick i upp till ett år, gav olanzapin upphov till statistiskt signifikant lägre incidens behandlingsrelaterad dyskinesi. Risken för tardiv dyskinesi ökar vid längre

tids behandling. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska man överväga att reducera dosen eller utsätta olanzapin helt. Dessa symtom kan kortvarigt försämrats och även uppträda efter behandlingens slut.

Postural hypotoni

Postural hypotoni observerades i låg frekvens hos äldre patienter i de kliniska försöken. Det rekommenderas att blodtrycket mäts regelbundet hos patienter över 65 år.

Plötslig hjärtdöd

Efter godkännandet för försäljning, har det inkommit biverkningsrapporter om plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlas med olanzapin. I en retrospektiv observations kohort-studie, fann man att risken för förmodad plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlades med olanzapin var ungefär dubbelt så stor, som för patienter som inte behandlades med antipsykotiska läkemedel. I studien var risken för olanzapin jämförbar med risken för atypiska antipsykotiska läkemedel i en poolad analys.

Pediatrik population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar. I studier på patienter i åldrarna 13-17 år har olika biverkningar iakttagits, inklusive viktuppgång, förändrade metaboliska parametrar och ökade prolaktinnivåer. Långtidsutfallet för dessa effekter har inte studerats och är fortfarande okänt (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Fenylalanin

Olanzapine Glenmark Europe munsönderfallande tablett innehåller aspartam, som är en fenylalaninkälla. Kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner som kan påverka olanzapin

Eftersom olanzapin metaboliseras av CYP1A2 kan substanser som specifikt inducerar eller hämmar detta isoenzym påverka farmakokinetiken av olanzapin.

Induktion av CYP1A2

Olanzapins metabolism kan induceras vid rökning och behandling med karbamazepin, vilket kan ge lägre olanzapinkoncentrationer.

Endast en liten till måttlig ökning av olanzapins clearance har observerats.

Den kliniska betydelsen är sannolikt begränsad, dock rekommenderas klinisk övervakning, och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om så erfordras (se avsnitt 4.2).

Hämning av CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2-hämmare, har visat sig hämma metabolismen av olanzapin signifikant.

C_{max} för olanzapin ökade med i genomsnitt 54 % hos kvinnliga icke-rökare och 77 % hos manliga rökare, som erhållit fluvoxamin. AUC för olanzapin ökade med i genomsnitt 52 % respektive 108 %.

En lägre startdos av olanzapin bör övervägas till patienter som använder fluvoxamin eller någon annan CYP1A2-hämmare, som t ex ciprofloxacin.

En sänkning av olanzapindosen bör övervägas om behandling med en CYP1A2-hämmare påbörjas.

Sänkt biotillgänglighet

Aktivt kol reducerar biotillgängligheten av oralt givet olanzapin med 50-60 % och därför bör detta tas minst 2 timmar före eller efter olanzapin.

Fluoxetin (en CYP2D6-hämmare), engångsdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påverkar inte farmakokinetiken av olanzapin signifikant.

Potentiell påverkan av olanzapin på andra läkemedel

Olanzapin kan motverka de direkta eller indirekta effekterna av dopaminagonister.

Olanzapin hämmar inte de viktigaste CYP450-isoenzymerna *in vitro* (t ex 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Inga särskilda interaktioner förväntas därför, vilket verifierats genom *in vivo*-studier. Ingen hämning av metabolismen av följande aktiva substanser kunde konstateras: tricykliska antidepressiva (representanter huvudsakligen för CYP2D6-steget), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 och 2C19).

Inga interaktioner uppkom då olanzapin gavs samtidigt med litium eller biperiden.

Vid behandlingskontroll av valproat tydde inte plasmanivåerna på att någon justering av valproatdosen fordras vid insättning av samtidig olanzapinterapi.

CNS-påverkan

Försiktighet ska iaktas hos patienter som förbrukar alkohol eller får läkemedel som kan ge CNS-depression.

Samtidig användning av olanzapin och läkemedel mot Parkinsons sjukdom på patienter med Parkinsons sjukdom och demens rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

QTc-intervall

Försiktighet bör iaktas om olanzapin ges samtidigt med läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska studier av gravida kvinnor saknas. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkaren om graviditet inträffar eller om graviditet planeras under behandling med olanzapin. Eftersom erfarenheten är begränsad ska olanzapin endast användas under graviditet då moderns behov nog vägs mot riskerna för fostret.

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolence, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant.

Amning

Utsöndring av olanzapin i modersmjölk har visats i en studie på ammande, friska kvinnor. Barnets exponering (mg/kg) vid steady state uppskattades till i genomsnitt 1,8 % av moderns olanzapindos (mg/kg). Amning under behandling med olanzapin tillråds ej.

Fertilitet

Påverkan på fertilitet är okänd (se avsnitt 5.3 för preklinisk information).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Eftersom olanzapin kan ge dåsighet och yrsel ska patienterna varnas för att handha maskiner inklusive framföra motorfordon.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Vuxna

De oftast rapporterade biverkningarna (sågs hos ≥ 1 % av patienterna) i samband med användning av olanzapin i kliniska studier var somnolens, viktuppgång, eosinofili, förhöjda nivåer av prolaktin, kolesterol, glukos och triglycerider (se avsnitt 4.4), glukosuri, ökad aptit, yrsel, akatysi, parkinsonism leukopeni, neutropeni (se avsnitt 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotoni, antikolinerga effekter, övergående asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (se avsnitt 4.4), utslag, asteni, trötthet, feber, ledsmärta, förhöjt alkaliskt fosfat, hög gammaglutamyltransferasnivå, hög urinsyranivå, hög kreatinfosfokinasnivå och ödem.

Summering av biverkningar i tabellform

I nedanstående biverkningstabell upptas de biverkningar och laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och vid kliniska prövningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹	
Immunsystemet				
		Överkänslighet ¹¹		
Metabolism och nutrition				
Viktuppgång ¹	Förhöjd kolesterolnivå ^{2, 3} Förhöjd glukosnivå ⁴ Förhöjd triglyceridnivå ^{2, 5} Glykosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetessjukdomen, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Centrala och perifera nervsystemet				
Somnolens	Yrsel Akatysi ⁶ Parkinsonism ⁶ Dyskinesi ⁶	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Stamning ¹¹ Dysartri Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4) ¹² Utsättningssymtom ⁷¹²	

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Hjärtat				
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)	Ventrikulär takykardi/ flimmer, plötsligt dödsfall (se avsnitt 4.4) ¹¹	
Blodkärl				
Ortostatisk hypotoni ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos) (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Magtarmkanalen				
	Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och muntorrhet	Utspänd buk ⁹ Hyper- salivering ¹¹	Pankreatit ¹¹	
Lever och gallvägar				
	Övergående, asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransfe- raser (ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4)		Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) ¹¹	
Hud och subkutan vävnad				
	Utslag	Fotosensitivitets- reaktioner Alopeci		Läkemedelsreakti- on med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolys ¹¹	
Njurar och urinvägar				
		Urininkontinens, Urinretention urinträngningar ¹¹		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				
				Neonatalt utsättnings- syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
	Erektill	Amenorré	Priapism ¹²	

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
	dysfunktion hos män Minskad libido hos båda könen	Bröstförstoring Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/bröstförstoring hos män		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	Asteni Trötthet Ödem Feber ¹⁰			
Undersökningar				
Förhöjd plasmapolaktinni vå ⁸	Förhöjt alkaliskt fosfatas ¹⁰ Hög kreatinfosfokinas-nivå ¹¹ Hög gamma-glutamyltransferasnivå ¹⁰ Hög urinsyranivå ¹⁰	Ökad total bilirubinnivå		

¹Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med Body Mass Index (BMI) vid studiens start. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med $\geq 7\%$ jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (22,2%), viktuppgång med $\geq 15\%$ var vanligt (4,2%) och $\geq 25\%$ var mindre vanligt (0,8%). Under långtidsbehandling (minst 48 veckor) var det mycket vanligt (64,4%, 31,7% respektive 12,3%) att patienterna fick en viktuppgång på $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ och $\geq 25\%$ jämfört med kroppsvikten vid studiens början.

² De största ökningarna i fastande lipidvärden (totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider) inträffade för patienter som inte visade några störningar i lipidomsättningen vid studiens början.

³ Normala värden ($< 5,17$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 6,2$ mmol/l). Förändringar i totalkolesterolvärden vid fasta från gränsvärden ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 6,2$ mmol/l) var mycket vanligt.

⁴ Normala nivåer fasteglukos ($< 5,56$ mmol/l) vid studiens början ökade till höga (≥ 7 mmol/l). Förändringar i fasteglukos från gränsvärden ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) vid studiens början till höga (≥ 7 mmol/l) var mycket vanligt.

⁵ Normala värden ($< 1,69$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 2,26$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsvärden ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 2,26$ mmol/l) var mycket vanligt.

⁶ I kliniska prövningar var incidensen parkinsonism och dystoni hos olanzapinbehandlade patienter numeriskt högre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant jämfört med placebobehandlade patienter. Olanzapinbehandlade patienter hade lägre incidens parkinsonism, akatysi och dystoni i jämförelse med titrerade doser av haloperidol. Eftersom det saknas detaljerad information om tidigare individuella akuta och tardiva extrapyramidala rörelsestörningar, kan man för närvarande inte dra slutsatsen att olanzapin orsakar mindre tardiv dyskinesi och/eller andra tardiva extrapyramidala syndrom.

⁷ Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar har rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.

⁸ I kliniska prövningar som pågick upp till 12 veckor, överskred prolaktinkoncentrationerna i plasma den övre normalgränsen för ungefär 30% av de olanzapinbehandlade patienterna, som hade normala prolaktinvärden vid studiens början. För majoriteten av dessa patienter var förhöjningarna generellt låga, och kvarstod på en nivå under det dubbla värdet för den övre normalgränsen.

⁹ Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹⁰ Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹¹ Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

¹² Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd vid övre gränsen av 95% konfidensintervall med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

Långtidsbehandling (minst 48 veckor)

Andelen patienter som hade ogynnsamma, kliniskt signifikanta förändringar gällande viktuppgång, glukos, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycerider, ökade med tiden. Hos vuxna patienter som fick 9-12 månaders behandling, minskade ökningen av medelblodglukosvärdet efter ungefär 6 månader.

Ytterligare information om speciella patientgrupper

I kliniska studier på äldre patienter med demens, har olanzapinbehandling resulterat i en högre mortalitetsincidens och en högre frekvens av cerebrovasculära biverkningar jämfört med placebo (se även avsnitt 4.4). Gångrubbningar och fall är mycket vanliga biverkningar vid användning av olanzapin till denna patientgrupp. Pneumoni, förhöjd kroppstemperatur, letargi, erytem, synhallucinationer och urininkontinens rapporterades som vanliga biverkningar.

I kliniska studier på patienter med läkemedelsinducerad (dopaminagonist) psykos i samband med Parkinsons sjukdom har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo.

I en klinisk studie av patienter med bipolär mani gav kombinationsbehandling med valproat och olanzapin upphov till neutropeni med en frekvens av 4,1 %; en möjlig bidragande faktor kan vara höga plasmanivåer av valproat. Olanzapin som administrerats tillsammans med litium eller valproat gav ökad frekvens (≥ 10 %) av tremor, muntorrhet, ökad aptit och viktökning. Talsvårigheter rapporterades också som vanliga. Vid kombinationsbehandling av olanzapin och litium eller divalproex förekom en ökning i kroppsvikt om ≥ 7 % hos 17,4 % av patienterna under den akuta behandlingen (upp till 6 veckor), jämfört med kroppsvikten före studiens början. Långtidsbehandling (upp till 12 månader) med olanzapin vid profylax av återfall i bipolär sjukdom gav en ökning i kroppsvikt om ≥ 7 % hos 39,9 % av patienterna, jämfört med kroppsvikten före studiens början.

Pediatrik population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar under 18 år. Även om inga jämförande kliniska studier mellan ungdomar och vuxna har utförts jämfördes data från studier på ungdomar med data från studier på vuxna.

I följande tabell upptas de biverkningar som rapporterats i högre frekvens hos ungdomar (i åldrarna 13-17 år) än hos vuxna eller biverkningar som endast identifierats vid kliniska korttidsstudier på ungdomar.

Kliniskt signifikant viktuppgång (≥ 7 %) tycks uppträda oftare hos den unga

patientgruppen, jämfört med vuxna med jämförbar exponering. Omfattningen av viktuppgången och andelen ungdomar som hade kliniskt signifikant viktuppgång var större hos de som fick långtidsbehandling (minst 24 veckor) jämfört med de som fick korttidsbehandling.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ($\geq 10\%$), vanlig ($\geq 1\%$ till, $< 10\%$).

Metabolism och nutrition Mycket vanlig: viktuppgång ¹³ , förhöjd triglyceridnivå ¹⁴ , ökad aptit. Vanlig: förhöjd kolesterolnivå ¹⁵
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanlig: sederig (inklusive hypersomni, letargi, somnolens).
Magtarmkanalen Vanlig: muntorrhet.
Lever och gallvägar Mycket vanlig: förhöjda nivåer av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT, se avsnitt 4.4).
Undersökningar Mycket vanlig: minskat totalbilirubin, ökat GGT, förhöjd plasmaprolaktinnivå ¹⁶ .

¹³Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 22 dagar) var viktuppgång om $\geq 7\%$ av kroppsvikten (kg) från studiens början mycket vanlig (40,6%), viktuppgång om $\geq 15\%$ av kroppsvikten från studiens början var vanlig (7,1%) och $\geq 25\%$ var vanlig (2,5%). Under långtidsbehandling (minst 24 veckor), fick 89,4% en viktuppgång om $\geq 7\%$, 55,3% en viktuppgång om $\geq 15\%$ och 29,1% en viktuppgång om $\geq 25\%$ av kroppsvikten från studiens början.

¹⁴Normala värden ($< 1,016$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 1,467$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsvärden ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från normalt vid studiens början ($< 4,39$ mmol/l) till högt ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanligt. Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från gränsvärden vid studiens början ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) till högt ($\geq 5,17$ mmol/l) var mycket vanlig.

¹⁶Förhöjda plasmaprolaktinnivåer rapporterades hos 47,4 % av de unga patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Mycket vanliga symtom vid överdosering ($> 10\%$ incidens) är takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, olika extrapyramidala symtom och sänkt medvetandegrad alltifrån sederig till koma.

Andra medicinskt viktiga sequela är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptikasyndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier ($< 2\%$ av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd.

Dödsfall har rapporterats vid akut överdosering om endast 450 mg men överlevnad har även rapporterats efter akut överdosering med cirka 2 g oralt olanzapin.

Behandling

Det finns ingen antidot till olanzapin.

Framkallande av kräkning rekommenderas ej.

Standardbehandling vid överdosering kan vara indicerad (t ex ventrikelsköljning, tillförsel av aktivt

kol). Tillförsel av aktivt kol har visats reducera den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50-60 %.

Symtomatisk behandling och klinisk uppföljning av vitalfunktioner, inkluderande behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödande av andningsfunktionen, bör ges i förhållande till klinisk status.

Ephinephrin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonisteffekt ska inte användas eftersom betastimulering kan förvärra hypotoni.

Kardiovaskulär uppföljning är nödvändig. för att upptäcka eventuella arrytmier. Medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, diazepiner, oxazepiner, tiazepiner och oxepiner, ATC kod: N05A H03.

Farmakodynamisk effekt

Olanzapin är ett neuroleptikum, ett medel mot mani och en stämningsstabiliserare som uppvisar en bred farmakologisk profil för en rad olika receptorer.

I de prekliniska studierna visade olanzapin ($K_i < 100$ nM) receptoraffinitet för serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; kolinerga muskarinreceptorer M_1 - M_5 ; α_1 -adrenoreceptorer och histamin- H_1 -receptorer.

Beteendestudier på djur visade $5HT$, dopamin och kolinerg antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade större *in vitro* affinitet för serotonin $5HT_2$ än för dopamin- D_2 -receptorn och större $5HT_2$ *in vivo* aktivitet än D_2 .

Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade aktiviteten vid mesolimbiska (A10) dopaminerga neuron men hade liten effekt på de striatala (A9) förgreningarna som är involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskar ett stereotyp beteende, ett mått på antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi (motorisk biverkan). Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Resultat från en PET-studie (Positron Emission Tomography) med friska försökspersoner som givits en oral engångsdos av 10 mg visar att olanzapin binds mer till $5HT_{2A}$ än dopamin- D_2 -receptorn. I ytterligare en studie (Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) imaging study) på schizofrena patienter konstaterades att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till striatal D_2 än de patienter som svarade på typiska neuroleptika och risperidon, en effekt jämförbar med klozapins.

Klinisk effekt

I två av två placebokontrollerade studier och två av tre studier med aktiv kontroll, inkluderande över 2 900 schizofrena patienter med både positiva och negativa symtom, visade olanzapin en statistiskt signifikant förbättring av både negativa och positiva symtom.

En internationell, dubbelblind, jämförande studie inkluderande 1 481 patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom och andra schizofreniliknande tillstånd med varierande grad av åtföljande depressiva symtom (basmedelvärde 16,6 på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) har genomförts. Den visade att olanzapin, vid en prospektiv sekundäranalys, gav en förändring av sinnesstämningsgraden, mätt från studiens början till dess slut. Denna var statistiskt signifikant

($p=0,001$) och gav en förbättring med $-6,0$ i jämförelse med haloperidol ($-3,1$).

Olanzapin uppvisade bättre effekt än placebo och seminatriumvalproat i att reducera de maniska symtomen under 3 veckor hos patienter med maniska eller blandade episoder av bipolär sjukdom. Olanzapin visade också jämförbar effekt med haloperidol vad beträffar andelen patienter med förbättring av maniska och depressiva symtom vid 6 och 12 veckor.

I en studie där olanzapin gavs i kombination med litium eller valproat i minst 2 veckor gav tillägget av 10 mg olanzapin (samtidig behandling med litium eller valproat) större reduktion av de maniska symtomen än enbart litium eller valproat efter 6 veckor.

Olanzapin visade sig statistiskt signifikant överlägset placebo vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, som var primär endpoint, i en 12-månaders studie av återfall hos patienter med maniska episoder, som förbättrats med olanzapin och sedan randomiserats till antingen olanzapin eller placebo. Olanzapin visade sig också statistiskt signifikant bättre än placebo i att förhindra både återfall i mani och återfall i depression.

I en annan 12-månadersstudie av återfall hos patienter med maniska episoder, som förbättrats med en kombination av olanzapin och litium och sedan randomiserats till enbart olanzapin eller enbart litium, var olanzapin inte sämre än litium vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, som var primär endpoint: skillnaden var dock inte statistiskt signifikant (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %; $p = 0,055$).

I en 18-månadersstudie på patienter med maniska eller blandade episoder, där patienterna stabiliserats med olanzapin och litium eller valproat, var långtidsbehandling med olanzapin i kombination med litium eller valproat inte statistiskt signifikant bättre än antingen litium eller valproat enbart i att förhindra återfall i bipolär sjukdom, definierad enligt nuvarande diagnostiska kriterier.

Pediatrik population

Kontrollerad effektdata för ungdomar (i åldrarna 13-17 år) är begränsad till korttidsstudier avseende effekt vid schizofreni (6 veckor) och mani i samband med bipolär I-störning (3 veckor) på färre än 200 ungdomar. Olanzapin gavs i flexibel dos, med start på 2,5 mg och därefter upp till 20 mg dagligen. Under behandlingen med olanzapin ökade ungdomarna väsentligt mer i vikt, jämfört med vuxna. Förändringarna i fastevärden av total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och prolaktin (se avsnitt 4.4 och 4.8) var större hos ungdomar än hos vuxna. Kontrollerade data saknas om bibehållen effekt och långtidssäkerhet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Information om långtidssäkerhet kommer primärt från okontrollerade data från öppen förskrivning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Olanzapin absorberas väl efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration nås efter 5-8 timmar. Absorptionen påverkas ej av föda. Absolut oral biotillgänglighet i förhållande till intravenös administrering har ej undersökts.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är ca 93 % i koncentrationsintervallet 7 - ca 1 000 ng/ml. Olanzapin är huvudsakligen bundet till albumin och alfa1-glykoproteinsyra.

Metabolism

Olanzapin metaboliseras i levern genom konjugering och oxidering. Den cirkulerande huvudmetaboliten är 10-N-glukuroniden, som ej passerar blod-hjärnbarriären. Bildningen av N-desmetyl- och 2-hydroximetylmetaboliterna sker via cytokromerna P450-CYP1A2 och P450-CYP2D6. Båda dessa metaboliter uppvisar betydligt lägre *in vivo* farmakologisk effekt än olanzapin i djurstudier. Den dominerande farmakologiska aktiviteten kommer från modermolekylen olanzapin.

Eliminering

Den terminala halveringstiden efter oral administrering till friska försökspersoner varierar beroende

på ålder och kön.

Friska, äldre (65 år och äldre) försökspersoner har en förlängd halveringstid jämfört med yngre försökspersoner (medelvärde 51,8 mot 33,8 timmar) och clearance är reducerat (17,5 mot 18,2 l/timme). Den farmakokinetiska variabiliteten hos äldre personer ligger dock inom samma intervall som för yngre personer. Hos 44 patienter >65 år med schizofreni, som erhållit olanzapindoser från 5 till 20 mg per dag, konstaterades inte någon skillnad i biverkningsprofil.

Halveringstiden hos kvinnor i jämförelse med män är något förlängd (medelvärde 36,7 mot 32,3 timmar) och clearance är reducerat (18,9 mot 27,3 l/timme). Biverkningsprofilen av 5-20 mg olanzapin är dock jämförbar mellan kvinnor (n=467) och män (n=869).

Nedsatt njurfunktion

Ingen signifikant skillnad i halveringstid har konstaterats för patienter med försämrad njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/minut) i jämförelse med friska försökspersoner (medelvärde 37,7 mot 32,4 timmar), ej heller i clearance (21,2 mot 25,0 l/timme). Massbalansstudier har visat att cirka 57 % av olanzapin utsöndras, huvudsakligen som metaboliter, i urinen.

Nedsatt leverfunktion

I en mindre studie på effekten av nedsatt leverfunktion hos 6 patienter med kliniskt signifikant (Childs Pugh-klass A (n = 5) och B (n = 1)) cirros sågs liten effekt på farmakokinetiken för oralt administrerat olanzapin (2,5 – 7,5 mg engångsdos). Patienter med mild till måttlig leverdysfunktion hade något ökad systemisk clearance och snabbare eliminerings halveringstid jämfört med försökspersoner utan leverdysfunktion (n = 3). Det fanns fler rökare bland patienter med cirros (4/6; 67%) än hos patienter utan nedsatt leverfunktion (0/3; 0%).

Rökning

Halveringstiden är längre hos icke-rökare i jämförelse med rökare (män och kvinnor) (38,6 respektive 30,4) och clearance är reducerat (18,6 respektive 27,7 l/timme).

Plasmaclearance av olanzapin är lägre hos äldre jämfört med yngre personer, hos kvinnor jämfört med män och hos icke-rökare jämfört med rökare. Variabiliteten i de farmakokinetiska egenskaperna för olanzapin är dock större mellan individer än den inverkan som ålder, kön eller rökning har på clearance och halveringstid.

Inga skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan kaukasiska, japanska eller kinesiska försökspersoner har konstaterats.

Pediatrisk population

Ungdomar (i åldrarna 13-17 år):

Olanzapins farmakokinetik är likartad hos ungdomar och vuxna. I kliniska studier utsattes ungdomar för i genomsnitt 27 % mer olanzapin. Demografiska skillnader mellan ungdomar och vuxna inkluderar en lägre genomsnittlig kroppsvikt, och färre ungdomar var rökare. Sådana faktorer bidrar möjligen till den högre genomsnittliga exponering som observerats hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet (vid engångsdos)

Symtomen på oral toxicitet hos gnagare är desamma som för andra potenta neuroleptiska substanser: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniska kramper, salivavsöndring och minskad viktökning. I medeltal är den letala dosen ca 210 mg/kg (mus) och 175 mg/kg (råtta). Hund tolererar en singel oral dos upp till 100 mg/kg utan dödsfall. Kliniska tecken inkluderar sederig, ataxi, tremor, ökad hjärtfrekvens, ansträngd andning, mios och anorexi. Hos apa har engångsdoser upp till 100 mg/kg resulterat i utmattning och vid högre doser, sänkt medvetandegrad.

Kronisk toxicitet

I 3-månadersstudier på mus och 1-årsstudier på råtta och hund är de dominerande effekterna CNS-depression, antikolinerga effekter och perifera hematologiska störningar. Tolerans utvecklas mot CNS-depression. Tillväxtparametrarna minskar vid höga doser. Reversibla effekter av förhöjda prolaktinvärden hos råtta inkluderar minskad ovarie- och livmodervikt och morfologiska förändringar i det vaginala epitelet och i bröstkörtlarna.

Hematologisk toxicitet

Effekter på de hematologiska parametrarna ses hos samtliga djurarter. De omfattar dosrelaterad minskning av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifik minskning av cirkulerande leukocyter hos råtta; dock ses inga tecken på benmärgscytotoxicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi kan ses hos några hundar som behandlats med 8 eller 10 mg/kg/dag (AUC 12-15 gånger större än hos människa efter en dos av 12 mg). Hos hundar med cytopeni ses inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

Reproduktionstoxikologi

Olanzapin har inga teratogena effekter. Sederig påverkar parningsförmågan hos hanråttor. Östrogencykeln påverkas vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala dosen för människa) och reproduktionsparametrar påverkas hos råttor som får 3 mg/kg (9 gånger maximal humandos).

Hos avkomman till råttor som erhållit olanzapin ses försening i fetal utveckling och övergående minskad aktivitet.

Mutagenicitet

Olanzapin visar inga mutagena eller klastogena effekter i något av standardtesten, som omfattar mutagenicitetstest på bakterier samt *in vitro* och *in vivo* däggdjurstest.

Karcinogenicitet

Baserat på resultat från studier på mus och råtta dras slutsatsen att olanzapin inte har någon karcinogen effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Cellulosa, mikrokristallin
Aspartam (E 951)
Krospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister med 28, 56 eller 70 tabletter per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D-82194
Gröbenzell, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/588/010

EU/1/09/588/011

EU/1/09/588/012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 03 december 2009

Datum för förnyat godkännande: 19 augusti 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited
Building 2, Croxley Green Business Park,
Croxley Green,
Hertfordshire, WD18 8YA,
Storbritannien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Vid tidpunkten då godkännandet för försäljning beviljas behöver inga periodiska säkerhetsrapporter lämnas in för detta läkemedel. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska dock lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel om det finns med på den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• ***Riskhanteringsplan***

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg munsönderfallande tablett

olanzapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller 5 mg olanzapin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller aspartam.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Munsönderfallande tablett

28 munsönderfallande tablett

56 munsönderfallande tablett

70 munsönderfallande tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Tabletterna ska lösas upp i munnen eller i en dryck. Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D-82194
Gröbenzell, Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/588/001
EU/1/09/588/002
EU/1/09/588/003

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg munsönderfallande tablett

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Aluminiumblister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg munsönderfallande tabletter

olanzapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg munsönderfallande tabletter

olanzapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller 10 mg olanzapin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller aspartam.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Munsönderfallande tablett

28 munsönderfallande tabletter

56 munsönderfallande tabletter

70 munsönderfallande tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Tabletterna ska lösas upp i munnen eller i en dryck. Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D-82194
Gröbenzell, Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/588/004
EU/1/09/588/005
EU/1/09/588/006

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg munsönderfallande tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Aluminiumblister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg munsönderfallande tabletter

olanzapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg munsönderfallande tablett

olanzapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller 15 mg olanzapin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller aspartam.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Munsönderfallande tablett

28 munsönderfallande tablett

56 munsönderfallande tablett

70 munsönderfallande tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Tabletterna ska lösas upp i munnen eller i en dryck. Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D-82194
Gröbenzell, Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/588/007
EU/1/09/588/008
EU/1/09/588/009

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg munsönderfallande tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Aluminiumblister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg munsönderfallande tabletter

olanzapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg munsönderfallande tabletter

olanzapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller 20 mg olanzapin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller aspartam.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Munsönderfallande tablett

28 munsönderfallande tabletter

56 munsönderfallande tabletter

70 munsönderfallande tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Tabletterna ska lösas upp i munnen eller i en dryck. Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D-82194
Gröbenzell, Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/588/010

EU/1/09/588/011

EU/1/09/588/012

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg munsönderfallande tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Aluminiumblister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg munsönderfallande tabletter

olanzapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg munsönderfallande tabletter
Olanzapine Glenmark Europe 10 mg munsönderfallande tabletter
Olanzapine Glenmark Europe 15 mg munsönderfallande tabletter
Olanzapine Glenmark Europe 20 mg munsönderfallande tabletter
olanzapin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel, Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Olanzapine Glenmark Europe är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Olanzapine Glenmark Europe
3. Hur du tar Olanzapine Glenmark Europe
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Olanzapine Glenmark Europe ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. VAD OLANZAPINE GLENMARK EUROPE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Olanzapine Glenmark Europe innehåller den aktiva substansen olanzapin. Olanzapine Glenmark Europe tillhör läkemedelsgruppen neuroleptika och används för att behandla följande tillstånd:

- Schizofreni, en sjukdom med symtom som att höra, se eller förnimma något som inte finns, vanföreställningar, ovanlig misstänksamhet och tillbakadragenhet. Personer med dessa tillstånd kan också känna sig deprimerade, ängsliga eller spända.
- Måttliga till svåra maniska episoder, ett tillstånd med symtom som upphetsning och eufori.

Olanzapine Glenmark Europe förhindrar återfall av dessa symtom hos patienter med bipolär sjukdom och som har svarat på olanzapinbehandling i den maniska fasen.

2. VAD DU BEHÖVER VETA INNAN DU TAR OLANZAPINE GLENMARK EUROPE

Ta inte Olanzapine Glenmark Europe

- om du är allergisk (överkänslig) mot olanzapin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). En allergisk reaktion kan yttra sig som hudutslag, klåda, uppsvullet ansikte, svullna läppar eller svårighet att andas. Om detta skulle inträffa, kontakta din läkare.
- om du tidigare har haft ögonproblem som t ex vissa typer av glaukom (ökat tryck i ögat).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Olanzapine Glenmark Europe.

- Användning av Olanzapine Glenmark Europe på äldre patienter med demens rekommenderas inte eftersom det kan ge allvarliga biverkningar.

- Läkemedel av denna typ kan orsaka onormala rörelser i ansikte eller tunga. Kontakta din läkare om detta inträffar.
- Denna typ av läkemedel kan också orsaka en kombination av feber, andfåddhet, svettningar, muskelstelhet och dåsighet. Dessa biverkningar förekommer ytterst sällan men om de inträffar kontakta din läkare omedelbart.
- Viktuppgång har förekommit hos patienter som tar Olanzapine Glenmark Europe. Du och din läkare bör kontrollera din vikt regelbundet. Överväg remiss till dietist eller hjälp med dietlista om nödvändigt.
- Högt blodsocker och höga blodfettvärden (triglycerider och kolesterol) har förekommit hos patienter som tar Olanzapine Glenmark Europe. Din läkare bör göra blodtester för blodsocker och fettvärden innan du börjar ta Olanzapine Glenmark Europe och därefter med regelbundna mellanrum under behandlingen.
- Berätta för din läkare om du eller någon i din familj tidigare har haft blodpropp, eftersom läkemedel som dessa har förknippats med blodproppsbildning.

Det är viktigt att du talar om för din läkare om du lider av någon av följande sjukdomar:

- stroke eller lindrig form av stroke (tillfälliga symtom på stroke)
- Parkinsons sjukdom
- prostataproblem
- tarmvred (paralytisk ileus)
- lever- eller njursjukdom
- blodsjukdom
- hjärtsjukdom
- diabetes
- krampanfall
- om du vet att du kan ha saltbrist till följd av långvarig svår diarré och kräkningar eller använder diuretika (urindrivande medel)

För dementa patienter ska läkaren informeras om patienten haft stroke eller lindrigare form av stroke.

Är du över 65 år bör blodtrycket kontrolleras regelbundet av din doktor.

Barn och ungdomar

Olanzapine Glenmark Europe är inte avsett för patienter som är under 18 år.

Andra läkemedel och Olanzapine Glenmark Europe

Ta endast andra läkemedel under Olanzapine Glenmark Europe -behandlingen om din läkare tillråder detta. Tillsammans med följande läkemedel kan dåsighet uppkomma: medel mot depression och ångest samt sömnmedel (lugnande medel).

Tala om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du tar:

- läkemedel mot Parkinsons sjukdom
- karbamazepin (mot epilepsi och humörstabiliserande), fluvoxamin (mot depression) eller ciprofloxacin (antibiotika) – det kan vara nödvändigt att justera din Olanzapine Glenmark Europe dos.

Olanzapine Glenmark Europe med alkohol

Drick ej alkohol under behandling med Olanzapine Glenmark Europe, eftersom det Olanzapine Glenmark Europe tillsammans med alkohol kan orsaka dåsighet.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du ska inte ta detta läkemedel om du ammar, eftersom små mängder Olanzapine Glenmark Europe kan gå över i modersmjölken.

Hos nyfödda barn vars mammor har tagit Olanzapine Glenmark Europe under den sista trimestern (de sista tre månaderna av graviditeten), kan följande symtom förekomma: skakningar, stela och/eller svaga muskler, sömnhet, upprördhet, andningsproblem och svårigheter att äta. Om ditt barn får några av dessa symtom kan du behöva kontakta din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns risk för att du känner dig dåsig när du använder Olanzapine Glenmark Europe. Om detta inträffar, kör ej bil eller arbeta med verktyg eller maskiner och rådgör med din läkare om detta.

Olanzapine Glenmark Europe innehåller Aspartam

Olanzapine Glenmark Europe munsönderfallande tablett innehåller en fenylalaninkälla. Detta kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

3. HUR DU TAR OLANZAPINE GLENMARK EUROPE

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosen och behandlingstiden bestäms av din läkare. Dosen av Olanzapine Glenmark Europe är 5-20 mg per dag. Kontakta din läkare om symtomen återkommer men sluta inte att ta läkemedlet om inte din läkare sagt till dig att göra det.

Du ska ta Olanzapine Glenmark Europe en gång om dagen, enligt anvisningar från din läkare. Försök ta Olanzapine Glenmark Europe vid samma tidpunkt varje dag antingen vid måltid eller mellan måltider. Olanzapine Glenmark Europe ska tas oralt. Lägga tablett i munnen. Den löses genast upp och kan sedan enkelt sväljas. Du kan även lägga tablett i ett glas vatten, apelsinjuice, äppeljuice, mjölk eller i en kopp kaffe och röra om. Drick upp direkt.

Om du har tagit för stor mängd av Olanzapine Glenmark Europe

Patienter som har tagit för stor mängd Olanzapine Glenmark Europe har fått följande symtom: snabb hjärtfrekvens, agitation/aggressivitet, talsvårigheter, ofrivilliga rörelsestörningar (särskilt i ansikte eller tunga) och medvetandesänkning. Andra symtom kan vara: akut förvirring, kramper (epilepsi), koma, en kombination av feber, andfåddhet, svettning, muskelstelhet och dåsighet eller sömnhet, långsam andning, andningssvårighet, högt eller lågt blodtryck, onormal hjärtrytm. Kontakta omedelbart din läkare eller sjukhus om du får något av de uppräknade symtomen. Ta med dig återstående tablett.

Om du har glömt att ta Olanzapine Glenmark Europe

Ta dina tablett så snart du kommer ihåg. Ta inte två doser samma dag.

Om du slutar att ta Olanzapine Glenmark Europe

Det är viktigt att du följer din läkarens anvisningar och ej slutar att ta läkemedlet för att du känner dig bättre.

Om du plötsligt slutar att ta Olanzapine Glenmark Europe kan du uppleva symtom som svettning, sömnsvårigheter, diarréer, ångest, illamående och kräkningar. Din läkare kan rekommendera dig att minska dosen gradvis innan behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare omedelbart om du får:

- ofrivilliga rörelsestörningar (en vanlig biverkan som kan påverka upp till 1 av 10 användare) särskilt i ansikte eller tunga
- blodproppar i venerna (en mindre vanlig biverkning som kan påverka upp till 1 av 100 användare) särskilt i benen (symtomen är svullnad, smärta och rodnad på benen). Blodpropparna kan transporteras till lungorna och orsaka bröstsmärta och andningssvårigheter. Om du upplever några av dessa symptom ska du omedelbart söka vård.
- en kombination av feber, snabbare andning, svettningar, muskelstelhet och dåsighet eller sömnhet (frekvensen av denna biverkning kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga biverkningar (kan påverka mer än 1 av 10 användare) inkluderar

- viktökning
- sömnhet
- ökade nivåer av prolaktin i blodet.
- I början av behandlingen kan vissa personer känna yrsel eller svimma (med långsam hjärtfrekvens) särskilt när de reser sig från liggande eller sittande ställning. Detta försvinner ofta av sig själv. Om så ej är fallet, kontakta din läkare.

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare) inkluderar

- förändringar i nivåer av blodkroppar, blodfetter och i början av behandlingen, tillfälligt ökat antal leverenzymmer
- ökade sockernivåer i blodet och urinen
- förhöjd nivå av urinsyra och kreatinin fosfokinas i blodet
- ökad aptit
- yrsel
- rastlöshet
- darrningar
- rörelsesvårigheter (dyskinei)
- förstoppning
- muntorrhet
- utslag
- kraftlöshet
- extrem trötthet
- vätskeansamling som leder till svullnader i händer, vristar eller fötter
- feber, ledsmärta
- sexuella problem såsom minskad sexualdrift hos män och kvinnor eller erektionsproblem hos män.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare) inkluderar

- överkänslighet (t ex svullnad i munnen och halsen, klåda, utslag)
- diabetes eller försämring av diabetesjukdomen, ibland förenat med ketoacidosis (ketoner i blodet och urinen) eller koma
- kramper, i allmänhet vid känd benägenhet för kramper (epilepsi)
- muskelstelhet eller spasmer (inklusive ögonrörelser)
- myrkrypningar och känsla av rastlöshet i benen vid vila (restless legs)
- talsvårigheter
- stamning
- långsamma hjärtslag
- solkänslighet
- näsblödning
- utspänd buk
- dreglande
- minnesförlust eller glömska;
- urininkontinens; svårigheter att kissa
- håravfall
- utebliven eller förkortad menstruation
- och bröstförändringar hos män och kvinnor såsom onormal produktion av bröstmjolk eller onormal förstoring.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare) inkluderar

- sänkning av den normala kroppstemperaturen
- onormal hjärtrytm
- plötsligt, oförklarad dödsfall
- inflammation i bukspottkörteln som medfört svår magvärk, feber och sjukdomskänsla
- leversjukdom som yttrar sig i gulfärgning av hud och ögonvitor
- muskelsjukdom som yttrar sig i oförklarad värk och smärta
- och förlängd och/eller smärtsam erektion.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 patienter) inkluderar:

- Allvarliga allergiska reaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). DRESS uppträder inledningsvis med influensaliknande symtom med utslag i ansiktet och därefter genom mer utbredda utslag, feber, förstörade lymfkörtlar, förhöjda nivåer av leverenzymmer som ses i blodprov och förhöjda halter av en typ av vita blodkroppar (eosinofiler).

Vid medicinering med olanzapin kan äldre patienter med demens få stroke, lunginflammation, urininkontinens, ökad falltendens, extrem trötthet, synhallucinationer, ökad kroppstemperatur, hudrodnad och gångsvårigheter. Några dödsfall har rapporterats hos denna specifika patientgrupp.

För patienter med Parkinsons sjukdom kan Olanzapine Glenmark Europe förvärra symtomen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. HUR OLANZAPINE GLENMARK EUROPE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen samt på blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad..

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. FÖRPACKNINGENS INNEHÅLL OCH ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är olanzapin.
- Varje tablett Olanzapine Glenmark Europe innehåller 5 mg, 10 mg, 15 mg eller 20 mg olanzapin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa, aspartam (E 951), krosprovidon, magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Olanzapine Glenmark Europe marknadsförs som:

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg:

Gula, runda munsönderfallande tabletter med platt avrundad kant märkta med 'B' på ena sidan.

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg
Gula, runda munsönderfallande tabletter med platt avrundad kant märkta med 'OL' på ena sidan och 'D' på andra sidan.
Olanzapine Glenmark Europe 15 mg
Gula, runda munsönderfallande tabletter med platt avrundad kant märkta med 'OL' på ena sidan och 'E' på andra sidan.
Olanzapine Glenmark Europe 20 mg
Gula, runda munsönderfallande tabletter med platt avrundad kant märkta med 'OL' på ena sidan och 'F' på andra sidan.

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg, 10 mg, 15 mg och 20 mg finns i aluminium blisterförpackningar om 28, 56 och 70 munsönderfallande tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, D-82194
Gröbenzell, Tyskland

Tillverkare

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
City Tower, Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tjeckien

Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited
Building 2, Croxley Green Business Park,
Croxley Green,
Hertfordshire, WD18 8YA,
Storbritannien

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

България

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Česká republika

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Danmark

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 (8142) 44392 0

Eesti

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Ελλάδα

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany

Lietuva

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Luxembourg/Luxemburg

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Magyarország

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Malta

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tél/Tel: + 31 629 62 4818 / +31 40 245 3611

Norge

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Österreich

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany

Tel: + 49 (8142) 44392 199

España

Viso Farmacéutica S.L.U
Tél/Tel: + 34 911 593 944

France

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Hrvatska

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Ireland

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Ísland

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Sími: + 46 (0) 40 35 48 10

Italia

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Κύπρος

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Latvija

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Tel: + 49 (8142) 44392 199

Polska

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Portugal

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

România

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Slovenija

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Slovenská republika

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany
Tel: + 49 (8142) 44392 199

Suomi/Finland

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Puch/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Sverige

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

United Kingdom

Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited
Tél/Tel: + 44 (0) 800 4580 383

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>