

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tabletten  
Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tabletten  
Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten  
Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tabletten  
Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten  
Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg olanzapine.

*Hulpstof met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 71,3 mg lactose.

### Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg olanzapine.

*Hulpstof met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 68,9 mg lactose.

### Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg olanzapine.

*Hulpstof met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 103,3 mg lactose.

### Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olanzapine.

*Hulpstof met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 137,8 mg lactose.

### Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg olanzapine.

*Hulpstof met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 206,7 mg lactose.

### Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olanzapine.

*Hulpstof met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 275,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

### Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tabletten

Witte, biconvexe, ronde filmomhulde tabletten met de inscriptie "OL 2.5" aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

### Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tabletten

Witte, biconvexe, ronde filmomhulde tabletten met de inscriptie "OL 5" aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

#### Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten

Witte, biconvexe, ronde filmomhulde tabletten met de inscriptie “OL 7,5” aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

#### Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tabletten

Witte, biconvexe, ronde filmomhulde tabletten met de inscriptie “OL 10” aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

#### Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten

Lichtblauwe, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten met de inscriptie “OL 15” aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

#### Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten

Roze, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten met de inscriptie “OL 20” aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Volwassenen

Olanzapine is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.

Olanzapine is effectief in het handhaven van de klinische verbetering bij voortgezette behandeling van patiënten die in het beginstadium reageerden op de behandeling.

Olanzapine is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstige manische episode.

Bij patiënten wier manische episode heeft gereageerd op behandeling met olanzapine, is olanzapine bestemd ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

#### Volwassenen

Schizofrenie: de aanbevolen startdosering voor olanzapine is 10 mg per dag.

Manische episode: de startdosering is 15 mg als eenmaal daagse dosis bij monotherapie of 10 mg dagelijks in combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

Ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis: de aanbevolen startdosering is 10 mg per dag. Bij patiënten die olanzapine hebben gekregen voor de behandeling van een manische episode dient een behandeling ter voorkoming van een recidief te worden voortgezet met dezelfde dosis. Indien zich een nieuwe manische, gemengde of depressieve episode voordoet, dient de therapie met olanzapine te worden voortgezet (met optimalisering van de dosis indien noodzakelijk) met aanvullende therapie om de stemmingssymptomen te behandelen, op geleide van het klinisch beeld.

Tijdens de behandeling van schizofrenie, een manische episode en ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis kan de dagelijkse dosis worden aangepast op basis van het individuele klinisch beeld binnen een bereik van 5-20 mg per dag. Een verhoging tot een dosering hoger dan de aanbevolen startdosering wordt uitsluitend aanbevolen na een juiste medische herbeoordeling en dient normaal gesproken alleen plaats te vinden met intervallen van niet minder dan 24 uur. Olanzapine kan worden toegediend onafhankelijk van maaltijden, omdat de absorptie niet wordt beïnvloed door voedsel.

Geleidelijk afbouwen van de dosering dient te worden overwogen wanneer de behandeling met olanzapine wordt gestaakt.

### *Speciale patiëntengroepen*

#### Ouderen

Een lagere startdosering (5 mg/dag) wordt niet routinematig aanbevolen, maar dient overwogen te worden voor personen van 65 jaar en ouder indien klinische factoren dit rechtvaardigen (zie rubriek 4.4).

#### Verminderde nier- en/of leverfunctie

Een lagere startdosering (5 mg) dient overwogen te worden voor deze patiënten. In geval van matige leverinsufficiëntie (cirrose, Child-Pugh Klasse A of B) dient de startdosering 5 mg te zijn en slechts met voorzichtigheid te worden verhoogd.

#### Rokers

De startdosering en het doseringsbereik hoeven niet routinematig aangepast te worden voor niet-rokers t.o.v. rokers. Het metabolisme van olanzapine kan geïnduceerd worden door roken. Klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging van de olanzapinedosis kan, indien nodig, overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Wanneer meer dan 1 factor aanwezig is die kan leiden tot een trager metabolisme (vrouwelijk geslacht, bejaarden, niet-rokerstatus) dient overwogen te worden de startdosering te verlagen. Een verhoging in dosering, indien aangewezen, dient bij deze patiënten met de nodige voorzichtigheid plaats te vinden.

(Zie rubriek 4.5 en 5.2)

#### Pediatrische patiënten

Olanzapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar als gevolg van een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Een grotere mate van gewichtstoename, veranderingen in lipiden en prolactine zijn gemeld in kortetermijn onderzoeken bij adolescentie patiënten, vergeleken met onderzoeken bij volwassen patiënten. (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten met een bekend risico op nauwekamerhoekglaucoom.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Tijdens behandeling met antipsychotica kan het een aantal dagen tot enkele weken duren voordat de klinische toestand van de patiënt verbetert. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden tijdens deze periode.

#### Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

Door een toename in mortaliteit en het risico op CVA (cerebrovasculair accident) wordt olanzapine niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (6-12 weken durend) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met dementiegerelateerde psychose en/of gestoord gedrag, kwam het 2 keer vaker voor dat patiënten overleden wanneer ze met olanzapine werden behandeld vergeleken met placebo (3,5% versus 1,5%). De hogere incidentie van overlijden was niet gerelateerd aan de dosis olanzapine (gemiddelde dagdosering 4,4 mg) of de duur van de behandeling.

Risicofactoren die deze patiëntenpopulatie vatbaar kunnen maken voor verhoogde mortaliteit zijn: leeftijd > 65 jaar, dysfagie, sedatie, ondervoeding en dehydratatie, longaandoeningen (bijvoorbeeld pneumonie, met of zonder aspiratie) of gelijktijdig gebruik van benzodiazepines. Echter, de hogere incidentie van overlijden in de groep die behandeld werd met olanzapine vergeleken met de met

placebo behandelde patiënten was onafhankelijk van deze risicofactoren.

In dezelfde klinische onderzoeken waren cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld CVA, beroerte, transient ischemic attack [TIA]), waaronder gevallen met dodelijke afloop, gemeld. Er was een 3-voudige toename in cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten behandeld met olanzapine vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld (1,3% versus 0,4%, respectievelijk). Alle olanzapine- en placebobehandelde patiënten die een cerebrovasculaire bijwerking hadden ervaren, hadden voorafgaand aan deze bijwerking bestaande risicofactoren. Leeftijd > 75 jaar en vasculair/gemengde dementie werden geïdentificeerd als risicofactoren voor cerebrovasculaire bijwerkingen geassocieerd met olanzapinebehandeling. De werkzaamheid van olanzapine was niet bewezen in deze onderzoeken.

#### Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen voor de behandeling van een door geneesmiddelen geïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In klinische onderzoeken werd verergering van de parkinsonsymptomen en -hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo (zie rubriek 4.8), en olanzapine was niet effectiever dan placebo in de behandeling van psychotische symptomen. In deze onderzoeken was het vereist dat patiënten in het begin stabiel waren op de laagste effectieve dosis van antiparkinsongeneesmiddelen (dopamineagonist) en gedurende het gehele onderzoek dezelfde antiparkinsongeneesmiddelen bleven gebruiken in dezelfde dosering. Olanzapine werd gestart met 2,5 mg/dag en opgebouwd tot een maximum van 15 mg/dag, gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

#### Maligne Neurolepticasyndroom (MNS)

MNS is een potentieel levensbedreigende aandoening die geassocieerd wordt met antipsychotica. Zeldzame gevallen, gemeld als MNS, zijn ook ontvangen in relatie tot olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale status en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en cardiale dysritmie). Bijkomende verschijnselen kunnen zijn een verhoogd creatinefosfokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Wanneer een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die duiden op MNS, of onverklaarde hoge koorts heeft zonder aanvullende klinische verschijnselen van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief olanzapine, gestaakt te worden.

#### Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of ontwikkeling van of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, is soms gemeld, waaronder enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor zijn. Het wordt geadviseerd om patiënten klinisch adequaat te volgen zoals beschreven wordt in de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld door het meten van bloedglucose bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna jaarlijks. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief olanzapine, dienen te worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte). Patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op tekenen van verslechtering van de glucosecontrole. Daarnaast dient ook regelmatig het gewicht te worden gecontroleerd, bijvoorbeeld bij baseline, 4, 8 en 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna ieder kwartaal.

#### Lipidenveranderingen

Ongewenste veranderingen in de lipiden zijn gezien bij met olanzapine behandelde patiënten in placebogecontroleerd klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen klinisch adequaat gereguleerd te worden, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief olanzapine, dienen regelmatig gecontroleerd te worden op lipiden in overeenstemming met gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna iedere 5 jaar.

#### Anticholinergische activiteit

Hoewel olanzapine *in vitro* een anticholinerge activiteit vertoonde, toonden de klinische onderzoeken

een lage incidentie van dergelijke gevallen. Aangezien klinische ervaring met olanzapine bij patiënten die lijden aan een bijkomende aandoening beperkt is, wordt geadviseerd dit met voorzichtigheid voor te schrijven aan patiënten met prostaathypertrofie of paralytische ileus en aanverwante aandoeningen.

#### Hepatische functie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT) werden vaak waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voorzichtigheid en periodieke controle is geboden bij patiënten met verhoogde ALAT- en/of ASAT-waarden; bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen; bij patiënten met reeds bestaande aandoeningen met beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die behandeld worden met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen waarin hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) is gediagnosticeerd dient de behandeling te worden gestaakt.

#### Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een laag aantal leukocyten en/of neutrofielen, om welke reden dan ook, bij patiënten met comedatie waarvan bekend is dat deze neutropenie kan veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie/toxiciteit, bij patiënten met beenmergdepressie t.g.v. een bijkomende ziekte, radiotherapie of chemotherapie en bij patiënten met hypereosinofilie of met myeloproliferatieve ziekte. Bij gelijktijdige toediening van olanzapine met valproaat is vaak neutropenie gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

#### Beëindiging van de behandeling

Acute symptomen zoals transpireren, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of braken zijn zelden gemeld ( $\geq 0,01\%$  en  $< 0,1\%$ ) wanneer olanzapine abrupt wordt gestaakt.

#### QT-interval

In klinisch onderzoek werd een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF]  $\geq 500$  milliseconden [msec] op een willekeurig moment na baseline bij patiënten met een baseline QTcF  $< 500$  msec) soms (0,1 tot 1%) gemeld bij patiënten behandeld met olanzapine zonder een significant verschil in cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met met placebo behandelde patiënten. Er is echter voorzichtigheid geboden wanneer olanzapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, vooral bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

#### Trombo-embolie

Een tijdelijk verband tussen behandeling met olanzapine en veneuze trombo-embolie is soms ( $\geq 0,1\%$  en  $< 1\%$ ) gemeld. Er is geen causaal verband vastgesteld tussen het optreden van veneuze trombo-embolie en behandeling met olanzapine. Echter, aangezien patiënten met schizofrenie vaak verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE (bijvoorbeeld immobilisatie van patiënten) te worden geïdentificeerd en preventieve maatregelen dienen te worden genomen.

#### Algemene werking op het zenuwstelsel

Aangezien olanzapine voornamelijk op het centrale zenuwstelsel werkt, is voorzichtigheid geboden wanneer het in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen dan wel alcohol wordt gebruikt. Omdat het *in vitro* dopamineantagonisme vertoont, kan olanzapine de effecten van directe en indirecte dopamineagonisten tegenwerken.

#### Convulsies

Olanzapine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of voor wie factoren gelden die de convulsiedrempel kunnen verlagen. Het optreden van convulsies is soms gemeld bij patiënten die worden behandeld met olanzapine. In de meeste van deze gevallen werden een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld.

#### Tardieve dyskinesie

In vergelijkende onderzoeken van één jaar of minder werd olanzapine geassocieerd met een statistisch significant lagere incidentie van behandelingsgerelateerde dyskinesie. Het risico op tardieve dyskinesie neemt echter toe bij langdurige therapie; als er daarom klachten of symptomen van tardieve dyskinesie optreden bij een patiënt die olanzapine gebruikt, dient een verlaging van de dosering of staking overwogen te worden. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs verschijnen na het staken van de behandeling.

#### Orthostatische hypotensie

Tijdens klinische onderzoeken met olanzapine werd orthostatische hypotensie af en toe waargenomen bij ouderen. Het wordt aanbevolen de bloeddruk regelmatig te meten bij patiënten ouder dan 65 jaar.

#### Plotselinge hartdood

In rapporten na het op de markt brengen van olanzapine is het optreden van plotselinge hartdood gerapporteerd bij patiënten met olanzapine. In een retrospectieve observationele cohortstudie was de kans op vooronderstelde plotselinge hartdood bij patiënten behandeld met olanzapine ongeveer twee keer zo groot als bij patiënten die geen antipsychotica gebruikten. In de studie was het risico van olanzapine vergelijkbaar met het risico van atypische antipsychotica die in een samengevoegde analyse waren geïnculdeerd.

#### Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten. Onderzoeken bij patiënten tussen 13-17 jaar lieten diverse ongewenste bijwerkingen zien, zoals gewichtstoename, veranderingen in metabole parameters en toename van prolactinespiegels (zie rubriek 4.8 en 5.1).

#### Hulpstof

##### *Lactose*

Olanzapine Teva filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen deze medicatie niet te gebruiken.

### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### Mogelijke interacties met invloed op olanzapine

Aangezien olanzapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2, kunnen stoffen die dit iso-enzym specifiek kunnen induceren of remmen, de farmacokinetiek van olanzapine beïnvloeden.

#### Inductie van CYP1A2

Het metabolisme van olanzapine kan worden geïnduceerd door roken en carbamazepine, wat kan leiden tot verminderde concentraties van olanzapine. Er is slechts lichte tot matige verhoging van de klaring van olanzapine waargenomen. De klinische consequenties zijn waarschijnlijk beperkt, maar klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging van de dosis olanzapine kan, indien noodzakelijk, overwogen worden (zie rubriek 4.2).

#### Remming van CYP1A2

Van fluvoxamine, een specifieke CYP1A2-remmer, is aangetoond dat het het metabolisme van olanzapine significant remt. De gemiddelde toename in de  $C_{max}$  van olanzapine, volgend op fluvoxamine, was 54% bij vrouwelijke niet-rokers en 77% bij mannelijke rokers. De gemiddelde toename van de AUC van olanzapine, was respectievelijk 52% en 108%. Een lagere startdosis van olanzapine dient te worden overwogen bij patiënten die fluvoxamine of enige andere CYP1A2-remmers gebruiken, zoals ciprofloxacine. Een lagere dosis olanzapine dient te worden overwogen als wordt begonnen met een behandeling met een remmer van CYP1A2.

#### Verminderde biologische beschikbaarheid

Geactiveerde kool vermindert de biologische beschikbaarheid van oraal olanzapine met 50 tot 60% en moet ten minste 2 uur voor of na olanzapine worden ingenomen.

Van fluoxetine (een remmer van CYP2D6), een enkele dosis antacidum (aluminium, magnesium) of cimetidine is niet aangetoond dat deze de farmacokinetiek van olanzapine significant beïnvloeden.

#### Mogelijkheid van olanzapine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Olanzapine kan een antagonistisch effect hebben op directe en indirecte dopamineagonisten.

Olanzapine remt niet de belangrijkste CYP450-iso-enzymen *in vitro* (bijvoorbeeld 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Er wordt dus geen specifieke interactie verwacht, zoals bevestigd met behulp van *in-vivo*-onderzoeken waar geen remming van het metabolisme van de volgende actieve stoffen werd gevonden: tricyclische antidepressiva (die voornamelijk de CYP2D6-route vertegenwoordigen), warfarine (CYP2C9), theofylline (CYP1A2) of diazepam (CYP3A4 en 2C19).

Olanzapine liet geen interactie zien wanneer het gelijktijdig werd toegediend met lithium of biperideen.

Therapeutische controle van de valproaatplasmaspiegels gaf geen indicatie dat aanpassing van de valproaatdosis noodzakelijk is na de start van gelijktijdige toediening van olanzapine.

#### Algemene werking op het zenuwstelsel

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die alcohol gebruiken of geneesmiddelen krijgen die depressie van het centrale zenuwstelsel kunnen veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van olanzapine met antiparkinsongeneesmiddelen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### QTc-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer olanzapine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen adequate, goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen beschikbaar. Patiënten dienen te worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij zwanger raken of zwanger willen worden tijdens de behandeling met olanzapine. Desondanks, omdat de humane ervaring beperkt is, dient olanzapine slechts gebruikt te worden tijdens de zwangerschap wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Pasgeboren kinderen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder olanzapine), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

#### Borstvoeding

In een onderzoek bij gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, werd olanzapine uitgescheiden in de moedermelk. De gemiddelde blootstelling van het kind (mg/kg) in “steady-state” werd geschat op 1,8% van de maternale olanzapinedosis (mg/kg). Patiënten dienen te worden geadviseerd hun kind geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van olanzapine.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid bekend (zie rubriek 5.3 voor preklinische informatie).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek uitgevoerd met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien olanzapine slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, dienen patiënten gewaarschuwd te worden voor het gebruik van machines, waaronder motorvoertuigen.

### **4.8 Bijwerkingen**

## Samenvatting van het veiligheidsprofiel

### Volwassenen

De meest frequent (gezien bij  $\geq 1\%$  van de patiënten) gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met olanzapine in klinisch onderzoek waren slaperigheid, gewichtstoename, eosinofilie, verhoogde prolactine-, cholesterol-, glucose- en triglyceridespiegels (zie rubriek 4.4), glucosurie, toegenomen eetlust, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, leukopenie, neutropenie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, orthostatische hypotensie, anticholinerge effecten, voorbijgaande asymptomatische verhogingen van de leveraminotransferasen (zie rubriek 4.4), (huid)uitslag, asthenie, moeheid, koorts, artralgie, verhoogd alkalische fosfatase, hoog gammaglutamyltransferase, hoog urinezuur, hoog creatinefosfokinase en oedeem.

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft een overzicht met bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die zijn gemeld via spontane meldingen en tijdens de klinische onderzoeken. Binnen elke frequentie groep, worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>				
	Eosinofilie Leukopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Trombocyto- penie	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				
		Overgevoelig- heid <sup>11</sup>		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>				
Gewichtstoename <sup>1</sup>	Verhoogde cholesterolspiegels <sup>2,3</sup> Verhoogde glucosespiegels <sup>4</sup> Verhoogde triglyceridespiegels <sup>2,5</sup> Glucosurie Toegenomen eetlust	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4) <sup>11</sup>	Onderkoeling.	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>				
Somnolentie	Duizeligheid Acathisie <sup>6</sup> Parkinsonisme <sup>6</sup> Dyskinesie <sup>6</sup>	Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen, een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld is <sup>11</sup> Dystonie (inclusief oogdraaiingen) <sup>11</sup> Tardieve dyskinesie <sup>11</sup> Amnesie <sup>9</sup> Dysartrie	Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS) (zie rubriek 4.4.) <sup>12</sup> Dystonie (inclusief oogdraaiingen) Tardieve dyskinesie Ontwenning- verschijnselen <sup>7, 12</sup>	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
		Stotteren <sup>11</sup> Rusteloze benen syndroom <sup>11</sup>		
<b>Hartaandoeningen</b>				
		Bradycardie QT <sub>c</sub> -verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fi- brillatie plotselinge dood (zie rubriek 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Bloedvataandoeningen</b>				
Orthostatische hypotensie <sup>10</sup>		Trombo-embolie (inclusief longembolie en diep-veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief constipatie en droge mond.	Opgezwollen buik <sup>9</sup> Hypersalivatie <sup>11</sup>	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveramino- transferasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4).		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) <sup>11</sup> .	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				
	Huiduitslag	Fotosensitieve reactie Alopecia		Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>				
	Artralgie <sup>9</sup>		Rabdomyolyse <sup>11</sup>	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				
		Urine- incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing <sup>11</sup>		
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>				
				Neonataal geneesmiddel- onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>				

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
	Erectiestoornis bij mannen Verminderd libido bij mannen en vrouwen	Amenorroe Vergroting van de borsten Galactorroe bij vrouwen Gynecomastie/vergroting van de borsten bij mannen	Priapisme <sup>12</sup>	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				
	Asthenie Moeheid Oedeem Koorts <sup>10</sup>			
<b>Onderzoeken</b>				
Verhoogde plasmaprolactine-spiegels <sup>8</sup>	Verhoogde alkalische fosfatase <sup>10</sup> Hoge creatinefosfokinase <sup>11</sup> Hoge gammaglutamyltransferase <sup>10</sup> Hoog urinezuur <sup>10</sup>	Verhoogde totale bilirubine		

<sup>1</sup> Klinisch significante gewichtstoename werd gezien bij alle Body Mass Index (BMI)-categorieën. Na kortetermijnbehandeling (mediane behandelingsduur 47 dagen) kwam gewichtstoename van  $\geq 7\%$  van het lichaamsgewicht na start van de behandeling zeer vaak voor (22,2%),  $\geq 15\%$  van het lichaamsgewicht na start van de behandeling kwam vaak voor (4,2%) en gewichtstoename van  $\geq 25\%$  van het lichaamsgewicht na start van de behandeling kwam soms voor (0,8%). Bij langdurige blootstelling (ten minste 48 weken), kwam gewichtstoename van  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  en  $\geq 25\%$  zeer vaak voor (respectievelijk 64,4%, 31,7% en 12,3%).

<sup>2</sup> Gemiddelde verhogingen in nuchtere lipidenwaarden (totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden) waren groter bij patiënten zonder bewijs van dysregulatie van lipiden bij aanvang.

<sup>3</sup> Er werd gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ( $< 5,17$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 6,2$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ( $\geq 5,17$  mmol/l- $< 6,2$  mmol/l) naar een hoge spiegel ( $\geq 6,2$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

<sup>4</sup> Er werd gezien dat normale nuchtere glucosespiegels bij aanvang ( $< 5,56$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 7$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere glucosespiegels bij aanvang ( $\geq 5,56$ - $< 7$  mmol/l) naar een hoge spiegel ( $\geq 7$  mmol/l) kwam zeer vaak voor.

<sup>5</sup> Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ( $< 1,69$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 2,26$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ( $\geq 1,69$  mmol/l- $< 2,26$  mmol/l) naar een hoge spiegel ( $\geq 2,26$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

<sup>6</sup> In klinische onderzoeken was de incidentie van Parkinsonisme en dystonie bij patiënten behandeld met olanzapine numeriek hoger, maar niet statistisch significant verschillend van placebo. Patiënten behandeld met olanzapine hadden een lagere incidentie van Parkinsonisme, acathisie en dystonie vergeleken met getitreerde doses van haloperidol. Door gebrek aan gedetailleerde informatie over de voorgeschiedenis van individuele acute en tardieve extrapiramidale bewegingsstoornissen, kan men op dit ogenblik niet concluderen dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapiramidale syndromen voortbrengt.

- <sup>7</sup> Acute symptomen zoals zweten, slaperigheid, tremor, angst, misselijkheid en overgeven zijn gemeld wanneer olanzapine plotseling wordt gestaakt.
- <sup>8</sup> In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmaprolactineconcentraties de bovenste limiet van de normale range bij ongeveer 30% van de met olanzapine behandelde patiënten met een normale uitgangsprolactinewaarde. Bij de meerderheid van deze patiënten waren de verhogingen in het algemeen bescheiden en bleven beneden twee keer de bovenste limiet van de normale range.
- <sup>9</sup> Bijwerking geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.
- <sup>10</sup> Beoordeeld via gemeten waarden in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.
- <sup>11</sup> Bijwerking geïdentificeerd uit spontane postmarketingmeldingen waarbij de frequentie is vastgesteld met gebruik van de geïntegreerde olanzapinedatabase.
- <sup>12</sup> Bijwerking geïdentificeerd uit spontane postmarketingmeldingen met een frequentie geschat op de bovenste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval, gebruikmakend van de geïntegreerde olanzapinedatabase.

#### Langdurige blootstelling (ten minste 48 weken)

Het aandeel van de patiënten die klinische significante negatieve veranderingen ondervonden met betrekking tot gewichtstoename, glucose, totaal/LDL/HDL-cholesterol of triglyceriden nam in de loop van de tijd toe. Bij volwassen patiënten die gedurende 9-12 maanden werden behandeld, was de snelheid waarmee de gemiddelde bloedglucose toenam, vertraagd na ongeveer 6 maanden.

#### Anvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties

In klinische onderzoeken bij oudere patiënten met dementie werd behandeling met olanzapine in verband gebracht met een hogere incidentie van mortaliteit en cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo (zie rubriek 4.4).

Zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van olanzapine in deze patiëntengroep waren een abnormaal looppatroon en vallen. Pneumonie, verhoogde lichaamstemperatuur, lethargie, erytheem, visuele hallucinaties en urine-incontinentie werden vaak (1 – 10%) waargenomen.

Uit klinische onderzoeken bij patiënten met een geneesmiddelgeïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij de ziekte van Parkinson werd een verergering van de parkinsonsymptomatie en -hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo.

In één klinisch onderzoek bij patiënten met bipolaire manie resulteerde de combinatietherapie van valproaat met olanzapine in een neutropenie incidentie van 4,1%; mogelijk hebben hoge valproaatpiegels hiertoe bijgedragen. Olanzapine gaf, in combinatie met lithium of valproaat, een toename ( $\geq 10\%$ ) van tremor, droge mond, toename in eetlust en gewicht. Spraakstoornis werd eveneens vaak gerapporteerd. Tijdens de behandeling met olanzapine in combinatie met lithium of valproaat werd een gewichtstoename van 7% of meer gezien ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 17,4% van de patiënten tijdens acute therapie (tot 6 weken). Langetermijnbehandeling met olanzapine (tot 12 maanden) ter preventie van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis werd in verband gebracht met een gewichtstoename van 7% of meer ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 39,9% van de patiënten.

#### Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn uitgevoerd om adolescenten te vergelijken met volwassenen, zijn gegevens uit onderzoeken met adolescenten vergeleken met die uit onderzoeken met volwassenen.

De volgende tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen die met grotere frequentie zijn gemeld

bij adolescente patiënten (leeftijd 13-17 jaar) dan bij volwassen patiënten of bijwerkingen die enkel gemeld zijn tijdens kortetermijn klinisch onderzoek met adolescente patiënten. Klinisch significante gewichtstoename ( $\geq 7\%$ ) lijkt vaker op te treden in de adolescente populatie in vergelijking met volwassenen met een vergelijkbare blootstelling. De omvang van de gewichtstoename en het aandeel van de adolescente patiënten die een klinisch significante gewichtstoename hadden waren groter na langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) dan na blootstelling gedurende korte tijd.

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De terminologie van de frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ).

<p><b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>            Zeer vaak: Gewichtstoename<sup>13</sup>, verhoogde triglyceridespiegels<sup>14</sup>, toegenomen eetlust.            Vaak: Verhoogde cholesterolspiegels<sup>15</sup></p>
<p><b>Zenuwstelselaandoeningen</b>            Zeer vaak: Sedatie (met inbegrip van: hypersomnie, lethargie, slaperigheid).</p>
<p><b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>            Vaak: Droge mond</p>
<p><b>Lever- en galaandoeningen</b>            Zeer vaak: Verhogingen van de leveraminotransferasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4).</p>
<p><b>Onderzoeken</b>            Zeer vaak: Afgenomen totaal bilirubine, toegenomen GGT, verhoogde plasmapolactinespiegels<sup>16</sup>.</p>

<sup>13</sup> Na kortetermijnbehandeling (mediane duur 22 dagen) kwam gewichtstoename van  $\geq 7\%$  van het lichaamsgewicht (kg) bij aanvang zeer vaak voor (40,6%),  $\geq 15\%$  van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (7,1%) en  $\geq 25\%$  van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (2,5%). Bij langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) kwam 89,4%  $\geq 7\%$ , 55,3%  $\geq 15\%$  en 29,1%  $\geq 25\%$  van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling aan.

<sup>14</sup> Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ( $< 1,016$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 1,467$  mmol/l), en dat borderline nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ( $\geq 1,016$  mmol/l- $< 1,467$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Er werd vaak gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ( $< 4,39$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 5,17$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ( $\geq 4,39$  mmol/l- $< 5,17$  mmol/l) naar een hoge spiegel ( $\geq 5,17$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

<sup>16</sup> Verhoogde plasmapolactinespiegels werden gemeld in 47,4% van de adolescente patiënten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## 4.9 Overdosering

### Klachten en symptomen

Zeer vaak voorkomende symptomen bij overdosering (incidentie  $> 10\%$ ) zijn tachycardie, agitatie/agressiviteit, dysartrie, verschillende extrapiramidale symptomen en een verminderd bewustzijn variërend van sedatie tot coma.

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn delirium, convulsie, coma, mogelijke maligne neurolepticasyndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmieën ( $< 2\%$  van de gevallen van overdosering) en hart- en ademstilstand. Dodelijke aflopen zijn gemeld bij acute overdoses vanaf 450 mg maar overleving is ook gemeld na acute

overdosis van ongeveer 2 g olanzapine oraal.

### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen olanzapine. Het induceren van braken wordt niet aanbevolen. De standaardprocedures voor de behandeling van overdosering kunnen van toepassing zijn (dat wil zeggen maagspoeling, toediening van geactiveerde kool). Het is aangetoond dat de gelijktijdige toediening van geactiveerde kool de orale biologische beschikbaarheid van olanzapine met 50 tot 60% vermindert.

Symptomatische behandeling en controle van de vitale orgaanfuncties dienen te worden ingesteld op geleide van het klinisch beeld, waaronder behandeling van hypotensie en circulatoire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine, of andere sympathicomimetica met bèta-agonistische activiteit, omdat stimulering van de bètareceptoren de hypotensie kan verergeren. Het volgen van de cardiovasculaire functies is noodzakelijk om mogelijke aritmieën te detecteren. Zorgvuldige medische supervisie en monitoren dienen te worden voortgezet totdat de patiënt is hersteld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, diazepines, oxazepines, thiazepines en oxepines.  
ATC-code: N05A H03.

#### Farmacodynamische effecten

Olanzapine is een antipsychoticum, een middel tegen manie en een stemmingsstabilisator dat een breed farmacologisch profiel vertoont in een aantal receptorsystemen.

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten ( $K_i$ ; < 100 nM) voor serotonine 5HT<sub>2A/2C</sub>-, 5HT<sub>3</sub>- en 5HT<sub>6</sub>-receptoren, dopamine D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>- en D<sub>5</sub>-receptoren, cholinerge muscarinereceptoren (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>),  $\alpha_1$ -adrenerge receptoren en histamine H<sub>1</sub>-receptoren. Diergedragsonderzoeken met olanzapine duiden op 5HT-, dopamine-, en cholinerg antagonisme, consistent met het receptorbindingsprofiel. Olanzapine vertoonde een hogere *in-vitro*-affiniteit voor serotonine 5HT<sub>2</sub>- dan dopamine D<sub>2</sub>-receptoren en grotere 5HT-activiteit dan D-activiteit in *in-vivo*-modellen. Electrofysiologische onderzoeken toonden aan dat olanzapine selectief het vuren van de mesolimbische (A 10) dopaminerge neuronen reduceert, terwijl het weinig effect heeft op de striatale (A 9) banen betrokken bij motorische functies. Olanzapine verlaagde een geconditioneerde vermijdingsreactie, een test die voorspellend is voor antipsychotische activiteit, bij doses lager dan die welke katalepsie veroorzaken, een effect dat wijst op motorische bijwerkingen. Anders dan bij sommige andere antipsychotica neemt bij olanzapine de respons toe in een “anxiolytische” test.

In een Positron Emissie Tomografie (PET) onderzoek bij gezonde vrijwilligers met een éénmalige orale dosis (10 mg) had olanzapine een grotere 5HT<sub>2A</sub>-receptorbezetting dan dopamine D<sub>2</sub>-receptorbezetting. Bovendien bleek uit een Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) onderzoek in schizofrene patiënten dat patiënten gevoelig voor olanzapine een lagere striatale D<sub>2</sub> bezetting hadden dan patiënten gevoelig voor sommige andere antipsychotica en risperidon, terwijl deze vergelijkbaar waren met patiënten gevoelig voor clozapine.

#### Klinische werkzaamheid

In 2 op 2 placebo en 2 op 3 gecontroleerde vergelijkende onderzoeken met meer dan 2900 schizofrene patiënten die zowel positieve als negatieve symptomen vertoonden werd olanzapine geassocieerd met statistisch significant grotere verbeteringen van zowel negatieve als positieve symptomen.

In een multinationaal, dubbelblind, vergelijkend onderzoek van schizofrenie, schizo-affectieve en aanverwante stoornissen, waarbij 1481 patiënten met verschillende graad van geassocieerde depressieve symptomen (gemiddelde uitgangswaarde van 16,6 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-MADRS) betrokken waren, toonde een prospectieve secundaire analyse een statistisch

significante verbetering aan ( $p = 0,001$ ) in de verandering van de gemoedsscore van uitgangswaarde tot eindwaarde, in het voordeel van olanzapine (- 6,0) ten opzichte van haloperidol (- 3,1).

Bij patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis vertoonde olanzapine superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo en valproaatseminatrium, terwijl de manische symptomen over een periode van 3 weken afnamen. Olanzapine vertoonde vergelijkbare werkzaamheidresultaten qua werkzaamheid als haloperidol, uitgedrukt in de proportie patiënten die een symptomatische remissie van manie en depressie hadden bij 6 en 12 weken. In een comedicaat onderzoek waarbij patiënten ten minste 2 weken werden behandeld met lithium of valproaat, resulteerde de gelijktijdige toediening van 10 mg olanzapine (comedicaat met lithium of valproaat) in een grotere afname van symptomen van manie dan met lithium- of valproaatmonotherapie na 6 weken.

In een 12 maanden durend recidiefpreventieonderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine en vervolgens gerandomiseerd werden naar olanzapine of placebo, liet olanzapine een statistisch significante superioriteit boven placebo zien, gemeten volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief. Olanzapine liet ook een statistisch significant voordeel boven placebo zien in termen van preventie van ofwel een recidief van manie ofwel een recidief van depressie.

In een tweede 12 maanden durend recidiefpreventieonderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met een combinatie van olanzapine en lithium en vervolgens gerandomiseerd werden naar enkel olanzapine of lithium, was olanzapine statistisch niet inferieur aan lithium volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief (olanzapine 30,0%, lithium 38,3%;  $p = 0,055$ ).

In een 18 maanden durend onderzoek met combinatietherapie bij patiënten met een manische of gemengde episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine in combinatie met een stemmingsstabilisator (lithium of valproaat), was langetermijn olanzapine combinatietherapie met lithium of valproaat niet statistisch significant superieur ten opzichte van enkel lithium of valproaat in het uitstellen van een bipolair recidief, gedefinieerd volgens (diagnostische) criteria van het syndroom.

### Pediatrische patiënten

Gecontroleerde werkzaamheidsgegevens bij adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar) zijn beperkt tot kortetermijnstudies bij schizofrenie (6 weken) en manie geassocieerd met bipolaire I-stoornis (3 weken), waar minder dan 200 adolescenten bij betrokken waren. Olanzapine werd gebruikt in een flexibele dosering beginnend met 2,5 en oplopend tot 20 mg/dag. Tijdens de behandeling met olanzapine namen de adolescenten significant veel meer in gewicht toe dan volwassenen. De omvang van veranderingen in nuchter totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en prolactine (zie rubriek 4.4 en 4.8) was groter bij adolescenten dan bij volwassenen. Er zijn geen gecontroleerde gegevens over het behoud van effect over de veiligheid op de langetermijn (zie rubriek 4.4 en 4.8). Informatie over langetermijnveiligheid is primair beperkt tot open label, ongecontroleerde data.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Olanzapine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening, waarbij de piekplasmaconcentraties worden bereikt na 5 tot 8 uur. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De absolute orale biologische beschikbaarheid t.o.v. intraveneuze toediening is niet vastgesteld.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding van olanzapine bedroeg ongeveer 93% over het concentratiebereik van ongeveer 7 tot ongeveer 1000 ng/ml. Het wordt voornamelijk gebonden aan albumine en  $\alpha_1$ -zure glycoproteïne.

### Biotransformatie

Olanzapine wordt gemetaboliseerd in de lever via conjugatie en oxidatie. De belangrijkste metaboliet is het 10-N-glucuronide, dat de bloed-hersenbarrière niet passeert. Cytochroom P450-CYP1A2 en

P450-CYP2D6 dragen bij tot de vorming van de N-desmethyl en 2-hydroxymethyl metabolieten, die beide in onderzoeken bij dieren *in vivo* significant minder farmacologische activiteit vertoonden dan olanzapine. De overheersende farmacologische activiteit komt van de moederstof olanzapine.

#### Eliminatie

Na orale toediening varieerde de terminale eliminatie-halfwaardetijd van olanzapine in gezonde personen met leeftijd en geslacht.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine is bij gezonde ouderen (65 jaar en ouder) verlengd vergeleken met niet-ouderen (51,8 uur t.o.v. 33,8 uur) en de klaring was afgenomen (17,5 t.o.v. 18,2 l/uur). De farmacokinetische variabiliteit waargenomen bij ouderen valt binnen de variabiliteit bij niet-ouderen. Bij 44 schizofrene patiënten ouder dan 65 jaar was een dosis van 5 tot 20 mg niet geassocieerd met een afwijkend profiel van ongewenste effecten.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine is bij vrouwen enigszins verlengd (36,7 uur t.o.v. 32,3 uur) vergeleken met mannen, en de klaring was afgenomen (18,9 t.o.v. 27,3 l/uur). Echter, olanzapine (5-20 mg) vertoonde een vergelijkbaar veiligheidsprofiel bij zowel vrouwelijke (n = 467) als bij mannelijke patiënten (n = 869).

#### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinine klaring < 10 ml/min) was er t.o.v. gezonde personen geen significant verschil in gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (37,7 t.o.v. 32,4 uur) of klaring (21,2 t.o.v. 25,0 l/uur). Een massabalansonderzoek toonde aan dat ongeveer 57% van radio-gelabeld olanzapine in de urine verscheen, hoofdzakelijk als metabolieten.

#### Leverfunctiestoornis

Een kleine studie naar het effect van een leverfunctiestoornis bij 6 personen met klinisch significante cirrose (Child-Pugh score A (n = 5) en B (n = 1)) toonde weinig effect aan op de farmacokinetiek van oraal toegediend olanzapine (enkelvoudige dosis van 2,5-7,5 mg): personen met een milde tot matige leverfunctiestoornis hadden een licht verhoogde systemische klaring en een snellere eliminatiehalfwaardetijd in vergelijking met personen zonder leverfunctiestoornis (n = 3). Er waren meer rokers onder de personen met cirrose (4/6; 67%) dan onder personen zonder leverfunctiestoornis (0/2; 0%).

#### Roken

Bij niet-rokers was t.o.v. de rokers (mannen en vrouwen) de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (38,6 uur t.o.v. 30,4 uur) verlengd en de klaring (18,6 t.o.v. 27,7 l/uur) afgenomen. De plasmaklaring van olanzapine is lager bij ouderen dan bij jongeren, in vrouwen dan in mannen en in niet-rokers dan in rokers. Echter, de grootte van de invloed van leeftijd, geslacht of roken op de klaring en halfwaardetijd van olanzapine is klein in vergelijking met de totale interindividuele variabiliteit.

In een onderzoek van Kaukasische, Japanse en Chinese personen waren er geen verschillen in de farmacokinetische parameters tussen de 3 populaties.

#### Pediatrische patiënten

Adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar): De farmacokinetiek van olanzapine is vergelijkbaar tussen adolescenten en volwassenen. In klinisch onderzoek was de gemiddelde olanzapineblootstelling bij adolescenten ongeveer 27% hoger. Demografische verschillen tussen adolescenten en volwassenen omvatten een lager gemiddeld lichaamsgewicht en er waren minder rokers onder de adolescenten. Dergelijke factoren dragen mogelijk bij aan een hogere gemiddelde blootstelling bij adolescenten.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Acute toxiciteit (na eenmalige dosis)

De symptomen van toxiciteit bij knaagdieren na orale toediening waren karakteristiek voor potente neuroleptica: hypo-activiteit, coma, tremoren, clonische convulsies, speekselvloed en gereduceerde

gewichtstoename. De mediane letale doses waren ongeveer 210 mg/kg (muizen) en 175 mg/kg (ratten). Honden verdroegen eenmalige orale doses tot 100 mg/kg zonder mortaliteit. De klinische symptomen omvatten sedatie, ataxie, tremoren, verhoging van de hartfrequentie, bemoeilijkte ademhaling, miosis en anorexia. Bij apen veroorzaakten eenmalige orale doses tot 100 mg/kg prostratie, en in hogere doses, een verlaagd bewustzijn.

#### Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij onderzoeken met een duur tot 3 maanden bij muizen en tot 1 jaar bij ratten en honden werden voornamelijk depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS), anticholinerge effecten en perifere hematologische stoornissen gezien. Er ontwikkelde zich tolerantie voor de CZS-depressie. Groeiparameters verminderden bij hoge doses. Bij ratten zijn reversibele effecten gezien passend bij een verhoogde prolactinespiegel. Zij omvatten een gewichtsvermindering van de ovaria en uterus en morfologische veranderingen in het vaginaal epitheel en in borstklieren.

#### Hematologische toxiciteit

Effecten op hematologische parameters werden gevonden in alle species, waaronder dosisafhankelijke afnamen in circulerende leukocyten in muizen en aspecifieke verlagingen van circulerende leukocyten in ratten; er was echter geen beenmergcytotoxiciteit aantoonbaar. Er ontwikkelde zich bij enkele honden die behandeld werden met 8 of 10 mg/kg/dag (totale olanzapineblootstelling [AUC] is 12-15 maal groter dan die bij een dosis van 12 mg aan de mens) reversibele neutropenie, trombocytopenie of anemie. Bij cytopenische honden werden geen ongewenste effecten waargenomen op moedercellen en prolifererende cellen in het beenmerg.

#### Reproductietoxiciteit

Olanzapine had geen teratogene effecten. Sedatie beïnvloedde de paringsprestatie van mannelijke ratten. Bij ratten werden de oestruscycli beïnvloed bij doses van ten minste 1,1 mg/kg (3 maal de maximale dosis bij de mens) en de voortplantingsparameters werden beïnvloed bij doses van ten minste 3 mg/kg (9 maal de maximale dosis bij de mens). De nakomelingen van met olanzapine behandelde ratten bleken in foetale ontwikkeling vertraagd te zijn en bij deze werden voorbijgaande dalingen in activiteit gezien.

#### Mutageniciteit

In een volledige reeks van standaardtesten, waaronder bacteriële mutatietesten en *in-vitro*- en *in-vivo*-zoogdiertesten, was olanzapine niet mutageen noch veroorzaakte het een chromosoombreuk.

#### Carcinogeniteit

Op basis van de resultaten van onderzoeken bij muizen en ratten werd geconcludeerd dat olanzapine niet carcinogeen is.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Lactosemonohydraat  
Hydroxypropylcellulose  
Crospovidon type A  
Colloïdaal silicium dioxide  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling van de tablet

Hypromellose  
*Olanzapine Teva 2,5 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg filmomhulde tabletten*  
Wit kleurmengsel (polydextrose, hypromellose, glyceroltriacetaat, macrogol 8000, titaniumdioxide E171)

### *Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten*

Blauw kleurmengsel (polydextrose, hypromellose, glyceroltriacetaat, macrogol 8000, titaniumdioxide E171, indigotine E132)

### *Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten*

Roze kleurmengsel (polydextrose, hypromellose, glyceroltriacetaat, macrogol 8000, titaniumdioxide E171, rood ijzeroxide E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tabletten

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen in doosjes van 28, 30, 35, 56,70 en 98 filmomhulde tabletten per doosje.

### Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tabletten

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen in doosjes van 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 70, 70 x 1, 98 of 98 x 1 filmomhulde tabletten per doosje.

### Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen in doosjes van 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 56, 56 x 1, 60, 70, 70 x 1, 98 of 98 x 1 filmomhulde tabletten per doosje.

### Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tabletten

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen in doosjes van 7, 7 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 70, 70 x 1, 98 of 98 x 1 filmomhulde tabletten per doosje.

### Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen in doosjes van 28, 30, 35, 50, 56, 70 of 98 filmomhulde tabletten per doosje.

### Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen in doosjes van 28, 30, 35, 56, 70 of 98 filmomhulde tabletten per doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

### Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/07/427/001 – 28 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/002 – 30 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/038 – 35 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/003 – 56 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/048 – 70 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/058 – 98 tabletten, per doos.

### Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/07/427/004 – 28 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/070 – 28 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/005 – 30 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/071 – 30 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/039 – 35 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/072 – 35 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/006 – 50 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/073 – 50 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/007 – 56 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/074 – 56 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/049 – 70 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/075 – 70 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/059 – 98 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/076 – 98 x 1 tablet, per doos.

### Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/07/427/008 – 28 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/077 – 28 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/009 – 30 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/078 – 30 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/040 – 35 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/079 – 35 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/010 – 56 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/080 – 56 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/068 – 60 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/050 – 70 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/081 – 70 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/060 – 98 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/082 – 98 x 1 tablet, per doos.

### Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tabletten

EU/1/07/427/011 – 7 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/083 – 7 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/012 – 28 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/084 – 28 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/013 – 30 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/085 – 30 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/041 – 35 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/086 – 35 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/014 – 50 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/087 – 50 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/015 – 56 tabletten, per doos.

EU/1/07/427/088 – 56 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/069 – 60 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/051 – 70 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/089 – 70 x 1 tablet, per doos.  
EU/1/07/427/061 – 98 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/090 – 98 x 1 tablet, per doos.

Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten

EU/1/07/427/016 – 28 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/017 – 30 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/042 – 35 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/018 – 50 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/019 – 56 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/052 – 70 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/062 – 98 tabletten, per doos.

Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten

EU/1/07/427/020 – 28 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/021 – 30 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/043 – 35 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/022 – 56 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/053 – 70 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/063 – 98 tabletten, per doos.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2007

Datum van laatste verlenging: 12 december 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu> <, en de website van {naam van het nationaal bureau (link)}>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten  
Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten  
Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tabletten  
Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg olanzapine.

*Hulpstof met bekend effect*

Elke orodispergeerbare tablet bevat 47,5 mg lactose, 0,2625 mg sucrose en 2,25 mg aspartaam (E951).

### Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 10 mg olanzapine.

*Hulpstof met bekend effect*

Elke orodispergeerbare tablet bevat 95,0 mg lactose, 0,525 mg sucrose en 4,5 mg aspartaam (E951).

### Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 15 mg olanzapine.

*Hulpstof met bekend effect*

Elke orodispergeerbare tablet bevat 142,5 mg lactose, 0,7875 mg sucrose en 6,75 mg aspartaam (E951).

### Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 20 mg olanzapine.

*Hulpstof met bekend effect*

Elke orodispergeerbare tablet bevat 190,0 mg lactose, 1,05 mg sucrose en 9,0 mg aspartaam (E951).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet

### Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten

Een gele, ronde dubbelbolle tablet met een diameter van 8 mm.

### Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten

Een gele, ronde dubbelbolle tablet met een diameter van 10 mm.

### Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tabletten

Een gele, ronde dubbelbolle tablet met een diameter van 11 mm.

### Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tabletten

Een gele, ronde dubbelbolle tablet met een diameter van 12 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Volwassenen

Olanzapine is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.

Olanzapine is effectief in het handhaven van de klinische verbetering bij voortgezette behandeling van patiënten die in het beginstadium reageerden op de behandeling.

Olanzapine is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstige manische episode.

Bij patiënten wiens manische episode heeft gereageerd op behandeling met olanzapine, is olanzapine bestemd ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### *Volwassenen*

Schizofrenie: de aanbevolen startdosering voor olanzapine is 10 mg per dag.

Manische episode: de startdosering is 15 mg als eenmaal daagse dosis bij monotherapie of 10 mg dagelijks in combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

Ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis: de aanbevolen startdosering is 10 mg per dag. Bij patiënten die olanzapine hebben gekregen voor de behandeling van een manische episode dient een behandeling ter voorkoming van een recidief te worden voortgezet met dezelfde dosis. Indien zich een nieuwe manische, gemengde of depressieve episode voordoet, dient de therapie met olanzapine te worden voortgezet (met optimalisering van de dosis indien noodzakelijk) met aanvullende therapie om de stemmingssymptomen te behandelen, op geleide van het klinisch beeld.

Tijdens de behandeling van schizofrenie, een manische episode en ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis kan de dagelijkse dosis worden aangepast op basis van het individuele klinisch beeld binnen een bereik van 5-20 mg per dag. Een verhoging tot een dosering hoger dan de aanbevolen startdosering wordt uitsluitend aanbevolen na een juiste medische herbeoordeling en dient normaal gesproken alleen plaats te vinden met intervallen van niet minder dan 24 uur. Olanzapine kan worden toegediend onafhankelijk van maaltijden, omdat de absorptie niet wordt beïnvloed door voedsel. Geleidelijk afbouwen van de dosering dient te worden overwogen wanneer de behandeling met olanzapine wordt gestaakt.

De Olanzapine Teva orodispergeerbare tablet dient in de mond te worden gebracht alwaar het snel oplost in de speekselvloeistof zodat het gemakkelijk kan worden ingeslikt. Het is moeilijk om de intacte orodispergeerbare tablet uit de mond te nemen. Omdat de orodispergeerbare tablet kwetsbaar is, dient het direct na het openen van de blister te worden ingenomen. Als alternatief kan het vlak voor gebruik worden gedispergeerd in een vol glas water of in een andere geschikte drank (sinaasappelsap, appelsap, melk of koffie).

Olanzapine orodispergeerbare tablet is bio-equivalent aan olanzapine omhulde tabletten met een gelijke snelheid en mate van absorptie. Het heeft dezelfde dosering en frequentie van toediening als olanzapine omhulde tabletten. Olanzapine orodispergeerbare tablet kan als alternatief worden gebruikt voor olanzapine omhulde tabletten.

#### *Speciale patiëntengroepen*

### Ouderen

Een lagere startdosering (5 mg/dag) wordt niet routinematig aanbevolen, maar dient overwogen te worden voor personen van 65 jaar en ouder indien klinische factoren dit rechtvaardigen (zie rubriek 4.4).

### Verminderde nier- en/of leverfunctie

Een lagere startdosering (5 mg) dient overwogen te worden voor deze patiënten. In geval van matige leverinsufficiëntie (cirrose, Child-Pugh Klasse A of B) dient de startdosering 5 mg te zijn en slechts met voorzichtigheid te worden verhoogd.

### Rokers

De startdosering en het doseringsbereik hoeven niet routinematig aangepast te worden voor niet-rokers t.o.v. rokers. Het metabolisme van olanzapine kan geïnduceerd worden door roken. Klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging van de olanzapinedosis kan, indien nodig, overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Wanneer meer dan 1 factor aanwezig is die kan leiden tot een trager metabolisme (vrouwelijk geslacht, bejaarden, niet-rokerstatus) dient overwogen te worden de startdosering te verlagen. Een verhoging in dosering, indien aangewezen, dient bij deze patiënten met de nodige voorzichtigheid plaats te vinden.

In gevallen waar dosieverhogingen in stappen van 2,5 mg noodzakelijk worden geacht, dienen Olanzapine Teva filmomhulde tabletten te worden gebruikt.

(Zie rubriek 4.5 en 5.2)

### Pediatrische patiënten

Olanzapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar als gevolg van een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Een grotere mate van gewichtstoename, veranderingen in lipiden en prolactine zijn gemeld in kortetermijn onderzoeken bij adolescente patiënten, vergeleken met onderzoeken bij volwassen patiënten. (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten met een bekend risico op nauwekamerhoekglaucoom.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Tijdens behandeling met antipsychotica kan het een aantal dagen tot enkele weken duren voordat de klinische toestand van de patiënt verbetert. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden tijdens deze periode.

### Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

Door een toename in mortaliteit en het risico op CVA (cerebrovasculair accident) wordt olanzapine niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (6-12 weken durend) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met dementiegerelateerde psychose en/of gestoord gedrag, kwam het 2 keer vaker voor dat patiënten overleden wanneer ze met olanzapine werden behandeld vergeleken met placebo (3,5% versus 1,5%). De hogere incidentie van overlijden was niet gerelateerd aan de dosis olanzapine (gemiddelde dagdosering 4,4 mg) of de duur van de behandeling.

Risicofactoren die deze patiëntenpopulatie vatbaar kunnen maken voor verhoogde mortaliteit zijn: leeftijd > 65 jaar, dysfagie, sedatie, ondervoeding en dehydratatie, longaandoeningen (bijvoorbeeld pneumonie, met of zonder aspiratie) of gelijktijdig gebruik van benzodiazepines. Echter, de hogere incidentie van overlijden in de groep die behandeld werd met olanzapine vergeleken met de met placebo behandelde patiënten was onafhankelijk van deze risicofactoren.

In dezelfde klinische onderzoeken waren cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld CVA,

beroerte, transient ischemic attack [TIA]), waaronder gevallen met dodelijke afloop, gemeld. Er was een 3-voudige toename in cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten behandeld met olanzapine vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld (1,3% versus 0,4%, respectievelijk). Alle olanzapine- en placebobehandelde patiënten die een cerebrovasculaire bijwerking hadden ervaren, hadden voorafgaand aan deze bijwerking bestaande risicofactoren. Leeftijd > 75 jaar en vasculair/gemengde dementie werden geïdentificeerd als risicofactoren voor cerebrovasculaire bijwerkingen geassocieerd met olanzapinebehandeling. De werkzaamheid van olanzapine was niet bewezen in deze onderzoeken.

#### Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen voor de behandeling van een door geneesmiddelen geïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In klinische onderzoeken werd verergering van de parkinsonsymptomen en -hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo (zie rubriek 4.8), en olanzapine was niet effectiever dan placebo in de behandeling van psychotische symptomen. In deze onderzoeken was het vereist dat patiënten in het begin stabiel waren op de laagste effectieve dosis van antiparkinsongeneesmiddelen (dopamineagonist) en gedurende het gehele onderzoek dezelfde antiparkinsongeneesmiddelen bleven gebruiken in dezelfde dosering. Olanzapine werd gestart met 2,5 mg/dag en opgebouwd tot een maximum van 15 mg/dag, gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

#### Maligne Neurolepticasyndroom(MNS)

MNS is een potentieel levensbedreigende aandoening die geassocieerd wordt met antipsychotica. Zeldzame gevallen, gemeld als MNS, zijn ook ontvangen in relatie tot olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale status en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforesis en cardiale dysritmie). Bijkomende verschijnselen kunnen zijn een verhoogd creatinefosfokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Wanneer een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die duiden op MNS, of onverklaarde hoge koorts heeft zonder aanvullende klinische verschijnselen van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief olanzapine, gestaakt te worden.

#### Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of ontwikkeling van of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, is soms gemeld, waaronder enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor zijn. Het wordt geadviseerd om patiënten klinisch adequaat te volgen zoals beschreven wordt in de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld door het meten van bloedglucose bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna jaarlijks. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief olanzapine, dienen te worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte). Patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op tekenen van verslechtering van de glucosecontrole. Daarnaast dient ook regelmatig het gewicht te worden gecontroleerd, bijvoorbeeld bij baseline, 4, 8 en 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna ieder kwartaal.

#### Lipidenveranderingen

Ongewenste veranderingen in de lipiden zijn gezien bij met olanzapine behandelde patiënten in placebogecontroleerd klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen klinisch adequaat gereguleerd te worden, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief olanzapine, dienen regelmatig gecontroleerd te worden op lipiden in overeenstemming met gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna iedere 5 jaar.

#### Anticholinergische activiteit

Hoewel olanzapine *in vitro* een anticholinerge activiteit vertoonde, toonden de klinische onderzoeken een lage incidentie van dergelijke gevallen. Aangezien klinische ervaring met olanzapine bij patiënten die lijden aan een bijkomende aandoening beperkt is, wordt geadviseerd dit met voorzichtigheid voor

te schrijven aan patiënten met prostaathypertrofie of paralytische ileus en aanverwante aandoeningen.

### Hepatische functie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen, ALAT, ASAT werden vaak waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voorzichtigheid en periodieke controle is geboden bij patiënten met verhoogde ALAT- en/of ASAT-waarden; bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen; bij patiënten met reeds bestaande aandoeningen met beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die behandeld worden met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen waarin hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) is gediagnosticeerd dient de behandeling te worden gestaakt.

### Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een laag aantal leukocyten en/of neutrofielen, om welke reden dan ook, bij patiënten met comedatie waarvan bekend is dat deze neutropenie kan veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie/toxiciteit, bij patiënten met beenmergdepressie t.g.v. een bijkomende ziekte, radiotherapie of chemotherapie en bij patiënten met hypereosinofilie of met myeloproliferatieve ziekte. Bij gelijktijdige toediening van olanzapine met valproaat is vaak neutropenie gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

### Beëindiging van de behandeling

Acute symptomen zoals transpireren, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of braken zijn zelden gemeld ( $> 0,01\%$  en  $< 0,1\%$ ) wanneer olanzapine abrupt wordt gestaakt.

### QT-interval

In klinisch onderzoek werd een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF]  $\geq 500$  milliseconden [msec] op een willekeurig moment na baseline bij patiënten met een baseline QTcF  $< 500$  msec) soms (0,1 tot 1%) gemeld bij patiënten behandeld met olanzapine zonder een significant verschil in cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met met placebo behandelde patiënten. Er is echter voorzichtigheid geboden wanneer olanzapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, vooral bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

### Trombo-embolie

Een tijdelijk verband tussen behandeling met olanzapine en veneuze trombo-embolie is soms ( $\geq 0,1\%$  en  $< 1\%$ ) gemeld. Er is geen causaal verband vastgesteld tussen het optreden van veneuze trombo-embolie en behandeling met olanzapine. Echter, aangezien patiënten met schizofrenie vaak verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE (bijvoorbeeld immobilisatie van patiënten) te worden geïdentificeerd en preventieve maatregelen dienen te worden genomen.

### Algemene werking op het zenuwstelsel

Aangezien olanzapine voornamelijk op het centrale zenuwstelsel werkt, is voorzichtigheid geboden wanneer het in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen dan wel alcohol wordt gebruikt. Omdat het *in vitro* dopamineantagonisme vertoont, kan olanzapine de effecten van directe en indirecte dopamineagonisten tegenwerken.

### Convulsies

Olanzapine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of voor wie factoren gelden die de convulsiedrempel kunnen verlagen. Het optreden van convulsies is soms gemeld bij patiënten die worden behandeld met olanzapine. In de meeste van deze gevallen werden een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld.

### Tardieve dyskinesie

In vergelijkende onderzoeken van één jaar of minder werd olanzapine geassocieerd met een statistisch significant lagere incidentie van behandelingsgerelateerde dyskinesie. Het risico op tardieve

dyskinesie neemt echter toe bij langdurige therapie; als er daarom klachten of symptomen van tardieve dyskinesie optreden bij een patiënt die olanzapine gebruikt, dient een verlaging van de dosering of staking overwogen te worden. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs verschijnen na het staken van de behandeling.

#### Orthostatische hypotensie

Tijdens klinische onderzoeken met olanzapine werd orthostatische hypotensie af en toe waargenomen bij ouderen. Het wordt aanbevolen de bloeddruk regelmatig te meten bij patiënten ouder dan 65 jaar.

#### Plotselinge hartdood

In rapporten na het op de markt brengen van olanzapine is het optreden van plotselinge hartdood gerapporteerd bij patiënten met olanzapine. In een retrospectieve observationele cohortstudie was de kans op vooronderstelde plotselinge hartdood bij patiënten behandeld met olanzapine ongeveer twee keer zo groot als bij patiënten die geen antipsychotica gebruikten. In de studie was het risico van olanzapine vergelijkbaar met het risico van atypische antipsychotica die in een samengevoegde analyse waren geïnccludeerd.

#### Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten. Onderzoeken bij patiënten tussen 13-17 jaar lieten diverse ongewenste bijwerkingen zien, zoals gewichtstoename, veranderingen in metabole parameters en toename van prolactinespiegels (zie rubriek 4.8 en 5.1).

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

Olanzapine Teva bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

##### *Sucrose*

Olanzapine Teva bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

##### *Aspartaam*

Aspartaam wordt gehydrolyseerd in het maag-darmkanaal na orale inname. Een van de belangrijkste hydrolyseproducten is fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (PKU), een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### Mogelijke interacties met invloed op olanzapine

Aangezien olanzapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2, kunnen stoffen die dit iso-enzym specifiek kunnen induceren of remmen, de farmacokinetiek van olanzapine beïnvloeden.

#### Inductie van CYP1A2

Het metabolisme van olanzapine kan worden geïnduceerd door roken en carbamazepine, wat kan leiden tot verminderde concentraties van olanzapine. Er is slechts lichte tot matige verhoging van de klaring van olanzapine waargenomen. De klinische consequenties zijn waarschijnlijk beperkt, maar klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging van de dosis olanzapine kan, indien noodzakelijk, overwogen worden (zie rubriek 4.2).

#### Remming van CYP1A2

Van fluvoxamine, een specifieke CYP1A2-remmer, is aangetoond dat het het metabolisme van olanzapine significant remt. De gemiddelde toename in de  $C_{max}$  van olanzapine, volgend op fluvoxamine, was 54% bij vrouwelijke niet-rokers en 77% bij mannelijke rokers. De gemiddelde toename van de AUC van olanzapine, was respectievelijk 52% en 108%. Een lagere startdosis van

olanzapine dient te worden overwogen bij patiënten die fluvoxamine of enige andere CYP1A2-remmers gebruiken, zoals ciprofloxacine. Een lagere dosis olanzapine dient te worden overwogen als wordt begonnen met een behandeling met een remmer van CYP1A2.

#### Verminderde biologische beschikbaarheid

Geactiveerde kool vermindert de biologische beschikbaarheid van oraal olanzapine met 50 tot 60% en moet ten minste 2 uur voor of na olanzapine worden ingenomen.

Van fluoxetine (een remmer van CYP2D6), een enkele dosis antacidum (aluminium, magnesium) of cimetidine is niet aangetoond dat deze de farmacokinetiek van olanzapine significant beïnvloeden.

#### Mogelijkheid van olanzapine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Olanzapine kan een antagonistisch effect hebben op directe en indirecte dopamineagonisten.

Olanzapine remt niet de belangrijkste CYP450-iso-enzymen *in vitro* (bijvoorbeeld 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Er wordt dus geen specifieke interactie verwacht, zoals bevestigd met behulp van *in-vivo*-onderzoeken waar geen remming van het metabolisme van de volgende actieve stoffen werd gevonden: tricyclische antidepressiva (die voornamelijk de CYP2D6-route vertegenwoordigen), warfarine (CYP2C9), theofylline (CYP1A2) of diazepam (CYP3A4 en 2C19).

Olanzapine liet geen interactie zien wanneer het gelijktijdig werd toegediend met lithium of biperideen.

Therapeutische controle van de valproaatplasmaspiegels gaf geen indicatie dat aanpassing van de valproaatdosis noodzakelijk is na de start van gelijktijdige toediening van olanzapine.

#### Algemene werking op het zenuwstelsel

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die alcohol gebruiken of geneesmiddelen krijgen die depressie van het centrale zenuwstelsel kunnen veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van olanzapine met antiparkinsongeneesmiddelen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### QTc-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer olanzapine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen adequate, goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen beschikbaar. Patiënten dienen te worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij zwanger raken of zwanger willen worden tijdens de behandeling met olanzapine. Desondanks, omdat de humane ervaring beperkt is, dient olanzapine slechts gebruikt te worden tijdens de zwangerschap wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Pasgeboren kinderen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder olanzapine), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

#### Borstvoeding

In een onderzoek bij gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, werd olanzapine uitgescheiden in de moedermelk. De gemiddelde blootstelling van het kind (mg/kg) in “steady-state” werd geschat op 1,8% van de maternale olanzapinedosis (mg/kg). Patiënten dienen te worden geadviseerd hun kind geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van olanzapine.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid bekend (zie rubriek 5.3 voor preklinische informatie).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek uitgevoerd met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien olanzapine slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, dienen patiënten gewaarschuwd te worden voor het gebruik van machines, waaronder motorvoertuigen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### Volwassenen

De meest frequent (gezien bij  $\geq 1\%$  van de patiënten) gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met olanzapine in klinisch onderzoek waren slaperigheid, gewichtstoename, eosinofilie, verhoogde prolactine-, cholesterol-, glucose- en triglyceridespiegels (zie rubriek 4.4), glucosurie, toegenomen eetlust, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, leukopenie, neutropenie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, orthostatische hypotensie, anticholinerge effecten, voorbijgaande asymptomatische verhogingen van de leveraminotransferasen (zie rubriek 4.4), huiduitslag, asthenie, moeheid, koorts, artralgie, verhoogd alkalische fosfatase, hoog gammaglutamyltransferase, hoog urinezuur, hoog creatinefosfokinase en oedeem.

#### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft een overzicht met bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die zijn gemeld via spontane meldingen en tijdens de klinische onderzoeken. Binnen elke frequentie groep, worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>				
	Eosinofilie Leukopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Trombocytopenie	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				
		Overgevoeligheid <sup>11</sup>		
<b>Voedings- en stofwisselingstoornissen</b>				
Gewichtstoename <sup>1</sup>	Verhoogde cholesterol spiegels <sup>2,3</sup> Verhoogde glucose spiegels <sup>4</sup> Verhoogde triglyceride spiegels <sup>2,5</sup> Glucosurie Toegenomen eetlust	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4) <sup>11</sup>	Onderkoeling	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>				

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Somnolentie	Duizeligheid Acathisie <sup>6</sup> Parkinsonisme <sup>6</sup> Dyskinesie <sup>6</sup>	Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen, een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld is <sup>11</sup> Dystonie (inclusief oogdraaiingen) <sup>11</sup> Tardieve dyskinesie <sup>11</sup> Amnesie <sup>9</sup> Dysartrie Stotteren <sup>11</sup> Rusteloze benen syndroom <sup>11</sup>	Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS) (zie rubriek 4.4.) <sup>12</sup> Ontwenning- verschijnselen <sup>7, 12</sup>	
<b>Hartaandoeningen</b>				
		Bradycardie QT <sub>c</sub> verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fibril- latie plotselinge dood (zie rubriek 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Bloedvataandoeningen</b>				
Orthostatische hypotensie <sup>10</sup>		Trombo- embolie (inclusief longembolie en diep-veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief constipatie en droge mond.	Opgezwollen buik <sup>9</sup> Hypersalivatie <sup>11</sup>	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveramino- transferasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4).		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) <sup>11</sup> .	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				
	Huiduitslag	Fotosensitieve		Drugreactie met

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
		reactie Alopecia		eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>				
	Artralgie <sup>9</sup>		Rabdomyolyse <sup>11</sup>	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				
		Urine- incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing <sup>11</sup>		
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>				
				Neonataal geneesmiddel- onttrekkings- syndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>				
	Erectiestoornis bij mannen Verminderd libido bij mannen en vrouwen	Amenorroe Vergroting van de borsten Galactorroe bij vrouwen Gynecomastie/ vergroting van de borsten bij mannen	Priapisme <sup>12</sup>	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				
	Asthenie Moehaid Oedeem Koorts <sup>10</sup>			
<b>Onderzoeken</b>				
Verhoogde plasma- prolactinespiegels <sup>8</sup>	Verhoogde alkalische fosfatase <sup>10</sup> Hoge creatinefosfokinase <sup>11</sup> Hoge gammaglutamyl- transferase <sup>10</sup> Hoog urinezuur <sup>10</sup>	Verhoogde totale bilirubine		

<sup>1</sup> Klinisch significante gewichtstoename werd gezien bij alle Body Mass Index (BMI)-categorieën. Na kortetermijnbehandeling (mediane behandelingsduur 47 dagen) kwam gewichtstoename van  $\geq 7\%$  van het lichaamsgewicht na start van de behandeling zeer vaak voor (22,2%),  $\geq 15\%$  van het lichaamsgewicht na start van de behandeling kwam vaak voor (4,2%) en gewichtstoename van  $\geq 25\%$  van het lichaamsgewicht na start van de behandeling kwam soms voor (0,8%). Bij langdurige blootstelling (ten minste 48 weken), kwam gewichtstoename van  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  en  $\geq 25\%$  zeer vaak voor (respectievelijk 64,4%, 31,7% en 12,3%).

<sup>2</sup> Gemiddelde verhogingen in nuchtere lipidenwaarden (totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden) waren groter bij patiënten zonder bewijs van dysregulatie van lipiden bij aanvang.

- 3 Er werd gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang (< 5,17 mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 6,2$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ( $\geq 5,17$  mmol/l-< 6,2 mmol/l) naar een hoge spiegel ( $\geq 6,2$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.
- 4 Er werd gezien dat normale nuchtere glucosespiegels bij aanvang (< 5,56 mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 7$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere glucosespiegels bij aanvang ( $\geq 5,56$ -< 7 mmol/l) naar een hoge spiegel ( $\geq 7$  mmol/l) kwam zeer vaak voor.
- 5 Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang (< 1,69 mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 2,26$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ( $\geq 1,69$  mmol/l-< 2,26 mmol/l) naar een hoge spiegel ( $\geq 2,26$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.
- 6 In klinische onderzoeken was de incidentie van Parkinsonisme en dystonie bij patiënten behandeld met olanzapine numeriek hoger, maar niet statistisch significant verschillend van placebo. Patiënten behandeld met olanzapine hadden een lagere incidentie van Parkinsonisme, acathisie en dystonie vergeleken met getitreerde doses van haloperidol. Door gebrek aan gedetailleerde informatie over de voorgeschiedenis van individuele acute en tardieve extrapiramidale bewegingsstoornissen, kan men op dit ogenblik niet concluderen dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapiramidale syndromen voortbrengt.
- 7 Acute symptomen zoals zweten, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid en overgeven zijn gemeld wanneer olanzapine plotseling wordt gestaakt.
- 8 In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmapolactineconcentraties de bovenste limiet van de normale range bij ongeveer 30% van de met olanzapine behandelde patiënten met een normale uitgangsprolactinewaarde. Bij de meerderheid van deze patiënten waren de verhogingen in het algemeen bescheiden en bleven beneden twee keer de bovenste limiet van de normale range.
- 9 Bijwerking geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.
- 10 Beoordeeld via gemeten waarden in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.
- 11 Bijwerking geïdentificeerd uit spontane postmarketingmeldingen waarbij de frequentie is vastgesteld met gebruik van de geïntegreerde olanzapinedatabase.
- 12 Bijwerking geïdentificeerd uit spontane postmarketingmeldingen met een frequentie geschat op de bovenste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval, gebruikmakend van de geïntegreerde olanzapinedatabase.

#### Langdurige blootstelling (ten minste 48 weken)

Het aandeel van de patiënten die klinische significante negatieve veranderingen ondervonden met betrekking tot gewichtstoename, glucose, totaal/LDL/HDL-cholesterol of triglyceriden nam in de loop van de tijd toe. Bij volwassen patiënten die gedurende 9-12 maanden werden behandeld, was de snelheid waarmee de gemiddelde bloedglucose toenam, vertraagd na ongeveer 6 maanden.

#### Aanvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties

In klinische onderzoeken bij oudere patiënten met dementie werd behandeling met olanzapine in verband gebracht met een hogere incidentie van mortaliteit en cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo (zie rubriek 4.4).

Zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van olanzapine in deze patiëntengroep waren een abnormaal looppatroon en vallen. Pneumonie, verhoogde lichaamstemperatuur, lethargie, erytheem, visuele hallucinaties en urine-incontinentie werden vaak (1 – 10%) waargenomen.

Uit klinische onderzoeken bij patiënten met een geneesmiddelgeïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij de ziekte van Parkinson werd een verergering van de parkinsonsymptomatie en -hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo.

In één klinisch onderzoek bij patiënten met bipolaire manie resulteerde de combinatietherapie van valproaat met olanzapine in een neutropenie incidentie van 4,1%; mogelijk hebben hoge valproaatspiegels hiertoe bijgedragen. Olanzapine gaf, in combinatie met lithium of valproaat, een toename ( $\geq 10\%$ ) van tremor, droge mond, toename in eetlust en gewicht. Spraakstoornis werd eveneens vaak gerapporteerd. Tijdens de behandeling met olanzapine in combinatie met lithium of valproaat werd een gewichtstoename van 7% of meer gezien ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 17,4% van de patiënten tijdens acute therapie (tot 6 weken). Langetermijnbehandeling met olanzapine (tot 12 maanden) ter preventie van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis werd in verband gebracht met een gewichtstoename van 7% of meer ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 39,9% van de patiënten.

#### Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn uitgevoerd om adolescenten te vergelijken met volwassenen, zijn gegevens uit onderzoeken met adolescenten vergeleken met die uit onderzoeken met volwassenen.

De volgende tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen die met grotere frequentie zijn gemeld bij adolescente patiënten (leeftijd 13-17 jaar) dan bij volwassen patiënten of bijwerkingen die enkel gemeld zijn tijdens kortetermijn klinisch onderzoek met adolescente patiënten. Klinisch significante gewichtstoename ( $\geq 7\%$ ) lijkt vaker op te treden in de adolescente populatie in vergelijking met volwassenen met een vergelijkbare blootstelling. De omvang van de gewichtstoename en het aandeel van de adolescente patiënten die een klinisch significante gewichtstoename hadden waren groter na langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) dan na blootstelling gedurende korte tijd.

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De terminologie van de frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ).

<p><b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>            Zeer vaak: Gewichtstoename<sup>13</sup>, verhoogde triglyceridespiegels<sup>14</sup>, toegenomen eetlust.            Vaak: Verhoogde cholesterolspiegels<sup>15</sup></p>
<p><b>Zenuwstelselaandoeningen</b>            Zeer vaak: Sedatie (met inbegrip van: hypersomnie, lethargie, slaperigheid).</p>
<p><b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>            Vaak: Droge mond</p>
<p><b>Lever- en galaandoeningen</b>            Zeer vaak: Verhogingen van de leveraminotransferasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4).</p>
<p><b>Onderzoeken</b>            Zeer vaak: Afgenomen totaal bilirubine, toegenomen GGT, verhoogde plasmamolactinespiegels<sup>16</sup>.</p>

<sup>13</sup> Na kortetermijnbehandeling (mediane duur 22 dagen) kwam gewichtstoename van  $\geq 7\%$  van het lichaamsgewicht (kg) bij aanvang zeer vaak voor (40,6%),  $\geq 15\%$  van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (7,1%) en  $\geq 25\%$  van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (2,5%). Bij langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) kwam 89,4%  $\geq 7\%$ , 55,3%  $\geq 15\%$  en 29,1%  $\geq 25\%$  van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling aan.

<sup>14</sup> Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ( $< 1,016$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 1,467$  mmol/l), en dat borderline nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ( $\geq 1,016$  mmol/l- $< 1,467$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Er werd vaak gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ( $< 4,39$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 5,17$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels

bij aanvang ( $\geq 4,39$  mmol/l- $< 5,17$  mmol/l) naar een hoge spiegel ( $\geq 5,17$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

<sup>16</sup> Verhoogde plasmaprolactinespiegels werden gemeld in 47,4% van de adolescente patiënten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

### **4.9 Overdosering**

#### Klachten en symptomen

Zeer vaak voorkomende symptomen bij overdosering (incidentie  $> 10\%$ ) zijn tachycardie, agitatie/agressiviteit, dysartrie, verschillende extrapiramidale symptomen en een verminderd bewustzijn variërend van sedatie tot coma.

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn delirium, convulsie, coma, mogelijke maligne neurolepticasyndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmieën ( $< 2\%$  van de gevallen van overdosering) en hart- en ademstilstand. Dodelijke aflopen zijn gemeld bij acute overdoses vanaf 450 mg maar overleving is ook gemeld na acute overdosis van ongeveer 2 g olanzapine oraal.

#### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen olanzapine. Het induceren van braken wordt niet aanbevolen. De standaardprocedures voor de behandeling van overdosering kunnen van toepassing zijn (dat wil zeggen maagspoeling, toediening van geactiveerde kool). Het is aangetoond dat de gelijktijdige toediening van geactiveerde kool de orale biologische beschikbaarheid van olanzapine met 50 tot 60% vermindert.

Symptomatische behandeling en controle van de vitale orgaanfuncties dienen te worden ingesteld op geleide van het klinisch beeld, waaronder behandeling van hypotensie en circulatoire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine, of andere sympathicomimetica met bèta-agonistische activiteit, omdat stimulering van de bètareceptoren de hypotensie kan verergeren. Het volgen van de cardiovasculaire functies is noodzakelijk om mogelijke aritmieën te detecteren. Zorgvuldige medische supervisie en monitoren dienen te worden voortgezet totdat de patiënt is hersteld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, diazepines, oxazepines, thiazepines en oxepines.  
ATC-code: N05A H03.

#### Farmacodynamische effecten

Olanzapine is een antipsychoticum, een middel tegen manie en een stemmingsstabilisator dat een breed farmacologisch profiel vertoont in een aantal receptorsystemen.

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten ( $K_i$ ;  $< 100$  nM) voor serotonine 5HT<sub>2A/2C</sub>-, 5HT<sub>3</sub>- en 5HT<sub>6</sub>-receptoren, dopamine D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>- en D<sub>5</sub>-receptoren, cholinerge muscarinereceptoren (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>),  $\alpha_1$ -adrenerge receptoren en histamine H<sub>1</sub>-receptoren. Diergedragsonderzoeken met olanzapine duiden op 5HT-, dopamine-, en cholinerg antagonisme, consistent met het receptorbindingsprofiel. Olanzapine vertoonde een hogere *in-vitro*-affiniteit voor serotonine 5HT<sub>2</sub>- dan dopamine D<sub>2</sub>-receptoren en grotere 5HT-activiteit dan D-activiteit in *in-vivo*-modellen. Electrofyysiologische onderzoeken toonden aan dat olanzapine selectief het vuren van de mesolimbische (A 10) dopaminerge neuronen reduceert, terwijl het weinig effect heeft op de

striatale (A 9) banen betrokken bij motorische functies. Olanzapine verlaagde een geconditioneerde vermijdingsreactie, een test die voorspellend is voor antipsychotische activiteit, bij doses lager dan die welke katalepsie veroorzaken, een effect dat wijst op motorische bijwerkingen. Anders dan bij sommige andere antipsychotica neemt bij olanzapine de respons toe in een “anxiolytische” test.

In een Positron Emissie Tomografie (PET) onderzoek bij gezonde vrijwilligers met een éénmalige orale dosis (10 mg) had olanzapine een grotere 5HT<sub>2A</sub>-receptorbezetting dan dopamine D<sub>2</sub>-receptorbezetting. Bovendien bleek uit een Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) onderzoek in schizofrene patiënten dat patiënten gevoelig voor olanzapine een lagere striatale D<sub>2</sub> bezetting hadden dan patiënten gevoelig voor sommige andere antipsychotica en risperidon, terwijl deze vergelijkbaar waren met patiënten gevoelig voor clozapine.

#### Klinische werkzaamheid

In 2 op 2 placebo en 2 op 3 gecontroleerde vergelijkende onderzoeken met meer dan 2900 schizofrene patiënten die zowel positieve als negatieve symptomen vertoonden werd olanzapine geassocieerd met statistisch significant grotere verbeteringen van zowel negatieve als positieve symptomen.

In een multinationaal, dubbelblind, vergelijkend onderzoek van schizofrenie, schizoaffectieve en aanverwante stoornissen, waarbij 1481 patiënten met verschillende graad van geassocieerde depressieve symptomen (gemiddelde uitgangswaarde van 16,6 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-MADRS) betrokken waren, toonde een prospectieve secundaire analyse een statistisch significante verbetering aan ( $p = 0,001$ ) in de verandering van de gemoedsscore van uitgangswaarde tot eindwaarde, in het voordeel van olanzapine (- 6,0) ten opzichte van haloperidol (- 3,1).

Bij patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis vertoonde olanzapine superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo en valproaatseminatrium, terwijl de manische symptomen over een periode van 3 weken afnamen. Olanzapine vertoonde vergelijkbare werkzaamheidresultaten qua werkzaamheid als haloperidol, uitgedrukt in de proportie patiënten die een symptomatische remissie van manie en depressie hadden bij 6 en 12 weken. In een comedicaat onderzoek waarbij patiënten ten minste 2 weken werden behandeld met lithium of valproaat, resulteerde de gelijktijdige toediening van 10 mg olanzapine (comedicaat met lithium of valproaat) in een grotere afname van symptomen van manie dan met lithium- of valproaatmonotherapie na 6 weken.

In een 12 maanden durend recidiefpreventieonderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine en vervolgens gerandomiseerd werden naar olanzapine of placebo, liet olanzapine een statistisch significante superioriteit boven placebo zien, gemeten volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief. Olanzapine liet ook een statistisch significant voordeel boven placebo zien in termen van preventie van ofwel een recidief van manie ofwel een recidief van depressie.

In een tweede 12 maanden durend recidiefpreventieonderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met een combinatie van olanzapine en lithium en vervolgens gerandomiseerd werden naar enkel olanzapine of lithium, was olanzapine statistisch niet inferieur aan lithium volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief (olanzapine 30,0%, lithium 38,3%;  $p = 0,055$ ).

In een 18 maanden durend onderzoek met combinatietherapie bij patiënten met een manische of gemengde episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine in combinatie met een stemmingsstabilisator (lithium of valproaat), was langetermijn olanzapine combinatietherapie met lithium of valproaat niet statistisch significant superieur ten opzichte van enkel lithium of valproaat in het uitstellen van een bipolair recidief, gedefinieerd volgens (diagnostische) criteria van het syndroom.

#### Pediatrische patiënten

Gecontroleerde werkzaamheidsgegevens bij adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar) zijn beperkt tot kortetermijnstudies bij schizofrenie (6 weken) en manie geassocieerd met bipolaire I-stoornis (3 weken), waar minder dan 200 adolescenten bij betrokken waren. Olanzapine werd gebruikt in een flexibele dosering beginnend met 2,5 en oplopend tot 20 mg/dag. Tijdens de behandeling met

olanzapine namen de adolescenten significant veel meer in gewicht toe dan volwassenen. De omvang van veranderingen in nuchter totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en prolactine (zie rubriek 4.4 en 4.8) was groter bij adolescenten dan bij volwassenen. Er zijn geen gecontroleerde gegevens over het behoud van effect of over de veiligheid op de langetermijn (zie rubriek 4.4 en 4.8). Informatie over langetermijnveiligheid is primair beperkt tot open label, ongecontroleerde data.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Olanzapine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening, waarbij de piekplasmaconcentraties worden bereikt na 5 tot 8 uur. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De absolute orale biologische beschikbaarheid t.o.v. intraveneuze toediening is niet vastgesteld.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding van olanzapine bedroeg ongeveer 93% over het concentratiebereik van ongeveer 7 tot ongeveer 1000 ng/ml. Het wordt voornamelijk gebonden aan albumine en  $\alpha_1$ -zure glycoproteïne.

### Biotransformatie

Olanzapine wordt gemetaboliseerd in de lever via conjugatie en oxidatie. De belangrijkste metaboliet is het 10-N-glucuronide, dat de bloed-hersenbarrière niet passeert. Cytochroom P450-CYP1A2 en P450-CYP2D6 dragen bij tot de vorming van de N-desmethyl en 2-hydroxymethyl metabolieten, die beide in onderzoeken bij dieren *in vivo* significant minder farmacologische activiteit vertoonden dan olanzapine. De overheersende farmacologische activiteit komt van de moederstof olanzapine.

### Eliminatie

Na orale toediening varieerde de terminale eliminatie-halfwaardetijd van olanzapine in gezonde personen met leeftijd en geslacht.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine is bij gezonde ouderen (65 jaar en ouder) verlengd vergeleken met niet-ouderen (51,8 uur t.o.v. 33,8 uur) en de klaring was afgenomen (17,5 t.o.v. 18,2 l/uur). De farmacokinetische variabiliteit waargenomen bij ouderen valt binnen de variabiliteit bij niet-ouderen. Bij 44 schizofrene patiënten ouder dan 65 jaar was een dosis van 5 tot 20 mg niet geassocieerd met een afwijkend profiel van ongewenste effecten.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine is bij vrouwen enigszins verlengd (36,7 uur t.o.v. 32,3 uur) vergeleken met mannen, en de klaring was afgenomen (18,9 t.o.v. 27,3 l/uur). Echter, olanzapine (5-20 mg) vertoonde een vergelijkbaar veiligheidsprofiel bij zowel vrouwelijke (n = 467) als bij mannelijke patiënten (n = 869).

### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinine klaring < 10 ml/min) was er t.o.v. gezonde personen geen significant verschil in gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (37,7 t.o.v. 32,4 uur) of klaring (21,2 t.o.v. 25,0 l/uur). Een massa-balansonderzoek toonde aan dat ongeveer 57% van radio-gelabeld olanzapine in de urine verscheen, hoofdzakelijk als metabolieten.

### Leverfunctiestoornis

Een kleine studie naar het effect van een leverfunctiestoornis bij 6 personen met klinisch significante cirrose (Child-Pugh score A (n = 5) en B (n = 1)) toonde weinig effect aan op de farmacokinetiek van oraal toegediend olanzapine (enkelvoudige dosis van 2,5-7,5 mg): personen met een milde tot matige leverfunctiestoornis hadden een licht verhoogde systemische klaring en een snellere eliminatiehalfwaardetijd in vergelijking met personen zonder leverfunctiestoornis (n = 3). Er waren meer rokers onder de personen met cirrose (4/6; 67%) dan onder personen zonder leverfunctiestoornis (0/2; 0%).

### Roken

Bij niet-rokers was t.o.v. de rokers (mannen en vrouwen) de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd

(38,6 uur t.o.v. 30,4 uur) verlengd en de klaring (18,6 t.o.v. 27,7 l/uur) afgenomen.

De plasmaklaring van olanzapine is lager bij ouderen dan bij jongeren, in vrouwen dan in mannen en in niet-rokers dan in rokers. Echter, de grootte van de invloed van leeftijd, geslacht of roken op de klaring en halfwaardetijd van olanzapine is klein in vergelijking met de totale interindividuele variabiliteit.

In een onderzoek van Kaukasische, Japanse en Chinese personen waren er geen verschillen in de farmacokinetische parameters tussen de 3 populaties.

#### Pediatrische patiënten

Adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar): De farmacokinetiek van olanzapine is vergelijkbaar tussen adolescenten en volwassenen. In klinisch onderzoek was de gemiddelde olanzapineblootstelling bij adolescenten ongeveer 27% hoger. Demografische verschillen tussen adolescenten en volwassenen omvatten een lager gemiddeld lichaamsgewicht en er waren minder rokers onder de adolescenten. Dergelijke factoren dragen mogelijk bij aan een hogere gemiddelde blootstelling bij adolescenten.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Acute toxiciteit (na eenmalige dosis)

De symptomen van toxiciteit bij knaagdieren na orale toediening waren karakteristiek voor potente neuroleptica: hypo-activiteit, coma, tremoren, clonische convulsies, speekselvloed en gereduceerde gewichtstoename. De mediane letale doses waren ongeveer 210 mg/kg (muizen) en 175 mg/kg (ratten). Honden verdroegen eenmalige orale doses tot 100 mg/kg zonder mortaliteit. De klinische symptomen omvatten sedatie, ataxie, tremoren, verhoging van de hartfrequentie, bemoeilijkt ademhaling, miosis en anorexia. Bij apen veroorzaakten eenmalige orale doses tot 100 mg/kg prostratie, en in hogere doses, een verlaagd bewustzijn.

#### Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij onderzoeken met een duur tot 3 maanden bij muizen en tot 1 jaar bij ratten en honden werden voornamelijk depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS), anticholinerge effecten en perifere hematologische stoornissen gezien. Er ontwikkelde zich tolerantie voor de CZS-depressie. Groeiparameters verminderden bij hoge doses. Bij ratten zijn reversibele effecten gezien passend bij een verhoogde prolactinespiegel. Zij omvatten een gewichtsvermindering van de ovaria en uterus en morfologische veranderingen in het vaginaal epitheel en in borstklieren.

#### Hematologische toxiciteit

Effecten op hematologische parameters werden gevonden in alle species, waaronder dosisafhankelijke afnamen in circulerende leukocyten in muizen en aspecifieke verlagingen van circulerende leukocyten in ratten; er was echter geen beenmergcytotoxiciteit aantoonbaar. Er ontwikkelde zich bij enkele honden die behandeld werden met 8 of 10 mg/kg/dag (totale olanzapineblootstelling [AUC] is 12-15 maal groter dan die bij een dosis van 12 mg aan de mens) reversibele neutropenie, trombocytopenie of anemie. Bij cytopenische honden werden geen ongewenste effecten waargenomen op moedercellen en prolifererende cellen in het beenmerg.

#### Reproductietoxiciteit

Olanzapine had geen teratogene effecten. Sedatie beïnvloedde de paringsprestatie van mannelijke ratten. Bij ratten werden de oestruscycli beïnvloed bij doses van ten minste 1,1 mg/kg (3 maal de maximale dosis bij de mens) en de voortplantingsparameters werden beïnvloed bij doses van ten minste 3 mg/kg (9 maal de maximale dosis bij de mens). De nakomelingen van met olanzapine behandelde ratten bleken in foetale ontwikkeling vertraagd te zijn en bij deze werden voorbijgaande dalingen in activiteit gezien.

#### Mutageniciteit

In een volledige reeks van standaardtesten, waaronder bacteriële mutatie testen en *in-vitro*- en *in-vivo*-zoogdier testen, was olanzapine niet mutageen noch veroorzaakte het een chromosoombreuk.

#### Carcinogeniteit

Op basis van de resultaten van onderzoeken bij muizen en ratten werd geconcludeerd dat olanzapine niet carcinogeen is.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)  
Aspartaam (E951)  
Magnesiumstearaat  
Crospovidon type B  
Lactosemonohydraat  
Hydroxypropylcellulose  
Citroensmaak (smaakstoffen, maltodextrine, sucrose, arabische gom (E414), glyceryltriacetaat (E1518) en alfa-tocoferol (E307)).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten

OPA-Al-PVC/Al blisterverpakkingen in doosjes van 28, 30, 35, 50, 56, 70 of 98 orodispergeerbare tabletten per doosje.

#### Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten

OPA-Al-PVC/Al blisterverpakkingen in doosjes van 28, 30, 35, 50, 56, 70 of 98 orodispergeerbare tabletten per doosje.

#### Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tabletten

OPA-Al-PVC/Al blisterverpakkingen in doosjes van 28, 30, 35, 50, 56, 70 of 98 orodispergeerbare tabletten per doosje.

#### Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tabletten

OPA-Al-PVC/Al blisterverpakkingen in doosjes van 28, 30, 35, 56, 70 of 98 orodispergeerbare tabletten per doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.

Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten

EU/1/07/427/023 – 28 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/024 – 30 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/044 – 35 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/025 – 50 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/026 – 56 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/054 – 70 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/064 – 98 tabletten, per doos.

### Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten

EU/1/07/427/027 – 28 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/028 – 30 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/045 – 35 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/029 – 50 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/030 – 56 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/055 – 70 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/065 – 98 tabletten, per doos.

### Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tabletten

EU/1/07/427/031 – 28 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/032 – 30 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/046 – 35 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/033 – 50 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/034 – 56 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/056 – 70 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/066 – 98 tabletten, per doos.

### Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tabletten

EU/1/07/427/035 – 28 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/036 – 30 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/047 – 35 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/037 – 56 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/057 – 70 tabletten, per doos.  
EU/1/07/427/067 – 98 tabletten, per doos.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2007

Datum van laatste verlenging: 12 december 2012

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu> <, en de website van {naam van het nationaal bureau (link)}>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Pharmaceutical Works Co. Ltd  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Hongarije

TEVA PHARMA S.L.U.  
Poligono Industrial Malpica, c/C, no. 4  
50.016 Zaragoza  
Spanje

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Duitsland

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat: 2,5 mg olanzapine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactosemonohydraat.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
35 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
70 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/427/001  
EU/1/07/427/002  
EU/1/07/427/003  
EU/1/07/427/038  
EU/1/07/427/048  
EU/1/07/427/058

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat: 5 mg olanzapine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactosemonohydraat.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
28 x 1 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
30 x 1 filmomhulde tabletten  
35 filmomhulde tabletten  
35 x 1 filmomhulde tabletten  
50 filmomhulde tabletten  
50 x 1 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
56 x 1 filmomhulde tabletten  
70 filmomhulde tabletten  
70 x 1 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
98 x 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/427/004  
EU/1/07/427/005  
EU/1/07/427/006  
EU/1/07/427/007  
EU/1/07/427/039  
EU/1/07/427/049  
EU/1/07/427/059  
EU/1/07/427/070  
EU/1/07/427/071  
EU/1/07/427/072  
EU/1/07/427/073  
EU/1/07/427/074  
EU/1/07/427/075  
EU/1/07/427/076

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat: 7,5 mg olanzapine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactosemonohydraat.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
28 x 1 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
30 x 1 filmomhulde tabletten  
35 filmomhulde tabletten  
35 x 1 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
56 x 1 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten  
70 filmomhulde tabletten  
70 x 1 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
98 x 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/427/008  
EU/1/07/427/009  
EU/1/07/427/010  
EU/1/07/427/040  
EU/1/07/427/050  
EU/1/07/427/060  
EU/1/07/427/068  
EU/1/07/427/077  
EU/1/07/427/078  
EU/1/07/427/079  
EU/1/07/427/080  
EU/1/07/427/081  
EU/1/07/427/082

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **DOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat: 10 mg olanzapine.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactosemonohydraat.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten  
7 x 1 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
28 x 1 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
30 x 1 filmomhulde tabletten  
35 filmomhulde tabletten  
35 x 1 filmomhulde tabletten  
50 filmomhulde tabletten  
50 x 1 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
56 x 1 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten  
70 filmomhulde tabletten  
70 x 1 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
98 x 1 filmomhulde tabletten

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/427/011  
EU/1/07/427/012  
EU/1/07/427/013  
EU/1/07/427/014  
EU/1/07/427/015  
EU/1/07/427/041  
EU/1/07/427/051  
EU/1/07/427/061  
EU/1/07/427/069  
EU/1/07/427/083  
EU/1/07/427/084  
EU/1/07/427/085  
EU/1/07/427/086  
EU/1/07/427/087  
EU/1/07/427/088  
EU/1/07/427/089  
EU/1/07/427/090

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat: 15 mg olanzapine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactosemonohydraat.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
35 filmomhulde tabletten  
50 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
70 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/427/016  
EU/1/07/427/017  
EU/1/07/427/018  
EU/1/07/427/019  
EU/1/07/427/042  
EU/1/07/427/052  
EU/1/07/427/062

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat: 20 mg olanzapine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactosemonohydraat.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
35 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
70 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/427/020  
EU/1/07/427/021  
EU/1/07/427/022  
EU/1/07/427/043  
EU/1/07/427/053  
EU/1/07/427/063

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten  
olanzapine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten  
olanzapine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke orodispergeerbare tablet bevat: 5 mg olanzapine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose, sucrose en aspartaam (E951), zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 orodispergeerbare tabletten  
30 orodispergeerbare tabletten  
35 orodispergeerbare tabletten  
50 orodispergeerbare tabletten  
56 orodispergeerbare tabletten  
70 orodispergeerbare tabletten  
98 orodispergeerbare tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/427/023  
EU/1/07/427/024  
EU/1/07/427/025  
EU/1/07/427/026  
EU/1/07/427/044  
EU/1/07/427/054  
EU/1/07/427/064

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten  
olanzapine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten  
olanzapine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke orodispergeerbare tablet bevat: 10 mg olanzapine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose, sucrose en aspartaam (E951), zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 orodispergeerbare tabletten  
30 orodispergeerbare tabletten  
35 orodispergeerbare tabletten  
50 orodispergeerbare tabletten  
56 orodispergeerbare tabletten  
70 orodispergeerbare tabletten  
98 orodispergeerbare tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/427/027  
EU/1/07/427/028  
EU/1/07/427/029  
EU/1/07/427/030  
EU/1/07/427/045  
EU/1/07/427/055  
EU/1/07/427/065

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten  
olanzapine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tabletten  
olanzapine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke orodispergeerbare tablet bevat: 15 mg olanzapine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose, sucrose en aspartaam (E951), zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 orodispergeerbare tabletten  
30 orodispergeerbare tabletten  
35 orodispergeerbare tabletten  
50 orodispergeerbare tabletten  
56 orodispergeerbare tabletten  
70 orodispergeerbare tabletten  
98 orodispergeerbare tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/427/031  
EU/1/07/427/032  
EU/1/07/427/033  
EU/1/07/427/034  
EU/1/07/427/046  
EU/1/07/427/056  
EU/1/07/427/066

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tabletten  
olanzapine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tabletten  
olanzapine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke orodispergeerbare tablet bevat: 20 mg olanzapine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose, sucrose en aspartaam (E951), zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 orodispergeerbare tabletten  
30 orodispergeerbare tabletten  
35 orodispergeerbare tabletten  
56 orodispergeerbare tabletten  
70 orodispergeerbare tabletten  
98 orodispergeerbare tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/427/035  
EU/1/07/427/036  
EU/1/07/427/037  
EU/1/07/427/047  
EU/1/07/427/057  
EU/1/07/427/067

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tabletten  
olanzapine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tabletten**  
**Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tabletten**  
**Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten**  
**Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tabletten**  
**Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten**  
**Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten**  
olanzapine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Olanzapine Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Olanzapine Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Olanzapine Teva bevat de werkzame stof olanzapine. Olanzapine Teva behoort tot de groep van geneesmiddelen die antipsychotica wordt genoemd en wordt gebruikt ter behandeling van de volgende aandoeningen:

- Schizofrenie, een ziekte met verschijnselen zoals het horen, zien of voelen van dingen die er niet zijn; waangedachten, ongebruikelijke achterdocht en teruggetrokken gedrag. Mensen met deze ziekte kunnen zich ook depressief, angstig of gespannen voelen.
- Matige tot ernstige manische episoden, een aandoening met verschijnselen van opwinding of euforie.

Gebleken is dat Olanzapine Teva herhaling van deze verschijnselen voorkomt bij patiënten met bipolaire stoornis bij wie de manische episode reageerde op behandeling met olanzapine.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Een allergische reactie kan herkend worden aan huiduitslag, jeuk, een gezwollen gezicht, gezwollen lippen of kortademigheid. Als dit op u van toepassing is, vertel dit dan aan uw arts.
- Voorheen werden reeds oogproblemen zoals bepaalde vormen van glaucoom (verhoogde druk in het oog) bij u vastgesteld.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- Het gebruik van Olanzapine Teva door oudere patiënten met dementie wordt niet aanbevolen

- aangezien er ernstige bijwerkingen kunnen optreden
- Geneesmiddelen van dit type kunnen abnormale bewegingen van met name het gezicht of de tong veroorzaken. Als dit optreedt terwijl u Olanzapine Teva gebruikt, moet u dit aan uw arts vertellen.
  - In zeer zeldzame gevallen kunnen geneesmiddelen van dit type een combinatie van koorts, een snellere ademhaling, transpiratie, spierstijfheid en sufheid of slaperigheid veroorzaken. Indien dit voorkomt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
  - Bij patiënten die Olanzapine Teva gebruiken, is gewichtstoename geconstateerd. U en uw arts moeten regelmatig uw gewicht controleren. Overweeg, indien nodig, verwijzing naar een diëtist of hulp bij het opstellen van een dieet.
  - Bij patiënten die Olanzapine Teva gebruiken, is een hoog bloedsuikergehalte en een hoog vetgehalte (triglyceriden en cholesterol) geconstateerd. Voordat u begint met het gebruik van Olanzapine Teva, en regelmatig tijdens de behandeling, moet uw arts bloedtesten doen om uw bloedsuiker en bepaalde vetgehalten te controleren.
  - Vertel het uw arts als u of iemand in uw familie bloedstolsels heeft gehad, omdat geneesmiddelen als deze in verband zijn gebracht met de vorming van bloedstolsels.

Als u lijdt aan een van de volgende ziekten, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts:

- beroerte of “kleine” beroerte (tijdelijke symptomen van beroerte)
- ziekte van Parkinson
- prostaatklaften
- belemmerde darmassage (paralytische ileus)
- lever- of nierziekte
- bloedstoornissen
- hartaandoening
- diabetes
- toevallen
- als u weet dat u een zouttekort kunt hebben door langdurige ernstige diarree en braken of door gebruik van plaspillen (diuretica)

Indien u lijdt aan dementie, dient u of uw verzorger/familie aan uw arts te vertellen of u ooit een beroerte of “kleine” beroerte heeft gehad.

Indien u ouder dan 65 jaar bent, kan als voorzorgsmaatregel regelmatig uw bloeddruk door uw arts gecontroleerd worden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Olanzapine Teva is niet bestemd voor patiënten die jonger zijn dan 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast Olanzapine Teva nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik alleen andere geneesmiddelen indien u Olanzapine Teva gebruikt als uw arts zegt dat dit kan. U kunt zich slaperig voelen als u Olanzapine Teva samen gebruikt met geneesmiddelen tegen depressie of geneesmiddelen tegen angst of slaapmiddelen (tranquillizers).

Vertel het met name aan uw arts wanneer u:

- geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson gebruikt
- carbamazepine (gebruikt bij epilepsie en om de stemming in evenwicht te houden), fluvoxamine (een geneesmiddel tegen depressie) of ciprofloxacine (een antibioticum) gebruikt; het kan nodig zijn om uw dosis Olanzapine Teva aan te passen.

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Drink geen alcohol als u Olanzapine Teva gebruikt omdat Olanzapine Teva en alcohol samen u slaperig kunnen maken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Men dient dit geneesmiddel niet aan u voor te schrijven indien u borstvoeding geeft, aangezien kleine hoeveelheden Olanzapine Teva in de moedermelk terecht kunnen komen.

De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Olanzapine Teva in het laatste trimester (laatste drie maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er bestaat een risico op sufheid als u Olanzapine Teva gebruikt. Als dit optreedt dient u geen voertuigen te besturen of gereedschappen of machines te bedienen. Vertel dit aan uw arts.

### **Olanzapine Teva bevat lactose**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat verteld heeft. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal u vertellen hoeveel Olanzapine Teva tabletten u dient in te nemen, en voor hoelang. De dagelijkse dosis Olanzapine Teva is tussen 5 mg en 20 mg. Raadpleeg uw arts indien de symptomen terugkeren maar stop niet met het innemen van Olanzapine Teva tenzij uw arts u vertelt dat te doen.

Olanzapine Teva tabletten dienen éénmaal daags te worden ingenomen volgens advies van de arts. Probeer uw tabletten iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Het maakt niet uit of u dit met of zonder voedsel doet. Olanzapine Teva omhulde tabletten zijn voor oraal gebruik. U moet de tabletten in hun geheel met water doorslikken.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Patiënten die meer Olanzapine Teva hebben ingenomen dan voorgeschreven hebben de volgende symptomen ervaren: versneld kloppen van het hart, agitatie/agressie, problemen met spraak, ongewone bewegingen (met name van gezicht of tong) en een verminderd bewustzijn. Andere symptomen kunnen zijn: acute verwardheid, convulsies (epilepsie), coma, een combinatie van koorts, versnelde ademhaling, transpireren, verstijfde spieren en een suf gevoel of slaperigheid, vertraging van de ademhaling, zich verslikken, hoge bloeddruk of lage bloeddruk, abnormale hartritmes. Neem direct contact op met uw arts of het ziekenhuis als u een van bovenstaande verschijnselen krijgt. Laat de arts uw verpakking met tabletten zien.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem uw tabletten zodra u dat opmerkt. Neem geen 2 doses in op een dag.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van deze tabletten alleen omdat u zich beter voelt. Het is van belang dat u ze blijft gebruiken voor zolang als uw arts dit aangeeft.

Indien u plotseling stopt met het gebruik van Olanzapine Teva kunnen symptomen optreden zoals zweten, niet kunnen slapen, beven, angst of misselijkheid en overgeven. Uw arts kan u adviseren om geleidelijk de dosis te verminderen voordat u stopt met de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer uw arts meteen als u een van de volgende verschijnselen heeft:

- ongebruikelijke bewegingen vooral van gezicht en tong (een vaak voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij 1 op de 10 mensen);
- bloedstolsels in de aderen (een soms voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij 1 op de 100 mensen), met name in de benen (verschijnselen zijn onder andere zwelling, pijn en roodkleuring van het been), die zich door de bloedvaten kunnen verplaatsen naar de longen, waardoor ze pijn op de borst en moeilijkheden bij het ademen kunnen veroorzaken. Als u een van deze verschijnselen constateert, win dan onmiddellijk medisch advies in;
- een combinatie van koorts, sneller ademen, zweeten, spierstijfheid en sufheid of slaperigheid (hoe vaak deze bijwerking voorkomt, is op basis van de beschikbare gegevens niet te berekenen).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen) zijn onder andere gewichtstoename, slaperigheid; en toename van de prolactinespiegel in het bloed.

In de vroege stadia van de behandeling kunnen sommige mensen zich duizelig voelen of flauwvallen (met een trage hartslag), vooral wanneer men overeind komt vanuit een liggende of zittende positie. Dit gaat gewoonlijk vanzelf over, maar als dit niet het geval is, raadpleeg dan uw arts.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen) zijn veranderingen in de concentraties van sommige bloedcellen en circulerende vetten in het bloed, tijdelijke verhogingen van de leverenzymen in het begin van de behandeling, verhogingen in de suikerspiegel in het bloed en de urine, verhogingen van de spiegels van urinezuur en creatinefosfokinase in het bloed, meer hongergevoel, duizeligheid, rusteloosheid, beven, ongebruikelijke bewegingen (dyskinesie), verstopping, droge mond, huiduitslag, krachtsverlies, extreme vermoeidheid, vasthouden van vocht wat leidt tot zwelling van de handen, enkels of voeten, koorts, gewrichtspijn en seksueel disfunctioneren zoals afgenomen libido bij mannen en vrouwen of erectiestoornis bij mannen.

Soms voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen) zijn overgevoeligheid (bijvoorbeeld zwelling in de mond en keel, jeuk, huiduitslag), diabetes of erger worden van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose (ketonen in het bloed en de urine) of coma, toevallen, gewoonlijk geassocieerd met een voorgeschiedenis van toevallen (epilepsie), spierstijfheid of spasmen (met inbegrip van oogbewegingen), rusteloze benen syndroom, problemen met praten, stotteren, langzame hartslag, gevoelig zijn voor zonlicht, neusbloeding, opgezwollen buik, kwijlen, geheugenverlies of vergeetachtigheid, urine-incontinentie, niet kunnen plassen, haaruitval, afwezigheid of afname van menstruele perioden, en veranderingen in de borsten bij mannen en vrouwen zoals een abnormale productie van melk of abnormale groei.

Zelden voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen) zijn onder meer verlaging van de normale lichaamstemperatuur, afwijkende hartritmes, plotselinge onverklaarbare dood, ontsteking van de alveesklier die ernstige buikpijn, koorts en ziekte kan veroorzaken, leveraandoening die tot uiting komt als geel worden van de huid en van de witte gedeelten in de ogen, spierziekte tot uiting komend als onverklaarbare pijn, en langdurige en/of pijnlijke erectie.

Zeer zelden ernstige allergische reacties zoals DRESS (Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen). DRESS begint met griepachtige symptomen en huiduitslag in het gezicht, die zich daarna verder over het lichaam verspreidt, hoge temperatuur, vergrote lymfeklieren, verhoogde leverenzymwaarden die blijken uit bloedtests en een toename van een soort witte bloedcel (eosinofilie).

Tijdens olanzapinebehandeling hebben oudere patiënten met dementie een verhoogde kans op een beroerte, longontsteking, urine-incontinentie, extreme vermoeidheid, dingen zien die er niet zijn, verhoging van de lichaamstemperatuur, roodheid van de huid en kunnen ze vallen en problemen ondervinden met lopen. Er zijn enkele fatale gevallen gemeld bij deze specifieke patiëntengroep.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson kan Olanzapine Teva de symptomen verergeren.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is olanzapine.  
Elke Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tablet bevat 2,5 mg van de werkzame stof.  
Elke Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tablet bevat 5 mg van de werkzame stof.  
Elke Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tablet bevat 7,5 mg van de werkzame stof.  
Elke Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg van de werkzame stof.  
Elke Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tablet bevat 15 mg van de werkzame stof.  
Elke Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tablet bevat 20 mg van de werkzame stof.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
*Kern van de tablet:* lactosemonohydraat, hydroxypropylcellulose, crospovidon (type A), colloïdaal silicium dioxide, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat.  
*Omhulling van de tablet:* hypromellose, polydextrose, glyceroltriacetaat, macrogol 8000, titaniumdioxide (E171). Tevens bevat de 15 mg tablet indigotine (E132) en de 20 mg tablet rood ijzeroxide (E172).

### **Hoe ziet Olanzapine Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tablet is een witte, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet met de inscriptie "OL 2.5" aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tablet is een witte, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet met de inscriptie "OL 5" aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tablet is een witte, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet met de inscriptie "OL 7.5" aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tablet is een witte, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet met de

inscriptie “OL 10” aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tablet is een lichtblauwe, dubbelbolle, ovale filmomhulde tablet met de inscriptie “OL 15” aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tablet is een roze, dubbelbolle, ovale filmomhulde tablet met de inscriptie “OL 20” aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde.

Olanzapine Teva 2,5 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 28, 30, 35, 56, 70 of 98 tabletten.

Olanzapine Teva 5 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 70, 70 x 1, 98 of 98 x 1 tabletten.

Olanzapine Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 56, 56 x 1, 60, 70, 70 x 1, 98 of 98 x 1 tabletten.

Olanzapine Teva 10 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 7, 7 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 35, 35 x 1, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 70, 70 x 1, 98 of 98 x 1 tabletten.

Olanzapine Teva 15 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 28, 30, 35, 50, 56, 70 of 98 tabletten.

Olanzapine Teva 20 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 28, 30, 35, 56, 70 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

### **Fabrikant**

Teva Pharmaceutical Works Co. Ltd  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Hongarije

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### **Danmark**

SanoSwiss UAB  
Litauen  
Tlf: +370 70001320

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}><{maand JJJJ}>.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten**  
**Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten**  
**Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tabletten**  
**Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tabletten**  
olanzapine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Olanzapine Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Olanzapine Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Olanzapine Teva bevat de werkzame stof olanzapine. Olanzapine Teva behoort tot een groep van geneesmiddelen die antipsychotica worden genoemd en wordt gebruikt ter behandeling van de volgende aandoeningen:

- Schizofrenie, een ziekte met verschijnselen zoals het horen, zien of voelen van dingen die er niet zijn, waangedachten, ongebruikelijke achterdocht en teruggetrokken gedrag. Mensen met deze ziekte kunnen zich ook depressief, angstig of gespannen voelen.
- Matige tot ernstige manische episoden, een aandoening met verschijnselen van opwinding of euforie.

Gebleken is dat Olanzapine Teva herhaling van deze verschijnselen voorkomt bij patiënten met bipolaire stoornis bij wie de manische episode reageerde op behandeling met olanzapine.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Een allergische reactie kan herkend worden aan huiduitslag, jeuk, een gezwollen gezicht, gezwollen lippen of kortademigheid. Als dit op u van toepassing is, vertel dit dan de arts.
- Voorheen werden al oogproblemen zoals bepaalde vormen van glaucoom (verhoogde druk in het oog) bij u vastgesteld.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- Het gebruik van Olanzapine Teva door oudere patiënten met dementie wordt niet aanbevolen aangezien er ernstige bijwerkingen kunnen optreden
- Geneesmiddelen van dit type kunnen abnormale bewegingen van met name het gezicht of de tong veroorzaken. Als dit optreedt terwijl u Olanzapine Teva gebruikt, moet u dit aan uw arts vertellen.

- In zeer zeldzame gevallen kunnen geneesmiddelen van dit type een combinatie van koorts, een snellere ademhaling, transpiratie, spierstijfheid en sufheid of slaperigheid veroorzaken. Indien dit voorkomt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- Bij patiënten die Olanzapine Teva gebruiken, is gewichtstoename geconstateerd. U en uw arts moeten regelmatig uw gewicht controleren. Overweeg, indien nodig, verwijzing naar een diëtist of hulp bij het opstellen van een dieet.
- Bij patiënten die Olanzapine Teva gebruiken, is een hoog bloedsuikergehalte en een hoog vetgehalte (triglyceriden en cholesterol) geconstateerd. Voordat u begint met het gebruik van Olanzapine Teva, en regelmatig tijdens de behandeling, moet uw arts bloedtesten doen om uw bloedsuiker en bepaalde vetgehalten te controleren.
- Vertel het uw arts als u of iemand in uw familie bloedstolsels heeft gehad, omdat geneesmiddelen als deze in verband zijn gebracht met de vorming van bloedstolsels.

Als u lijdt aan een van de volgende ziekten, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts:

- beroerte of “kleine” beroerte (tijdelijke symptomen van beroerte)
- ziekte van Parkinson
- prostaatklachten
- belemmerde darmassage (paralytische ileus)
- lever- of nierziekte
- bloedstoornissen
- hartaandoening
- diabetes
- toevallen
- als u weet dat u een zouttekort kunt hebben door langdurige ernstige diarree en braken of door gebruik van plaspillen (diuretica)

Indien u lijdt aan dementie, dient u of uw verzorger/familie aan uw arts te vertellen of u ooit een beroerte of “kleine” beroerte heeft gehad.

Indien u ouder dan 65 jaar bent, kan als voorzorgsmaatregel regelmatig uw bloeddruk door uw arts gecontroleerd worden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Olanzapine Teva is niet bestemd voor patiënten die jonger zijn dan 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast Olanzapine Teva nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik alleen andere geneesmiddelen indien u Olanzapine Teva gebruikt als uw arts zegt dat dit kan. U kunt zich slaperig voelen als u Olanzapine Teva samen gebruikt met geneesmiddelen tegen depressie of geneesmiddelen tegen angst of slaapmiddelen (tranquillizers).

Vertel het met name aan uw arts wanneer u:

- geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson gebruikt
- carbamazepine (gebruikt bij epilepsie en om de stemming in evenwicht te houden), fluvoxamine (een geneesmiddel tegen depressie) of ciprofloxacine (een antibioticum) gebruikt; het kan nodig zijn om uw dosis Olanzapine Teva aan te passen.

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Drink geen alcohol als u Olanzapine Teva gebruikt omdat Olanzapine Teva en alcohol samen u slaperig kunnen maken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Men dient dit geneesmiddel niet aan u voor te schrijven indien u borstvoeding geeft, aangezien kleine hoeveelheden Olanzapine Teva in de moedermelk terecht kunnen komen.

De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Olanzapine Teva in het laatste trimester (laatste drie maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Men dient dit geneesmiddel niet aan u voor te schrijven indien u borstvoeding geeft, aangezien kleine hoeveelheden Olanzapine Teva in de moedermelk terecht kunnen komen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er bestaat een risico op sufheid als u Olanzapine Teva gebruikt. Als dit optreedt dient u geen voertuigen te besturen of gereedschappen of machines te bedienen. Vertel dit aan uw arts.

### **Olanzapine Teva bevat lactose, sucrose en aspartaam**

Dit geneesmiddel bevat lactose en sucrose. Indien uw arts u verteld heeft dat u een intolerantie voor bepaalde suikers heeft, neem dan contact met uw arts op voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel bevat 2,25 mg/4,5 mg/6,75 mg/9 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet van 5 mg/10 mg/15 mg/20 mg. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat verteld heeft. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal u vertellen hoeveel Olanzapine Teva tabletten u dient in te nemen en voor hoelang. De dagelijkse dosis Olanzapine Teva is tussen 5 mg en 20 mg. Raadpleeg uw arts indien de symptomen terugkeren maar stop niet met het innemen van Olanzapine Teva tenzij uw arts u vertelt dat te doen.

Olanzapine Teva tabletten dienen éénmaal daags te worden ingenomen volgens advies van de arts. Probeer uw tabletten iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Het maakt niet uit of u dit met of zonder voedsel doet. Olanzapine Teva orodispergeerbare tabletten zijn voor oraal gebruik.

Olanzapine Teva tabletten breken gemakkelijk. U moet er daarom voorzichtig mee omgaan. Pak de tabletten niet met natte handen omdat de tabletten uit elkaar kunnen vallen. Plaats de tablet in de mond. Deze lost onmiddellijk op in de mond, zodat u deze makkelijk kan doorslikken.

U kunt de tablet ook toevoegen aan een vol glas of kopje water, sinaasappelsap, appelsap, melk of koffie, en roeren. Bij sommige dranken kan het mengsel van kleur veranderen en mogelijk troebel worden. Drink het direct op.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Patiënten die meer Olanzapine Teva hebben ingenomen dan voorgeschreven hebben de volgende symptomen ervaren: versneld kloppen van het hart, agitatie/agressie, problemen met spraak, ongewone bewegingen (met name van gezicht of tong) en een verminderd bewustzijn. Andere symptomen kunnen zijn: acute verwardheid, convulsies (epilepsie), coma, een combinatie van koorts, versnelde ademhaling, transpireren, verstijfde spieren en een suf gevoel of slaperigheid, vertraging van de ademhaling, zich verslikken, hoge bloeddruk of lage bloeddruk, abnormale hartritmes. Neem direct contact op met uw arts of het ziekenhuis als u een van bovenstaande verschijnselen krijgt. Laat de arts uw verpakking met tabletten zien.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem uw tabletten zodra u dat opmerkt. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van deze tabletten alleen omdat u zich beter voelt. Het is van belang dat u ze blijft gebruiken voor zolang als uw arts dit aangeeft.

Indien u plotseling stopt met het gebruik van Olanzapine Teva kunnen symptomen optreden zoals zweten, niet kunnen slapen, beven, angst of misselijkheid en overgeven. Uw arts kan u adviseren om geleidelijk de dosis te verminderen voordat u stopt met de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer uw arts meteen als u een van de volgende verschijnselen heeft:

- ongebruikelijke bewegingen vooral van gezicht en tong (een vaak voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij 1 op de 10 mensen);
- bloedstolsels in de aderen (een soms voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij 1 op de 100 mensen), met name in de benen (verschijnselen zijn onder andere zwelling, pijn en roodkleuring van het been), die zich door de bloedvaten kunnen verplaatsen naar de longen, waardoor ze pijn op de borst en moeilijkheden bij het ademen kunnen veroorzaken. Als u een van deze verschijnselen constateert, win dan onmiddellijk medisch advies in;
- een combinatie van koorts, sneller ademen, zweten, spierstijfheid en sufheid of slaperigheid (hoe vaak deze bijwerking voorkomt, is op basis van de beschikbare gegevens niet te berekenen).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen) zijn onder andere gewichtstoename, slaperigheid; en toename van de prolactinespiegel in het bloed.

In de vroege stadia van de behandeling kunnen sommige mensen zich duizelig voelen of flauwvallen (met een trage hartslag), vooral wanneer men overeind komt vanuit een liggende of zittende positie. Dit gaat gewoonlijk vanzelf over, maar als dit niet het geval is, raadpleeg dan uw arts.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen) zijn veranderingen in de concentraties van sommige bloedcellen en circulerende vetten in het bloed, tijdelijke verhogingen van de leverenzymen in het begin van de behandeling, verhogingen in de suikerspiegel in het bloed en de urine, verhogingen van de spiegels van urinezuur en creatinefosfokinase in het bloed, meer hongergevoel, duizeligheid, rusteloosheid, beven, ongebruikelijke bewegingen (dyskinesie), spierstijfheid of spasmen (met inbegrip van oogbewegingen), rusteloze benen syndroom, problemen met praten, verstopping, droge mond, huiduitslag, krachtsverlies, extreme vermoeidheid, vasthouden van vocht wat leidt tot zwelling van de handen, enkels of voeten, koorts, gewrichtspijn en seksueel disfunctioneren zoals afgenomen libido bij mannen en vrouwen of erectiestoornis bij mannen.

Soms voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen) zijn overgevoeligheid (bijvoorbeeld zwelling in de mond en keel, jeuk, huiduitslag), diabetes of erger worden van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose (ketonen in het bloed en de urine) of coma, toevallen, gewoonlijk geassocieerd met een voorgeschiedenis van toevallen (epilepsie), spierstijfheid of spasmen (met inbegrip van oogbewegingen), problemen met praten, stotteren, langzame hartslag, gevoelig zijn voor zonlicht, neusbloeding, opgezwollen buik, kwijlen, geheugenverlies of vergeetachtigheid, urine-incontinentie, niet kunnen plassen, haaruitval, afwezigheid of afname van menstruele perioden, en veranderingen in de borsten bij mannen en vrouwen zoals een abnormale productie van melk of abnormale groei.

Zelden voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen) zijn onder meer verlaging van de normale lichaamstemperatuur, afwijkende hartritmes, plotselinge onverklaarbare dood, ontsteking van de alvleesklier die ernstige buikpijn, koorts en ziekte kan veroorzaken, leveraandoening die tot uiting komt als geel worden van de huid en van de witte

gedeelten in de ogen, spierziekte tot uiting komend als onverklaarbare pijn, en langdurige en/of pijnlijke erectie.

Zeer zelden ernstige allergische reacties zoals DRESS (Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen). DRESS begint met griepachtige symptomen en huiduitslag in het gezicht, die zich daarna verder over het lichaam verspreidt, hoge temperatuur, vergrote lymfeklieren, verhoogde leverenzymwaarden die blijken uit bloedtests en een toename van een soort witte bloedcel (eosinofilie).

Tijdens olanzapinebehandeling hebben oudere patiënten met dementie een verhoogde kans op een beroerte, longontsteking, urine-incontinentie, extreme vermoeidheid, dingen zien die er niet zijn, verhoging van de lichaamstemperatuur, roodheid van de huid en kunnen ze vallen en problemen ondervinden met lopen. Er zijn enkele fatale gevallen gemeld bij deze specifieke patiëntengroep.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson kan Olanzapine Teva de symptomen verergeren.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is olanzapine.  
Elke Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tablet bevat 5 mg van de werkzame stof.  
Elke Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tablet bevat 10 mg van de werkzame stof.  
Elke Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tablet bevat 15 mg van de werkzame stof.  
Elke Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tablet bevat 20 mg van de werkzame stof.
- De andere stoffen in dit middel zijn: mannitol (E421), asparataam (E951), magnesiumstearaat, crospovidon type B, lactosemonohydraat, hydroxypropylcellulose en citroen smaak (smaakstoffen, maltodextrine, sucrose, arabische gom (E414), glyceryltriacetaat (E1518) en alfa-tocopherol (E307).

### **Hoe ziet Olanzapine Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Orodispergeerbare tablet is de technische naam voor een tablet welke direct in uw mond oplost zodat deze gemakkelijk doorgeslikt kan worden.

Olanzapine Teva 5 mg orodispergeerbare tablet is een gele, ronde, dubbelbolle tablet met een diameter van 8 mm.

Olanzapine Teva 10 mg orodispergeerbare tablet is een gele, ronde, dubbelbolle tablet met een diameter van 10 mm.

Olanzapine Teva 15 mg orodispergeerbare tablet is een gele, ronde, dubbelbolle tablet met een diameter van 11 mm.

Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tablet is een gele, ronde, dubbelbolle tablet met een diameter van 12 mm.

Olanzapine Teva 5 mg, 10 mg en 15 mg orodispergeerbare tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 28, 30, 35, 50, 56, 70 of 98 tabletten.

Olanzapine Teva 20 mg orodispergeerbare tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 28, 30, 35, 56, 70 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

### **Fabrikant**

Teva Pharmaceutical Works Co. Ltd  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Hongarije

TEVA PHARMA S.L.U.  
Poligono Industrial Malpica, c/C, no. 4  
50.016 Zaragoza  
Spanje

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Duitsland

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**  
Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**  
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**  
SanoSwiss UAB  
Litauen  
Tlf: +370 70001320

**Deutschland**  
TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**  
UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**  
Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**  
Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**  
Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**  
Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Luxembourg/Luxemburg**  
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Magyarország**  
Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**  
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}><{maand JJJJ}>.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.