

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 2,5 mg tabletter, drasjerte.
ZYPREXA 5 mg tabletter, drasjerte.
ZYPREXA 7,5 mg tabletter, drasjerte.
ZYPREXA 10 mg tabletter, drasjerte.
ZYPREXA 15 mg tabletter, drasjerte.
ZYPREXA 20 mg tabletter, drasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

ZYPREXA 2,5 mg tabletter, drasjerte.

Hver drasjerte tablett inneholder 2,5 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 102 mg laktosemonohydrat.

ZYPREXA 5 mg tabletter, drasjerte.

Hver drasjerte tablett inneholder 5 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 156 mg laktosemonohydrat.

ZYPREXA 7,5 mg tabletter, drasjerte.

Hver drasjerte tablett inneholder 7,5 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 234 mg laktosemonohydrat.

ZYPREXA 10 mg tabletter, drasjerte.

Hver drasjerte tablett inneholder 10 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 312 mg laktosemonohydrat.

ZYPREXA 15 mg tabletter, drasjerte.

Hver drasjerte tablett inneholder 15 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 178 mg laktosemonohydrat.

ZYPREXA 20 mg tabletter, drasjerte.

Hver drasjerte tablett inneholder 20 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 238 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, drasjert

ZYPREXA 2,5 mg tabletter, drasjerte.

Runde, hvite, drasjerte tabletter som er påtrykt "LILLY" og tallkoden "4112".

ZYPREXA 5 mg tabletter, drasjerte.

Runde, hvite, drasjerte tabletter som er påtrykt "LILLY" og tallkoden "4115".

ZYPREXA 7,5 mg tabletter, drasjerte.

Runde, hvite, drasjerte tabletter som er påtrykt "LILLY" og tallkoden "4116".

ZYPREXA 10 mg tabletter, drasjerte.

Runde, hvite, drasjerte tabletter som er påtrykt "LILLY" og tallkoden "4117".

ZYPREXA 15 mg tabletter, drasjerte.

Ovale, blå, drasjerte tabletter som er påtrykt "LILLY" og tallkoden "4415".

ZYPREXA 20 mg tabletter, drasjerte.

Ovale, rosa, drasjerte tabletter som er påtrykt "LILLY" og tallkoden "4420".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Voksne

Olanzapin er indisert ved behandling av schizofreni.

Olanzapin er effektiv i å opprettholde klinisk bedring i løpet av vedlikeholdsbehandlingen hos pasienter som har vist initial behandlingsrespons.

Olanzapin er indisert ved behandling av moderat til alvorlig manisk episode.

Olanzapin er indisert til forebygging av nye episoder hos pasienter med bipolar lidelse, som har respondert på olanzapinbehandling i manisk fase (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

Schizofreni: Anbefalt startdose for olanzapin er 10 mg/dag.

Manisk episode: Startdose er 15 mg gitt som en enkelt daglig dose ved monoterapi eller 10 mg daglig ved kombinasjonsterapi (se pkt. 5.1).

Forebygging av nye episoder ved bipolar lidelse. Anbefalt startdose er 10 mg/ dag. Hos pasienter som har fått olanzapin for behandling av manisk episode fortsettes forebygging av nye episoder med samme dosering. Dersom en ny manisk, blandet eller depressiv episode oppstår, bør olanzapinbehandling fortsette (med dosejustering etter behov) med tilleggsterapi for behandling av stemningssymptomer, som klinisk indisert.

Basert på individuell klinisk respons kan den daglige doseringen deretter justeres innenfor området 5-20 mg/dag, ved behandling av schizofreni, manisk episode og forebygging av nye episoder av bipolar lidelse. Doseøkning utover den anbefalte startdosen, kan først anbefales etter adekvat klinisk revurdering og bør generelt ikke skje i intervaller på mindre enn 24 timer. Absorpsjonen er uavhengig av matinntak, og olanzapin kan gis med eller uten mat. Gradvis dosereduksjon bør vurderes ved seponering av olanzapin.

Spesielle populasjoner

Eldre

En lavere startdose (5 mg/dag) er ikke rutinemessig indisert, men bør vurderes til pasienter som er 65 år eller eldre, dersom kliniske funn tilsier det (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

En lavere startdose (5 mg) bør overveies til disse pasientene. Ved tilfeller av moderat leverinsuffisiens (cirrhose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosen være 5 mg og kun økes med forsiktighet.

Røykere

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere. Røyking kan indusere metabolismen av olanzapin. Klinisk oppfølging er anbefalt og en økning i olanzapindose kan vurderes hvis det er nødvendig (se pkt. 4.5).

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere startdosen. Opptrapping av dosen, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter.

(Se pkt. 4.5 og 5.2.)

Pediatrik populasjon

Olanzapin anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år pga manglende data vedrørende sikkerhet og effekt. Større andel av vektøkning, lipid- og prolaktinendringer er rapportert i korttidsstudier hos ungdom enn i studier hos voksne pasienter (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor virkestoffet eller et eller flere av innholdsstoffene listet opp i pkt. 6.1. Pasienter med kjent risiko for trangvinklet glaukom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved antipsykotisk behandling kan det ta fra flere dager opp til noen uker før pasienters kliniske tilstand bedres. Pasienter bør overvåkes nøye i denne perioden.

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

Olanzapin anbefales ikke brukt hos pasienter med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult. I placebokontrollerte kliniske studier (6 – 12 ukers varighet) hos eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser, var det en dobling i mortalitet blant olanzapinbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede pasienter (henholdsvis 3,5 % mot 1,5 %). Den økte mortaliteten var ikke assosiert med olanzapindosen (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller varighet av behandlingen. Risikofaktorer som kan disponere for økt mortalitet i denne pasientpopulasjonen er: alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og dehydrering, lungesykdom (f.eks. lungebetennelse med eller uten aspirasjon) eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Den økte mortaliteten blant olanzapinbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede var imidlertid uavhengig av disse risikofaktorene.

I de samme kliniske studier ble cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE, f.eks. hjerneslag, transitorisk iskemisk anfall), inkludert dødsfall rapportert. Det var en tredobling av forekomst av CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % mot 0,4 %). Alle olanzapin- og placebobehandlede pasienter som fikk en CVAE, hadde pre-eksisterende risikofaktorer. Alder > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer for CVAE i forbindelse med olanzapinbehandling. Effekt av olanzapin ble ikke vist i disse studiene.

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse forsøkene ble pasientene ved studiestart stabilisert på den laveste effektive dose av antiParkinson-legemidlet (dopaminagonist) og forble på det samme antiParkinson-legemidlet og samme doser gjennom hele studien. Olanzapin ble startet på 2,5 mg/døgn og titrert opp til maks. 15 mg/døgn, basert på utprøvers vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potensielt livstruende tilstand som er forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også rapportert i forbindelse med olanzapin. De kliniske manifestasjonene av NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller ustabil blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner av NMS, skal alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller, er rapportert mindre vanlig (se pkt 4.8). I noen tilfeller er forutgående vektøkning rapportert, hvilket kan være en disponerende faktor. Hensiktsmessig klinisk overvåking anbefales i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. blodsukkermåling ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter årlig. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZYPREXA, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og diabetikere eller pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus bør kontrolleres regelmessig for forverring av glukosekontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig f.eks. ved oppstart, 4, 8 og 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert kvartal.

Lipidendringer

Uønskede lipidendringer er sett hos olanzapinbehandlede pasienter i placebokontrollerte studier (se pkt.4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZYPREXA, bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet

Selv om olanzapin viste antikolinerg aktivitet *in vitro*, viste erfaring fra kliniske studier en lav forekomst av relaterte hendelser. Ettersom klinisk erfaring med olanzapin til pasienter med andre samtidige sykdommer er begrenset, tilrådes imidlertid forsiktighet ved forskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede tilstander.

Leverfunksjon

Forbigående, asymptomatiske økninger av leveraminotransferaser ALAT og ASAT har vært en vanlig observasjon, spesielt tidlig i behandlingen. Forsiktighet bør utvises og nøye oppfølging igangsettes hos pasienter med forhøyet ALAT og/eller ASAT, hos pasienter med tegn og symptomer på nedsatt leverfunksjon, hos pasienter med tilstander forbundet med begrenset leverfunksjon og hos pasienter som behandles med potensielle hepatotoksiske legemidler. I tilfeller hvor hepatitt (inkludert hepatocellulær eller kolestatisk leverskade) diagnostiseres bør olanzapinbehandlingen seponeres.

Nøytropeni

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocyt- og/eller nøytrofiltall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargsdepresjon/toksisitet, hos pasienter med benmargsdepresjon forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller kjemoterapi, og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom. Nøytropeni er vanlig rapportert når olanzapin gis sammen med valproat (se pkt. 4.8).

Avslutning av behandling

Akutte symptomer som svette, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme eller oppkast er rapportert i sjeldne tilfeller ($\geq 0,01$ % og $< 0,1$ %) ved brå seponering av olanzapin.

QT-intervall

I kliniske studier hos pasienter behandlet med olanzapin, var QTc-forlengelse av klinisk betydning (Fridericia QT-korreksjon [QTcF] ≥ 500 millisekunder [msek] på noe tidspunkt etter baseline hos

pasienter med baseline QTcF < 500 millisek) mindre vanlig (0,1 % -1 %). Det var ingen signifikant forskjell i relaterte hjerte-episoder sammenlignet med placebo. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme

Sammenfallende venøs tromboembolisme (VTE) og olanzapinbehandling er mindre vanlig ($\geq 0,1$ % og < 1 %), rapportert. Årsakssammenheng mellom forekomst av venøs tromboembolisme og behandling med olanzapin er ikke vist. Imidlertid skal alle mulige risikofaktorer for venøs tromboembolisme, f.eks immobilisering av pasienter, identifiseres og forebyggende tiltak iverksettes, ettersom schizofrenipasienter ofte har ervervede risikofaktorer for VTE.

Generell effekt på sentralnervesystemet

Som følge av olanzapins primære effekt på sentralnervesystemet, bør man utvise forsiktighet når legemidlet tas i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Kramper

Olanzapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall, eller som er utsatt for faktorer som kan nedsette krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert som mindre vanlig hos pasienter som behandles med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene var tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall rapportert.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier av opp til ett års varighet var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid ved lengre behandlingsvarighet. Hvis det forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin, bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres eller endog oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon

Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales at blodtrykket måles jevnlig på pasienter over 65 år.

Plutselig hjertestans

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av plutselig hjertestans hos pasienter som behandles med olanzapin. I en retrospektiv kohort observasjonsstudie var risikoen for antatt plutselig hjertestans hos pasienter behandlet med olanzapin omtrent to ganger risikoen for pasienter som ikke brukte antipsykotika. I studien var risikoen for olanzapin sammenlignbar med risikoen for atypiske antipsykotika, inkludert i en poole analyse.

Pediatrik populasjon

Olanzapin er ikke indisert for bruk ved behandling av barn og ungdom. Studier hos pasienter i alderen 13-17 år viste flere uønskede reaksjoner, bl.a. vektøkning, forandringer i metabolske parametere og økte prolaktinnivåer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Laktose

ZYPREXA tablett inneholder laktose. Pasienter med arvelig sjelden galaktoseintoleranse, pasienter med Lapp lactase deficiency eller pasienter med glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2 kan substanser som spesifikt inducerer eller inhiberer dette isoenzymet påvirke farmakokinetikken til olanzapin.

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan induseres av røyking og karbamazepin, som kan medføre reduserte konsentrasjoner av olanzapin. Kun mild til moderat økning i olanzapin clearance er observert. De kliniske konsekvenser er trolig begrensede, men klinisk monitorering anbefales og en økning i olanzapin dosen kan vurderes hvis nødvendig (se avsnitt 4.2.).

Inhibering av CYP1A2

Fluvoksamin, en CYP1A2 inhibitor, er vist å inhibere metabolismen av olanzapin signifikant. Gjennomsnittlig økning i C_{max} når olanzapin ble inntatt etter fluvoksamin var 54 % hos kvinnelige ikke-røykere og 77 % hos mannlige røykere. Gjennomsnittlig økning i AUC for olanzapin var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdose olanzapin bør vurderes hos pasienter som bruker fluvoksamin eller andre CYP1A2 inhibitorer, som f.eks. f.eks. ciprofloksacin. En reduksjon i olanzapindosen bør vurderes dersom det startes behandling med en CYP1A2 inhibitor.

Nedsatt biotilgjengelighet

Aktivt kull reduserer olanzapins perorale biotilgjengelighet med 50-60 % og bør tas minst 2 timer før eller etter olanzapin.

Fluoksetin (en CYP2D6 inhibitor), enkeltdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin er ikke funnet å påvirke farmakokinetikken til olanzapin signifikant.

Olanzapins potensielle innvirkning på andre legemidler

Olanzapin kan motvirke effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Det er derfor ikke forventet spesielle interaksjoner verifisert ved *in vivo* studier, hvor det ikke ble funnet inhibering av metabolismen til følgende aktive substanser: trisykliske antidepressiva (representerer hovedsakelig CYP2D6 reaksjonsveien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaksjon når det ble administrert samtidig med litium eller biperiden.

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på at det er nødvendig å justere valproatdoseringen etter introduksjon av kombinasjonsbehandling med olanzapin.

Generell CNS-aktivitet

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som inntar alkohol og mottar legemidler som kan forårsake nedsatt aktivitet av sentralnervesystemet.)

Samtidig bruk av olanzapin og anti-Parkinson legemidler hos pasienter med Parkinsons sykdom og demens anbefales ikke (se pkt. 4.4).

QTc intervall

Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke QTc intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen tilstrekkelige eller velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter bør rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med olanzapin. Siden erfaring med mennesker er begrenset, bør imidlertid olanzapin kun brukes av gravide hvis den potensielle fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert olanzapin) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming

I en studie av ammende, friske kvinner ble olanzapin utskilt i brystmelk. Gjennomsnittlig eksponering av barnet (mg/kg) ved "steady state", ble estimert til å være 1,8 % av morens olanzapindose (mg/kg). Pasientene bør rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet

Effekter på fertilitet er ukjente (se pkt. 5.3 for preklinisk informasjon).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort studier av effekt på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Siden olanzapin kan forårsake somnolens og svimmelhet, bør pasientene rådes til å vise forsiktighet ved bilkjøring og ved bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyede prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, feber, leddsmerter, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapportering og i kliniske utprøvinger. Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Hypersensitivitet ¹		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				

Vektøkning ¹	Forhøyede kolesterolnivåer ^{2,3} Forhøyede glukosenivåer ⁴ Forhøyede triglyseridnivåer ^{2,5} Glukosuri Økt appetitt	Utvikling eller forverring av diabetes av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfallet hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfallet eller risikofaktorer for krampeanfallet ¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamming ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse ⁹		
Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørhet.	Abdominal distensjon ⁹ Hypersekresjon av spytt ¹¹	Pankreatitt ¹¹	
Sykdommer i lever og galleveier				
	Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt.4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud- og underhudssykdommer				

	Utslett	Fotosensibilitets- reaksjon Alopesi		
				Legemiddel- reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdommer i nyre og urinveier				
		Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				
				Seponerings- symptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
	Erekttil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			
Undersøkelser				
Forhøyede plasma prolaktinni vår ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyet total bilirubin		

¹ Klinisk signifikant vektøkning ble observert i alle baseline kroppsmasseindeks- (BMI-) kategorier. Etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager), var vektøkning $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), $\geq 15\%$ var vanlig (4,2 %) og $\geq 25\%$ var mindre vanlig (0,8 %). Ved langtidsbehandling (minst 48 uker) var vektøkning $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ av baseline kroppsvekt svært vanlig (henholdsvis 64,4 %, 31,7 % og 12,3 %).

² Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglycider) var større hos pasienter uten tegn på lipiddysregulering ved baseline.

³ Observert for fastende normalverdier ved baseline ($< 5,17$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l). Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l) var svært vanlig.

⁴ Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 5,56 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Forandringer i fastende glukose fra borderline ved baseline ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlig.

⁵ Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 1,69 mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l). Forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline ($\geq 1,69$ mmol/l - < 2,26 mmol/l) til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l) var svært vanlig.

⁶ I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos pasienter behandlet med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Pasienter behandlet med olanzapin hadde en lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljert informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer som f.eks. svetting, søvnløshet, skjjelving, uro, kvalme og oppkast er rapportert ved brå seponering av olanzapin.

⁸ I kliniske studier på opptil 12 uker, oversteg plasmaprolaktinnivået den øvre grensen for normalområdet hos omtrent 30 % av pasientene som ble behandlet med olanzapin og hadde normal baseline prolaktinverdi. Majoriteten av disse pasientene hadde en mild økning og ble værende under to ganger øvre granse av normalverdien.

⁹ Bivirkning identifisert fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

¹⁰ Som vurdert fra målte verdier fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

¹¹ Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring hvor frekvensen er bestemt ved å benytte Olanzapin integrerte database.

¹² Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring med en frekvens som er estimert av det øvre sjiktet av 95% konfidensintervallet ved å benytte Olanzapin integrerte database.

Langtidseksposering (minst 48 uker)

Andelen av pasienter som hadde ugunstige, klinisk signifikant endring i vektøkning, glukose, total/LDL-/HDL kolesterol eller triglyserider økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte terapi i 9-12 måneder avtok graden av økning i gjennomsnittlig blodglukose etter ca. 6 måneder.

Ytterligere informasjon om spesielle grupper

I kliniske studier med demente eldre pasienter, var olanzapinbehandling assosiert med høyere mortalitet og hyppigere forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger ved bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormal gange og fall. Vanlige observasjoner var lungebetennelse, forhøyet kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens.

I kliniske studier hos pasienter med legemiddelindusert (dopaminagonist) psykose assosiert med Parkinsons sykdom, ble en forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo.

I en klinisk utprøving hos pasienter med bipolar mani, resulterte kombinasjonsbehandling med valproat og olanzapin, i en nøythropeni-insidens på 4,1 %. En potensiell medvirkende faktor kunne være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økte verdier (≥ 10 %) av tremor, munntørrhet, økt appetit og vektøkning. Talevansker ble også rapportert som vanlige tilfeller. Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproeks, observerte man en økning i kroppsvekt fra baseline på ≥ 7 % hos 17,4 % av pasientene i løpet av akuttbehandlingen (opp til 6 uker). Olanzapin langtidsbehandling (opptil 12 mnd) for forebygging av

nye episoder hos pasienter med bipolar lidelse, var assosiert med en økning på $\geq 7\%$ fra kroppsvekten ved baseline hos 39,9 % av pasientene.

Pediatriisk populasjon

Olanzapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdom under 18 år. Selv om det ikke er utført noen kliniske studier som har hatt til hensikt å sammenligne ungdom med voksne, er data fra ungdomsutprøvingene sammenlignet med data fra voksenutprøvingene.

Tabellen som følger oppsummerer bivirkningene rapportert med høyere frekvens hos ungdomspasienter (alder 13-17 år) enn hos voksne pasienter eller bivirkninger kun observert i korttids kliniske utprøvinger i ungdomspasienter. Klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) ser ut til å opptre hyppigere i ungdomsgruppen sammenlignet med voksne utsatt for sammenlignbar eksponering. Størrelsen på vektøkningen og andel ungdom som hadde klinisk signifikant vektøkning, var større ved langtidseksponering (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering

Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer <i>Svært vanlige:</i> Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. <i>Vanlige:</i> Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer <i>Svært vanlige:</i> Sedasjon (inkludert: hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer <i>Vanlige:</i> Munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier <i>Svært vanlige:</i> Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser <i>Svært vanlige:</i> Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøyede plasmapolaktinnivåer ¹⁶ .

¹³ Ved korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning $\geq 7\%$ fra baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), $\geq 15\%$ fra baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og $\geq 25\%$ var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker) økte baselinevekt hos ungdom $\geq 7\%$ for 89,4 %, $\geq 15\%$ for 55,3 % og 29,1 % for $\geq 25\%$. Hos ungdomspasientene var vektøkning størst hos pasienter som var overvektige eller fete ved baseline.

¹⁴ Observert for fastende normalverdier ved baseline ($< 1,016$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 1,467$ mmol/l) og forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanlig observasjon. Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlig.

¹⁶ Forhøyede plasmapolaktinnivåer ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Svært vanlige symptomer ved overdose (insidens > 10 %) inkluderer takykardi, agitasjon/aggressivitet, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer, redusert bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinsk signifikante følger av overdose inkluderer delirium, konvulsjon, koma, mulig neuroleptisk malignt syndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi (< 2 % av overdosetilfellene) og sirkulatorisk kollaps. Dødelig utgang er rapportert for akutte overdoser så lavt som 450 mg, men overlevelse er også rapportert ved akutt overdose på ca. 2 g oral olanzapin.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin. Induksjon av emesis er ikke anbefalt. Standard prosedyrer for behandling av overdoser kan være indisert (dvs. ventrikkelskylling, administrering av aktivt kull). Samtidig administrering av aktivt kull har vist å nedsette den perorale biotilgjengeligheten av olanzapin med 50-60 %.

Symptomatisk behandling og monitorering av vitale organfunksjoner bør startes avhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt. Frie luftveier skal sikres og opprettholdes. Bruk ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonist aktivitet, fordi beta-stimulering kan forverre hypotensjon. Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og monitorering bør fortsette til pasienten kommer seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepiner, ATC kode: N05A H03

Farmakodynamiske effekter

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende legemiddel som viser en bred farmakologisk profil som involverer en rekke reseptorsystemer.

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) for serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, kolinerge muskarinerge reseptorer M₁-M₅, α_1 -adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT-, dopamin- og kolinerge- antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂-reseptorene i *in vitro*-studier, og større 5HT₂-aktivitet enn D₂-aktivitet i *in vivomodeller*. Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, mens effekten på de striatale banene (A9) involvert i motoriske funksjoner var liten. Olanzapin reduserte en betinget unnvikelsesrespons (conditioned avoidance response), en test som indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser enn de som utløser katalepsi, en effekt som indikerer motoriske bivirkninger. I motsetning til visse andre antipsykotika, øker olanzapin responsen i en "angstdempende" test.

I en peroral enkeltdose (10 mg) positron-emisjontomografi (PET) studie med friske frivillige personer, bandt olanzapin seg til flere 5HT_{2A}-reseptorer enn til dopamin D₂-reseptorer. Dessuten så man ved Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-undersøkelse av schizofrene pasienter at pasienter som responderte på olanzapin, hadde en lavere striatal D₂-bindingsgrad enn visse andre pasienter som responderte på antipsykotika og risperidon. Bindingsgraden var derimot sammenlignbar med den sett hos pasienter som responderte på klozapin.

Klinisk effekt

I to av to placebo- og to av tre kontrollerte komparative studier med mer enn 2900 schizofrene pasienter med både positive og negative symptomer, ble olanzapin forbundet med statistisk signifikante større forbedringer av negative så vel som av positive symptomer.

I en multinasjonal, dobbeltblind, komparativ studie av schizofreni, schizoaffektive og beslektede lidelser, som omfattet 1481 pasienter med varierende grad av assosierte depressive symptomer (middelverdi før behandling lik 16,6 på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), viste en prospektiv sekundær analyse av endring i stemningsleie-nivået fra før behandling til avsluttet behandling en statistisk signifikant forbedring ($p=0,001$) for pasienter behandlet med olanzapin (-6,0) i forhold til pasienter behandlet med haloperidol (-3,1).

Hos pasienter med manisk eller blandingsepisode av bipolare lidelse, viste olanzapin en overlegen effekt i forhold til placebo og divalproatnatrium (divalproex) med hensyn på reduksjon i maniske symptomer over 3 uker. Olanzapin viste også sammenlignbar effekt med haloperidol når det gjelder antall pasienter med symptomatisk remisjon av mani og depresjon etter 6 og 12 uker. I kombinasjonsterapi studier blant pasienter behandlet med litium eller valproat i minimum 2 uker, resulterte tillegg av olanzapin 10 mg (kombinasjonsbehandling med litium eller valproat) en større reduksjon av manisymptomene enn litium eller valproat monoterapi etter 6 uker.

I en 12-måneders tilbakefallsforebyggende studie av pasienter stabilisert på olanzapin i manisk episode og deretter randomisert til olanzapin eller placebo, var olanzapin statistisk signifikant overlegen placebo for primære endepunkter for bipolart tilbakefall. Olanzapin viste også statistisk signifikant fordel fremfor placebo for tilbakefall til mani eller til depresjon.

I en annen 12-måneders tilbakefallsforebyggende studie hos pasienter i manisk episode og som var stabilisert ved en kombinasjon av olanzapin og litium og deretter randomisert til olanzapin eller litium alene, var olanzapin ikke underlegen litium for primært endepunkt for bipolart tilbakefall (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %; $p=0,055$).

I en 18-måneders kombinasjonsbehandlingstudie av manisk eller blandingsepisode for pasienter stabilisert på olanzapin og stemningsstabilisator (litium eller valproat) var olanzapin kombinasjonsbehandling ikke statistisk signifikant overlegen litium eller valproat alene, med hensyn på å utsette bipolart tilbakefall definert ved syndromkriterier (diagnostisk).

Pediatrik populasjon

Kontrollerte effektdata hos ungdommer (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttidsstudier ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolar I-lidelse (3 uker), som omfattet færre enn 200 ungdommer. Olanzapin ble brukt som en fleksibel dose som startet på 2,5 og som strakk seg opp til 20 mg/dag. I løpet av behandlingen med olanzapin, ungdommene la på seg signifikant mer enn voksne. Omfanget av forandringer i fastende total kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større blant ungdommer enn hos voksne. Det foreligger ikke kontrollerte data vedrørende opprettholdelse av effekt eller langtidssikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8). Informasjon om langtidssikkerhet er primært begrenset til åpne, ikke-kontrollerte data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Olanzapin absorberes godt etter peroral administrering og oppnår maksimal plasmakonsentrasjon innen 5 til 8 timer. Absorpsjonen påvirkes ikke av matinntak. Absolutt peroral biotilgjengelighet relativ til intravenøs administrering er ikke fastslått.

Distribusjon

Olanzapins plasmaproteinbinding var cirka 93 % i konsentrasjonsintervallet fra cirka 7 til cirka 1000 ng/ml. Olanzapin er hovedsakelig bundet til albumin og α_1 -surt-glykoprotein.

Biotransformasjon

Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er 10-N-glukuronid som ikke passerer blod-hjerne-barrieren. Cytokrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrar til dannelsen av N-desmetyl og 2-hydroksymetyl metabolittene som begge viste signifikant mindre farmakologisk aktivitet *in vivo* enn olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktiviteten stammer fra uomdannet olanzapin.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid av olanzapin etter peroral administrering til friske forsøkspersoner, varierte avhengig av alder og kjønn.

Hos friske eldre (65 og eldre) versus yngre forsøkspersoner var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden forlenget (51,8 versus 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 versus 18,2 l/time). Den farmakokinetiske variasjonen hos eldre er innenfor området hos yngre. Hos 44 pasienter > 65 år med schizofreni, var en dosering fra 5 til 20 mg/dag ikke forbundet med klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Hos kvinner versus menn var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden noe forlenget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance redusert (18,9 versus 27,3 l/time). Olanzapin (5-20 mg) viste imidlertid en sammenlignbar sikkerhetsprofil hos kvinner (n=467) og menn (n=869).

Nedsatt nyrefunksjon

Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min) versus friske frivillige. En masse-balanse studie viste at cirka 57 % av radiomerket olanzapin ble gjenfunnet i urinen, hovedsakelig som metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

En liten studie som undersøkte effekten av nedsatt leverfunksjon hos 6 pasienter med klinisk signifikant (Childs Pugh Class A (n = 5) og B (n = 1)) cirrhose viste liten effekt på farmakokinetikken til peroralt administrert olanzapin (2,5-7,5 mg enkeltdose): Personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde noe økt systemisk clearance og raskere eliminasjonshalveringstid sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (n = 3). Det var flere røykere blant personer med cirrhose (4/6; 67 %) enn hos personer med normal leverfunksjon (0/3; 0 %).

Røyking

Hos ikke-røykere versus røykere (menn og kvinner) var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden forlenget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance redusert (18,6 versus 27,7 l/time).

Olanzapins plasmaclearance er lavere hos eldre enn hos yngre personer, hos kvinner enn menn og hos ikke-røykere enn røykere. Betydningen av forskjellene i olanzapins clearance og halveringstid grunnet alder, kjønn og røyking er imidlertid liten i forhold til den generelle interindividuelle variasjonen.

I en studie med kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner fantes det ingen forskjeller i de farmakokinetiske parametrene hos de tre populasjonene.

Pediatrik populasjon

Ungdommer (alderen 13 til 17 år): Farmakokinetikken til olanzapin er lik hos ungdommer og voksne. I kliniske utprøvinger var den gjennomsnittlige olanzapin eksponeringen tilnærmet 27% høyere hos ungdommer. Demografiske forskjeller mellom ungdommer og voksne innbefatter lavere gjennomsnittlig kroppsvekt og færre ungdommer var røykere. Det er mulighet for at slike faktorer bidrar til den høyere gjennomsnittlige eksponeringen observert hos ungdommer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose)toksisitet

Tegn på toksisitet etter peroral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente neuroleptika: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, spyttsekresjon og hemmet vektøkning. De mediane letale doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunder tolererte perorale enkeltdoser på opp til 100 mg/kg uten mortalitet. Kliniske tegn omfattet sedasjon, ataksi, tremor, økt hjerterefreknens, anstrengt respirasjon, miose og anoreksi. Hos aper førte perorale enkeltdoser på inntil 100 mg/kg til utmattelse, og høyere doser medførte halvt bevisstløs tilstand.

Toksisitet ved flerdose

I studier på mus med opp til 3 måneders varighet, og på rotter og hunder med opp til ett års varighet, var CNS depresjon, antikolinerge effekter og perifere hematologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Toleranse overfor CNS-depresjon ble utviklet. Vekstparametre minket med høye doser. Reversible virkninger som var i overensstemmelse med forhøyet prolaktin hos rotter, omfattet redusert vekt av ovarier og uterus og morfologiske forandringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet

Påvirkning av de hematologiske parametrene ble observert i hver dyreart, inkludert doseavhengig reduksjon av sirkulerende leukocytter hos mus og ikke-spesifikk reduksjon av sirkulerende leukocytter hos rotter. Det ble imidlertid ikke observert tegn på benmargscytotoksisitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos enkelte hunder, behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapineksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som får en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduksjonstoksisitet

Olanzapin viste ingen teratogene effekter. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Østralperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose), og reproduksjonsparametrene ble påvirket hos rotter som fikk 3 mg/kg (9 ganger maksimal human dose). Hos avkommet til rotter som hadde fått olanzapin, ble det observert forsinkelser i fosterutviklingen og et forbigående nedsatt aktivitetsnivå hos avkommet.

Mutagenitet

Olanzapin var ikke mutagent eller klastogent i en rekke standardtester som omfattet bakterielle mutasjonstester og *in vitro* og *in vivo* tester på pattedyr.

Karsinogenitet

På grunnlag av resultater fra undersøkelser med mus og rotter ble det konkludert at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Hyprolose
Krysspovidon
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

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

Hvit fargeblanding (hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, polysorbat 80)
Karnaubavoks
Edible blue ink (skjellak, vannfri etanol, isopropanol, butylalkohol, propylenglykol, ammoniumhydroxid, indigotin (E132))

ZYPREXA 15 mg tabletter, drasjerte.

Hypromellose

Lys blå fargeblanding (titandioksid E171, laktosemonohydrat, hypromellose, triacetin, indigotin (E132))

Karnaubavoks

ZYPREXA 20 mg tabletter, drasjerte.

Hypromellose

Rosa fargeblanding (titandioksid E171, makrogol laktosemonohydrat, hypromellose, syntetisk rød jernoksid)

Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

ZYPREXA 2,5 mg tabletter, drasjerte.

2 år

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg tabletter, drasjerte.

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium blisterpakning i esker à 28, 35, 56, 70 eller 98 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/002 - ZYPREXA - 2.5 mg – tabletter, drasjerte - 28 tabletter i blisterbrett, per eske

EU/1/96/022/019 - ZYPREXA - 2,5 mg – tabletter, drasjerte - 56 tabletter i blisterbrett, per eske.

EU/1/96/022/023 - ZYPREXA - 2,5 mg – tabletter, drasjerte - 35 tabletter i blisterbrett, per eske

EU/1/96/022/029 - ZYPREXA - 2,5 mg – tabletter, drasjerte - 70 tabletter i blisterbrett, per eske.

EU/1/96/022/035 - ZYPREXA - 2,5 mg – tabletter, drasjerte - 98 tabletter i blisterbrett, per eske.
EU/1/96/022/004 - ZYPREXA.-. 5 mg – tabletter, drasjerte - 28 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/020 - ZYPREXA.-. 5 mg – tabletter, drasjerte - 56 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/024 - ZYPREXA.-. 5 mg – tabletter, drasjerte - 35 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/030 - ZYPREXA.-. 5 mg – tabletter, drasjerte - 70 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/036 - ZYPREXA.-. 5 mg – tabletter, drasjerte - 98 tabletter i blisterbrett, per eske.
EU/1/96/022/011 - ZYPREXA - 7.5 mg – tabletter, drasjerte – 28 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/006 - ZYPREXA - 7.5 mg – tabletter, drasjerte – 56 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/025 - ZYPREXA - 7.5 mg – tabletter, drasjerte – 35 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/031 - ZYPREXA - 7.5 mg – tabletter, drasjerte – 70 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/037 - ZYPREXA - 7.5 mg – tabletter, drasjerte – 98 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/009 - ZYPREXA – 10 mg – tabletter, drasjerte – 28 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/010 - ZYPREXA – 10 mg – tabletter, drasjerte – 56 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/026 - ZYPREXA – 10 mg – tabletter, drasjerte – 35 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/032 - ZYPREXA – 10 mg – tabletter, drasjerte – 70 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/038 - ZYPREXA – 10 mg – tabletter, drasjerte – 98 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/012 - ZYPREXA – 15 mg – tabletter, drasjerte – 28 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/021 - ZYPREXA – 15 mg – tabletter, drasjerte – 56 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/027 - ZYPREXA – 15 mg – tabletter, drasjerte – 35 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/033 - ZYPREXA – 15 mg – tabletter, drasjerte – 70 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/039 - ZYPREXA – 15 mg – tabletter, drasjerte – 98 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/014 - ZYPREXA – 20 mg – tabletter, drasjerte – 28 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/022 - ZYPREXA – 20 mg – tabletter, drasjerte – 56 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/028 - ZYPREXA – 20 mg – tabletter, drasjerte – 35 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/034 - ZYPREXA – 20 mg – tabletter, drasjerte – 70 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/96/022/040 - ZYPREXA – 20 mg – tabletter, drasjerte – 98 tabletter i blisterbrett, per eske

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 27. september 1996

Siste fornyelse: 12. september 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 10 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 10 mg olanzapin. Etter rekonstituering inneholder hver ml av oppløsningen 5 mg olanzapin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Gult lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning er indisert for hurtig kontroll av agitasjon og forstyrret oppførsel hos pasienter med schizofreni eller manisk episode når peroral terapi ikke er hensiktsmessig. Behandling med ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning bør avsluttes, og peroral olanzapin bør initieres så snart dette er klinisk mulig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

Til intramuskulær bruk. Skal ikke gis intravenøst eller subkutant. ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, er kun til korttidsbruk i inntil tre påfølgende dager.

Maksimal døgndose for olanzapin (inkluderer alle formuleringer) er 20 mg.

Anbefalt startdose for olanzapin injeksjon er 10 mg gitt som én intramuskulær injeksjon. Basert på individuell klinisk status, som bør omfatte vurdering av medisinske produkter allerede administrert for enten vedlikeholds- eller akuttbehandling (se pkt. 4.4), kan en lavere dose (5 mg eller 7,5 mg) forsøkes. På bakgrunn av individuell klinisk status kan en ny injeksjon med 5-10 mg, gis 2 timer etter den første injeksjonen. Det skal ikke gis mer enn tre injeksjoner innenfor noen 24 timers periode og maksimaldosen på 20 mg (inkludert alle formuleringer) skal ikke overskrides.

ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, bør tilberedes i henhold til anbefalingene under pkt. 6.6.

For ytterligere informasjon om vedlikeholdsbehandling med peroral olanzapin (5 til 20 mg daglig), se preparatomtale (SmPC) for ZYPREXA tablett, drasjerte eller ZYPREXA VELOTAB smeltetabletter.

Spesielle populasjoner

Eldre

Anbefalt startdose for eldre pasienter (> 60 år) er 2,5-5 mg. Avhengig av pasientens kliniske tilstand (se punkt 4.4) kan en ny injeksjon på 2,5–5 mg gis to timer etter den første injeksjonen. Det skal ikke gis mer enn tre injeksjoner innenfor 24 timer og maksimaldosen på 20 mg (inkludert alle formuleringer) skal ikke overskrides

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

En lavere startdose (5 mg) bør vurderes til disse pasientene. Ved moderat nedsatt leverfunksjon (cirrhose, Child-Pugh klasse A eller B), bør startdosen være 5 mg og kun økes med forsiktighet.

Røykere

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av dosen og doseringsområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere. Røyking kan indusere metabolismen av olanzapin. Klinisk oppfølging er anbefalt og en økning i olanzapindose kan vurderes hvis det er nødvendig (se pkt. 4.5).

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere dosen. Tilleggsinjeksjoner, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter.

(Se pkt. 4.5 og pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det foreligger ikke erfaring hos barn. ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning anbefales ikke brukt til barn og ungdom p.g.a. mangel på data vedrørende sikkerhet og effekt.

4.3 Kontraindikasjoner

Hypersensitivitet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Pasienter med kjent risiko for trangvinklet glaukom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekten av olanzapin gitt som intramuskulær injeksjon er ikke fastslått hos pasienter med agitasjon og forstyrret oppførsel relatert til andre tilstander enn schizofreni eller manisk episode .

Ustabile medisinske tilstander

Olanzapin bør ikke gis intramuskulært til pasienter med ustabile medisinske tilstander som f.eks. akutt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, alvorlig hypotensjon og/eller bradykardi, sick sinus syndrome eller rett etter et kirurgisk hjerteinngrep. Dersom pasientens sykehistorie vedrørende disse ustabile medisinske tilstander ikke er avklart, skal risikoen og fordelene ved bruk av intramuskulær olanzapin vurderes mot andre alternative behandlingsmetoder.

Samtidig bruk av benzodiazepiner og andre legemidler

Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter som har mottatt medikamentbehandling med andre legemidler som har hemodynamiske egenskaper som ligner egenskapene til intramuskulær olanzapin inkludert andre antipsykotika (perorale og/eller intramuskulære) og benzodiazepiner (se pkt. 4.5). Hypotensjon, bradykardi, svekket respiratorisk funksjon og død er rapportert svært sjelden (<0,01%) samtidig med behandling med IM olanzapin, hos pasienter som fikk benzodiazepiner og/eller andre antipsykotika (se pkt. 4.8).

Samtidig injeksjon av intramuskulær olanzapin og parenterale benzodiazepiner anbefales ikke grunnet potensiale for eksessiv sedering, kardiorespiratorisk depresjon og i svært sjeldne tilfeller død (se pkt. 4.5 og 6.2). Dersom pasienten trenger parenteral benzodiazepinbehandling, bør denne ikke gis før minst en time etter intramuskulær olanzapinbehandling. Dersom pasienten har mottatt parenteralt benzodiazepin, bør intramuskulær olanzapin kun administreres etter nøye vurdering av klinisk status, og pasienten bør nøye overvåkes med hensyn på overdreven sedasjon og svekket kardiorespiratorisk funksjon.

Hypotensjon

Det er meget viktig at pasienter som mottar intramuskulær olanzapin observeres nøye med hensyn på hypotensjon, inkludert postural hypotensjon, bradyarytmi og/eller hypoventilasjon, spesielt de første fire timene etter injeksjonen og den nøye observasjonen bør fortsettes etter denne tiden, dersom klinisk indisert. Blodtrykk, puls, respirasjonsfrekvens og bevissthetsnivå bør overvåkes regelmessig, og støtteterapi igangsettes hvis nødvendig. Pasientene bør bli liggende dersom de føler seg svimle eller søvnige etter injeksjonen. De bør bli liggende inntil undersøkelse viser at de ikke erfarer hypotensjon inkludert postural hypotensjon, bradyarytmi og/eller hypoventilasjon.

Sikkerhet og effekt ved intramuskulær bruk av olanzapin er ikke undersøkt hos pasienter med alkohol eller legemiddelforgiftning (enten med legemidler som er forskrevet eller i ulovlig bruk) (se pkt. 4.5).

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

Olanzapin anbefales ikke brukt hos pasienter med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult. I placebokontrollerte kliniske studier (6 – 12 ukers varighet) hos eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser, var det en dobling i mortalitet blant olanzapinbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede pasienter (henholdsvis 3,5 % mot 1,5 %). Den økte mortaliteten var ikke assosiert med olanzapindosen (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller varighet av behandlingen. Risikofaktorer som kan disponere for økt mortalitet i denne pasientpopulasjonen er: alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og dehydrering, lungesykdom (f.eks. lungebetennelse med eller uten aspirasjon) eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Den økte mortaliteten blant olanzapinbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede var imidlertid uavhengig av disse risikofaktorene.

I de samme kliniske studier ble cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE, f.eks. hjerneslag, transitorisk iskemisk anfall), inkludert dødsfall rapportert. Det var en tredobling av forekomst av CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % mot 0,4 %). Alle olanzapin- og placebobehandlede pasienter som fikk en CVAE, hadde preeksisterende risikofaktorer. Alder > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer for CVAE i forbindelse med olanzapinbehandling. Effekt av olanzapin ble ikke vist i disse studiene.

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse forsøkene ble pasientene ved studiestart stabilisert på den laveste effektive dose av antiParkinson-legemidlet (dopaminagonist) og forble på det samme antiParkinson-legemidlet og samme doser gjennom hele studien. Olanzapin ble startet på 2,5 mg/døgn og titrert opp til maks. 15 mg/døgn, basert på utprøvers vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potensielt livstruende tilstand som er forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også rapportert i forbindelse med olanzapin. De kliniske manifestasjonene av NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller ustabil blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner av NMS, skal alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller, er rapportert mindre vanlig (se pkt 4.8). I noen tilfeller er forutgående vektøkning rapportert, hvilket kan være en disponerende faktor. Hensiktsmessig klinisk overvåkning anbefales i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. blodsuktermåling ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter årlig. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZYPREXA, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som

polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og diabetikere eller pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus bør kontrolleres regelmessig for forverring av glukosekontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig f.eks. ved oppstart, 4, 8 og 12 uker etter olanzapin behandlingsstat og deretter hvert kvartal

Lipidendringer

Uønskede lipidendringer er sett hos olanzapinbehandlede pasienter i placebokontrollerte studier (se pkt.4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZYPREXA, bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet

Selv om olanzapin viste antikolinerg aktivitet *in vitro*, viste erfaring fra kliniske studier med peroral olanzapin en lav forekomst av relaterte hendelser. Ettersom klinisk erfaring med olanzapin til pasienter med andre samtidige sykdommer er begrenset, tilrådes imidlertid forsiktighet ved forskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede tilstander.

Leverfunksjon

Forbigående, asymptomatiske økninger av leveraminotransferaser ALAT og ASAT har vært en vanlig observasjon, spesielt tidlig i behandlingen. Forsiktighet bør utvises og nøye oppfølging igangsettes hos pasienter med forhøyet ALAT og/eller ASAT, hos pasienter med tegn og symptomer på nedsatt leverfunksjon, hos pasienter med tilstander forbundet med begrenset leverfunksjon og hos pasienter som behandles med potensielle hepatotoksiske legemidler. I tilfeller hvor hepatitt (inkludert hepatocellulær eller kolestatisk leverskade) diagnostiseres bør olanzapinbehandlingen seponeres.

Nøytropeni

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocyt- og/eller nøytrofiltall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargsdepresjon/toksisitet, hos pasienter med benmargsdepresjon forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller kjemoterapi, og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom. Nøytropeni er vanlig rapportert når olanzapin gis sammen med valproat (se pkt. 4.8).

Det er begrenset dokumentasjon på kombinasjonsbehandling med litium og valproat (se pkt. 5.1). Det foreligger ingen klinisk dokumentasjon på kombinasjonsbehandling med olanzapin og carbamazepin, men det er utført en farmakokinetikkstudie (se pkt. 4.5).

Avslutning av behandling

Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme eller oppkast er rapportert i sjeldne tilfeller ($\geq 0,01$ % og $< 0,1$ %) ved brå seponering av olanzapin.

QT-intervall

I kliniske studier hos pasienter behandlet med peroral olanzapin, var QTc-forlengelse av klinisk betydning (Fridericia QT-korreksjon [QTcF] ≥ 500 millisekunder [msek] på noe tidspunkt etter baseline hos pasienter med baseline QTcF < 500 millisek) mindre vanlig (0,1%-1%). Det var ingen signifikant forskjell i relaterte hjerte-episoder sammenlignet med placebo. I kliniske studier med ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning var olanzapin ikke assosiert med vedvarende økning i absolutt QT eller i QTc intervall. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme

Sammenfallende venøs tromboembolisme (VTE) og olanzapinbehandling er svært sjelden mindre vanlig ($\geq 0,1$ % og < 1 %), rapportert. Årsakssammenheng mellom forekomst av venøs tromboembolisme og behandling med olanzapin er ikke vist. Imidlertid skal alle mulige risikofaktorer

for venøs tromboembolisme, f.eks immobilisering av pasienter, identifiseres og forebyggende tiltak iverksettes, ettersom schizofrenipasienter ofte har ervervede risikofaktorer for VTE.

Generell effekt på sentralnervesystemet

Som følge av olanzapins primære effekt på sentralnervesystemet, bør man utvise forsiktighet når legemidlet tas i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Kramper

Olanzapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall, eller som er utsatt for faktorer som kan nedsette krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert mindre vanlig hos pasienter som behandles med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene var tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall rapportert.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende perorale studier av opp til ett års varighet var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid ved lengre behandlingsvarighet. Hvis det forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin, bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres eller endog oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon

Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med peroral olanzapin. Det anbefales at blodtrykket måles jevnlig på pasienter over 65 år.

Plutselig hjertestans

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av plutselig hjertestans hos pasienter som behandles med olanzapin. I en retrospektiv kohort observasjonsstudie var risikoen for antatt plutselig hjertestans hos pasienter behandlet med olanzapin omtrent to ganger risikoen for pasienter som ikke brukte antipsykotika. I studien var risikoen for olanzapin sammenlignbar med risikoen for atypiske antipsykotika, inkludert i en poole analyse.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

IM olanzapin er ikke undersøkt hos pasienter med alkohol- eller legemiddelintoksikasjon (se pkt 4.4).

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som inntar alkohol og mottar medisinske produkter som kan forårsake nedsatt aktivitet av sentralnervesystemet.

Potensiale for interaksjoner etter intramuskulær injeksjon

I en intramuskulær enkeltdosestudie av olanzapin 5 mg, gitt en time før intramuskulær lorazepam 2 mg (metabolisert ved glukuronidering) var farmakokinetikken til begge legemidlene uforandret. Kombinasjonen økte imidlertid somnolens observert med hvert av legemidlene alene. Samtidig administrasjon av olanzapin og parenteralt benzodiazepin er ikke undersøkt og er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og pkt 6.2)

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin:

Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2 kan substanser som spesifikt induserer eller inhiberer dette isoenzymet påvirke farmakokinetikken til olanzapin.

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan induseres av røyking og karbamazepin, som kan medføre reduserte konsentrasjoner av olanzapin. Kun mild til moderat økning i olanzapin clearance er observert. De

kliniske konsekvenser er trolig begrensede, men klinisk monitorering anbefales og en økning i olanzapin dosen kan vurderes hvis nødvendig (se pkt. 4.2).

Inhibering av CYP1A2

Fluvoksamin, en CYP1A2 inhibitor, er vist å inhibere metabolismen av olanzapin signifikant. Gjennomsnittlig økning i C_{max} når olanzapin ble inntatt etter fluvoksamin var 54 % hos kvinnelige ikke-røykere og 77 % hos mannlige røykere. Gjennomsnittlig økning i AUC for olanzapin var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdose olanzapin bør vurderes hos pasienter som bruker fluvoksamin eller andre CYP1A2 inhibitorer, som f.eks. ciprofloksacin. En reduksjon i olanzapindosen bør vurderes dersom det startes behandling med en CYP1A2 inhibitor.

Nedsatt biotilgjengelighet

Aktivt kull reduserer olanzapins perorale biotilgjengelighet med 50-60 % og bør tas minst 2 timer før eller etter olanzapin.

Fluoksetin (en CYP2D6 inhibitor), enkeltdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin er ikke funnet å påvirke farmakokinetikken til olanzapin signifikant.

Olanzapins potensielle innvirkning på andre legemidler

Olanzapin kan motvirke effekten av direkte og indirekte dopaminagonister (se pkt 6.2).

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Det er derfor ikke forventet spesielle interaksjoner verifisert ved *in vivo*-studier, hvor det ikke ble funnet inhibering av metabolismen til følgende aktive substanser: trisykliske antidepressiva (representerer hovedsakelig CYP2D6 reaksjonsveien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaksjon når det ble administrert samtidig med litium eller biperiden.

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på at det er nødvendig å justere valproatdoseringen etter introduksjon av kombinasjonsbehandling med olanzapin.

Samtidig bruk av olanzapin og anti-Parkinson legemidler hos pasienter med Parkinsons sykdom og demens anbefales ikke (se pkt. 4.4).

QTc intervall

Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke QTc intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen tilstrekkelige eller velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter bør rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med olanzapin. Siden erfaring med mennesker er begrenset, bør imidlertid olanzapin kun brukes av gravide hvis den potensielle fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert olanzapin) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming

I en studie av ammende, friske kvinner ble olanzapin utskilt i brystmelk. Gjennomsnittlig eksponering av barnet (mg/kg) ved "steady state", ble estimert til å være 1,8 % av morens olanzapindose (mg/kg). Pasientene bør rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet

Effekter på fertilitet er ukjente (se pkt. 5.3 for preklinisk informasjon).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort studier av effekt på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Siden olanzapin kan forårsake somnolens og svimmelhet, bør pasientene rådes til å vise forsiktighet ved bilkjøring og ved bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

En vanlig bivirkning ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) assosiert med bruk av intramuskulær olanzapin i kliniske studier var somnolens.

Etter markedsføring er det rapportert svært sjeldne tilfeller av svekket respiratorisk funksjon, hypotensjon eller bradykardi og død, samtidig med behandling med IM olanzapin. Dette var for det meste pasienter som samtidig fikk benzodiazepiner, og/eller andre antipsykotika eller som ble behandlet med høyere daglige olanzapindoser enn anbefalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabellen nedenfor viser bivirkninger basert på bivirkningsrapportering og laboratorieundersøkelser i kliniske studier med ZYPREXA pulver til injeksjon, oppløsning, forskjellig fra peroral olanzapin.

Hjertesykdommer <i>Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):</i> Bradykardi med eller uten hypotensjon eller synkope, takykardi. <i>Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):</i> Sinuspause
Karsykdommer <i>Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):</i> Postural hypotensjon, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum <i>Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):</i> Hypoventilering
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet <i>Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):</i> Ubehag på injeksjonsstedet

Bivirkningene nedenfor er observert ved bruk av peroral olanzapin og intramuskulær depotinjeksjonsveske, men kan også oppstå etter behandling med ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyede prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, feber, leddsmerter, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapportering og i kliniske utprøvinger. Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili		Trombocytopeni ¹¹	

	Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰			
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Hypersensitivitet ¹¹		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				
Vektøkning ¹	Forhøyede kolesterolnivåer ^{2,3} Forhøyede glukosenivåer ⁴ Forhøyede triglyseridnivåer ^{2,5} Glukosuri Økt appetitt	Utvikling eller forverring av diabetes av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfallet hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfallet eller risikofaktorer for krampeanfallet ¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamming ^{11, 13} Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lungeemboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse ⁹		
Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørhet.	Abdominal distensjon ⁹ <u>Hypersekresjon av spytt¹¹</u>	Pankreatitt ¹¹	
Sykdommer i lever og galleveier				
	Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT),		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet	

	særlig tidlig i behandlingen (se pkt.4.4)		leverskade) ¹¹	
Hud- og underhudssykdommer				
	Utslett	Fotosensibilitetsreaksjon Alopesi		Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdommer i nyre og urinveier				
		Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				
				Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
	Eretil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			
Undersøkelser				
Forhøyede plasmapolaktinni våer ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyet total bilirubin		

¹ Klinisk signifikant vektøkning ble observert i alle baseline kroppsmasseindeks- (BMI-) kategorier. Etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager), var vektøkning $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), $\geq 15\%$ var vanlig (4,2 %) og $\geq 25\%$ var mindre vanlig (0,8 %). Ved langtidsbehandling (minst 48 uker) var vektøkning $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ av baseline kroppsvekt svært vanlig (henholdsvis 64,4 %, 31,7 % og 12,3 %).

² Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglycider) var større hos pasienter uten tegn på lipiddysregulering ved baseline.

³ Observert for fastende normalverdier ved baseline ($< 5,17$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l). Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l) var svært vanlig.

⁴ Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 5,56 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Forandringer i fastende glukose fra borderline ved baseline ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlig.

⁵ Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 1,69 mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l). Forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline ($\geq 1,69$ mmol/l - < 2,26 mmol/l) til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l) var svært vanlig.

⁶ I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos pasienter behandlet med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Pasienter behandlet med olanzapin hadde en lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljert informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer som f.eks. svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme og oppkast er rapportert ved brå seponering av olanzapin.

⁸ I kliniske studier på opptil 12 uker, oversteg plasmaprolaktinnivået den øvre grensen for normalområdet hos omtrent 30 % av pasientene som ble behandlet med olanzapin og hadde normal baseline prolaktinverdi. Majoriteten av disse pasientene hadde en mild økning og ble værende under to ganger øvre granse av normalverdien.

⁹ Bivirkning identifisert fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

¹⁰ Som vurdert fra målte verdier fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

¹¹ Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring hvor frekvensen er bestemt ved å benytte Olanzapin integrerte database.

¹² Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring med en frekvens som er estimert av det øvre sjiktet av 95% konfidensintervallet ved å benytte Olanzapin integrerte database.

¹³ Bivirkninger som er listet opp er observert etter administrasjon av peroral olanzapin og depotinjeksjon med olanzapin, men kan også inntreffe etter administrasjon av hurtigvirkende olanzapin til injeksjon.

Langtidseksponeering (minst 48 uker)

Andelen av pasienter som hadde ugunstige, klinisk signifikant endring i vektøkning, glukose, total/LDL-/HDL kolesterol eller triglyserider økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte terapi i 9-12 måneder avtok graden av økning i gjennomsnittlig blodglukose etter ca. 6 måneder.

Ytterligere informasjon om spesielle grupper

I kliniske studier med demente eldre pasienter, var olanzapinbehandling assosiert med høyere mortalitet og hyppigere forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger ved bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormal gange og fall. Vanlige observasjoner var lungebetennelse, forhøyet kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens.

I kliniske studier hos pasienter med legemiddelindusert (dopaminagonist) psykose assosiert med Parkinsons sykdom, ble en forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo.

I en klinisk utprøving hos pasienter med bipolar mani, resulterte kombinasjonsbehandling med valproat og olanzapin, i en nøyotropeni-insidens på 4,1 %. En potensiell medvirkende faktor kunne være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økte verdier (≥ 10 %) av tremor, munntørrhet, økt appetit og vektøkning. Talevansker ble også rapportert

som vanlige tilfeller. Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproeks, observerte man en økning i kroppsvekt fra baseline på $\geq 7\%$ hos 17,4 % av pasientene i løpet av akuttbehandlingen (opp til 6 uker). Olanzapin langtidsbehandling (opptil 12 mnd) for forebygging av nye episoder hos pasienter med bipolar lidelse, var assosiert med en økning på $\geq 7\%$ fra kroppsvekten ved baseline hos 39,9 % av pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Svært vanlige symptomer ved overdose (insidens $> 10\%$) inkluderer takykardi, agitasjon/aggressivitet, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer og redusert bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinsk signifikante følger av overdose inkluderer delirium, konvulsjon, koma, mulig neuroleptisk malignt syndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi ($< 2\%$ av overdosetilfellene) og sirkulatorisk kollaps. Dødelig utgang er rapportert for akutte overdoser så lavt som 450 mg, men overlevelse er også rapportert ved akutt overdose på ca. 2 g oral olanzapin.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin.

Symptomatisk behandling og monitorering av vitale organfunksjoner bør startes avhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt. Frie luftveier skal sikres og opprettholdes. Bruk ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonist aktivitet, fordi beta-stimulering kan forverre hypotensjon. Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og monitorering bør fortsette til pasienten kommer seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepiner, ATC kode: N05A H03

Farmakodynamiske effekter

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende legemiddel som viser en bred farmakologisk profil som involverer en rekke reseptorsystemer.

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) for serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, kolinerge muskarinerge reseptorer M₁-M₅, α_1 -adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT-, dopamin- og kolinerge- antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂-reseptorene i *in vitro*-studier, og større 5HT₂-aktivitet enn D₂-aktivitet i *in vivo*-modeller. Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, mens effekten på de striatale banene (A9) involvert i motoriske funksjoner var liten. Olanzapin reduserte en betinget unnvikelsesrespons (conditioned avoidance response), en test som indikerer antipsykotisk aktivitet,

ved lavere doser enn de som utløser katalepsi, en effekt som indikerer motoriske bivirkninger. I motsetning til visse andre antipsykotika, øker olanzapin responsen i en "angstdempende" test.

I en peroral enkeltdose (10 mg) positron-emisjontomografi (PET) studie med friske frivillige personer, bandt olanzapin seg til flere 5HT_{2A}-reseptorer enn til dopamin D₂-reseptorer. Dessuten så man ved Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-undersøkelse av schizofrene pasienter at pasienter som responderte på olanzapin, hadde en lavere striatal D₂-bindingsgrad enn visse andre pasienter som responderte på antipsykotika og risperidon. Bindingsgraden var derimot sammenlignbar med den sett hos pasienter som responderte på klozapin.

Klinisk effekt

I to av to placebo- og to av tre kontrollerte komparative studier med peroral olanzapin med mer enn 2900 schizofrene pasienter med både positive og negative symptomer, ble olanzapin forbundet med statistisk signifikante større forbedringer av negative så vel som av positive symptomer.

I en multinasjonal, dobbeltblind, komparativ studie av schizofreni, schizoaffektive og beslektede lidelser, som omfattet 1481 pasienter med varierende grad av assosierte depressive symptomer (middelverdi før behandling lik 16,6 på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), viste en prospektiv sekundær analyse av endring i stemningsleie-nivået fra før behandling til avsluttet behandling en statistisk signifikant forbedring ($p=0,001$) for pasienter behandlet med oral olanzapin (-6,0) i forhold til pasienter behandlet med haloperidol (-3,1).

Hos pasienter med manisk eller blandingsepisode av bipolare lidelse, viste oral olanzapin en overlegen effekt i forhold til placebo og divalproatnatrium (divalproex) med hensyn på reduksjon i maniske symptomer over 3 uker. Oral olanzapin viste også sammenlignbar effekt med haloperidol når det gjelder antall pasienter med symptomatisk remisjon av mani og depresjon etter 6 og 12 uker. I kombinasjonsterapistudier blant pasienter behandlet med litium eller valproat i minimum 2 uker, resulterte tillegg av olanzapin 10 mg (kombinasjonsbehandling med litium eller valproat) en større reduksjon av manisymptomene enn litium eller valproat monoterapi etter 6 uker.

I en 12-måneders tilbakefallsforebyggende studie av pasienter stabilisert på olanzapin i manisk episode og deretter randomisert til olanzapin eller placebo, var olanzapin statistisk signifikant overlegen placebo for primære endepunkter for bipolart tilbakefall. Olanzapin viste også statistisk signifikant fordel fremfor placebo for tilbakefall til mani eller til depresjon.

I en annen 12-måneders tilbakefallsforebyggende studie hos pasienter i manisk episode og som var stabilisert ved en kombinasjon av olanzapin og litium og deretter randomisert til olanzapin eller litium alene, var olanzapin ikke underlegen litium for primært endepunkt for bipolart tilbakefall (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %; $p = 0,055$).

I en 18-måneders kombinasjonsbehandlingstudie av manisk eller blandingsepisode for pasienter stabilisert på olanzapin og stemningsstabilisator (litium eller valproat) var olanzapin kombinasjonsbehandling ikke statistisk signifikant overlegen litium eller valproat alene, med hensyn på å utsette bipolart tilbakefall definert ved syndromkriterier (diagnostisk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I en farmakokinetikkstudie med friske frivillige forsøkspersoner, ga 5 mg ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning en maksimum plasmakonsentrasjon (C_{max}) som er cirka 5 ganger høyere enn det en oppnår med den samme dosen av olanzapin gitt peroralt. C_{max} inntreer tidligere etter intramuskulær injeksjon sammenlignet med peroral bruk (15 til 45 minutter versus 5 til 8 timer). Som for peroral bruk, er C_{max} og arealet under kurven etter intramuskulær bruk direkte proporsjonal med den administrerte dosen. Det assosierte arealet under kurven, halveringstiden, clearance og distribusjonsvolumet er lignende når samme doser av olanzapin gis intramuskulært og peroralt. De metabolske profilene etter intramuskulær og peroral bruk er lignende.

Hos ikke-røykere versus røykere (menn og kvinner) som fikk olanzapin intramuskulært var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden forlenget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance redusert (18,6 versus 27,7 l/time).

Ytterligere farmakokinetiske data etter peroral administrering av olanzapin er beskrevet under.

Distribusjon

Olanzapins plasmaproteinbinding var cirka 93 % i konsentrasjonsintervallet fra cirka 7 til cirka 1000 ng/ml. Olanzapin er hovedsakelig bundet til albumin og α 1-surt-glykoprotein.

Biotransformasjon

Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er 10-N-glukuronid som ikke passerer blod-hjerne-barrieren. Cytokrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrar til dannelsen av N-desmetyl og 2-hydroksymetyl metabolittene som begge viste signifikant mindre farmakologisk aktivitet *in vivo* enn olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktiviteten stammer fra uomdannet olanzapin.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid av olanzapin etter peroral administrering til friske forsøkspersoner, varierte avhengig av alder og kjønn.

Hos friske eldre (65 og eldre) versus yngre forsøkspersoner gitt olanzapin peroralt, var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden forlenget (51,8 versus 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 versus 18,2 l/time). Den farmakokinetiske variasjonen hos eldre er innenfor området hos yngre. Hos 44 pasienter > 65 år med schizofreni, var en dosering fra 5 til 20 mg/dag ikke forbundet med klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Hos kvinner versus menn som fikk peroral olanzapin var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden noe forlenget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance redusert (18,9 versus 27,3 l/time). Olanzapin (5-20 mg) viste imidlertid en sammenlignbar sikkerhetsprofil hos kvinner (n=467) og menn (n=869).

Nedsatt nyrefunksjon

Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min) versus friske frivillige gitt olanzapin peroralt. En masse-balanse studie viste at cirka 57 % av radiomerket olanzapin ble gjenfunnet i urinen, hovedsakelig som metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

En liten studie som observerte effekten av nedsatt leverfunksjon hos 6 pasienter med klinisk signifikant (Childs Pugh Class A (n = 5) og B (n = 1)) cirrhose viste liten effekt på farmakokinetikken til peroralt administrert olanzapin (2,5-7,5 mg enkeltdose): Personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde noe økt systemisk clearance og raskere eliminasjonshalveringstid sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (n = 3). Det var flere røykere blant personer med cirrhose (4/6; 67 %) enn hos personer med normal leverfunksjon (0/3; 0 %).

Røyking

Olanzapins plasmaclearance er lavere hos eldre enn hos yngre personer, hos kvinner enn menn og hos ikke-røykere enn røykere. Betydningen av forskjellene i olanzapins clearance og halveringstid grunnet alder, kjønn og røyking er imidlertid liten i forhold til den generelle interindividuelle variasjonen.

I en studie med kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner fantes det ingen forskjeller i de farmakokinetiske parametrene hos de tre populasjonene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på toksisitet etter peroral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente neuroleptika: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, spyttsekresjon og hemmet vektøkning. De mediane letale doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunder tolererte perorale enkeltdoser på opp til 100 mg/kg uten mortalitet. Kliniske tegn omfattet sedasjon, ataksi, tremor, økt hjerterefrekvens, anstrengt respirasjon, miose og anoreksi. Hos aper medførte perorale enkeltdoser på inntil 100 mg/kg til utmattelse, og høyere doser medførte halvt bevisstløs tilstand.

Toksisitet ved flerdose

I studier på mus med opp til tre måneders varighet, og på rotter og hunder med opp til ett års varighet, var CNS depresjon, antikolinerge effekter og perifere hematologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Toleranse overfor CNS-depresjon ble utviklet. Vekstparametre minket med høye doser. Reversible virkninger som var i overensstemmelse med forhøyet prolaktin hos rotter, omfattet redusert vekt av ovarier og uterus og morfologiske forandringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet: Påvirkning av de hematologiske parametrene ble observert i hver dyreart, inkludert doseavhengig reduksjon av sirkulerende leukocytter hos mus og ikke-spesifikk reduksjon av sirkulerende leukocytter hos rotter. Det ble imidlertid ikke observert tegn på benmargscytotoksitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos enkelte hunder, behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapineksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som får en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduksjonstoksitet

Olanzapin viste ingen teratogene effekter. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Østralperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose), og reproduksjonsparametrene ble påvirket hos rotter som fikk 3 mg/kg (9 ganger maksimal human dose). Hos avkommet til rotter som hadde fått olanzapin, ble det observert forsinkelser i fosterutviklingen og et forbigående nedsatt aktivitetsnivå hos avkommet.

Mutagenitet

Peroral olanzapin var ikke mutagent eller klastogent i en rekke standardtester som omfattet bakterielle mutasjonstester og *in vitro* og orale *in vivo* tester på pattedyr.

Karsinogenitet

På grunnlag av resultater fra perorale studier med mus og rotter ble det konkludert med at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Vinsyre, E334
Saltsyre.
Natriumhydroksid.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt 6.6.

Olanzapin til injeksjon skal ikke blandes i sprøyte med diazepam p.g.a utfelling når disse preparatene blandes.

Lorazepam injeksjon skal ikke brukes til blanding av olanzapin injeksjon ettersom dette vil gjøre at oppløsningstiden blir lengre.

Olanzapin injeksjon skal ikke kombineres i sprøyte med haloperidol injeksjon pga senket pH som har vist degradering av olanzapin over tid.

6.3 Holdbarhet

Pulver: 3 år.

Oppløsning (etter tilberedning): 1 time. Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 25 °C. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys. For oppbevaringsbetingelser for tilberedt medisinsk produkt, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I, 5 ml glass hetteglass.

En eske inneholder 1 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført..

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Tilbered ZYPREXA kun med vann til injeksjonsvæsker og bruk standard aseptiske teknikker for tilberedning av parenterale produkter. Ingen andre oppløsninger skal brukes til tilberedningen (se pkt. 6.2).

1. Trekk ut 2,1 ml vann til injeksjonsvæsker i en steril sprøyte. Injiser inn i et hetteglass med ZYPREXA.
2. Roter hetteglasset helt til innholdet er fullstendig oppløst, og gir en gulfarget oppløsning. Hetteglasset inneholder 11,0 mg olanzapin som tilsvarer en løsning på 5 mg/ml (1 mg olanzapin blir igjen i hetteglasset og sprøyten, som gjør at 10 mg olanzapin blir avgitt).
3. Tabellen nedenfor viser injeksjonsvolumer for å gi forskjellige doser med olanzapin:

Dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Administrer oppløsningen intramuskulært. Skal ikke gis intravenøst eller subkutant.
5. Sprøyten og ubrukt oppløsning kastes sikkerhetsmessig forsvarlig.
6. Tilberedt oppløsning skal anvendes innen 1 time. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrering såfremt oppløsningen og emballasjen tillater dette.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN (MT)

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/016 – ZYPREXA - pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. 1 hetteglass
EU/1/96/022/017 - ZYPREXA - pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. 10 hetteglass

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 27. september 1996
Siste fornyelse: 12. september 2006

10. OPPDATERINGSDATO

(MM/YYYY)

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Drasjerte tabletter

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

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominnering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG, DRASJERTE TABLETTER I BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 2,5 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 2,5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: Titandioksid (E171), indigotin (E132), laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, drasjerte
35 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte
70 tabletter, drasjerte
98 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

EU/1/96/022/023 35 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/019 56 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/029 70 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/035 98 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZYPREXA 2,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ZYPREXA 2,5 mg DRASJERTE TABLETTER: BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 2,5 mg tabletter, drasjerte
Olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG, TABLETTER I BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 5 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver drasjerte tablett inneholder 5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, drasjerte
35 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte
70 tabletter, drasjerte
98 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/004 28 tabletter, drasjerte
EU/1/96/022/024 35 tabletter, drasjerte
EU/1/96/022/020 56 tabletter, drasjerte
EU/1/96/022/030 70 tabletter, drasjerte
EU/1/96/022/036 98 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZYPREXA 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ZYPREXA 5 mg DRASJERTE TABLETTER: BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 5 mg tabletter, drasjerte
Olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG, DRASJERTE TABLETTER I BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 7,5 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver drasjerte tablett inneholder 7,5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, drasjerte
35 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte
70 tabletter, drasjerte
98 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/011 28 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/025 35 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/006 56 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/031 70 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/037 98 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZYPREXA 7,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ZYPREXA 7,5 mg DRASJERTE TABLETTER: BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 7,5 mg tabletter, drasjerte
Olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG, DRASJERTE TABLETTER I BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 10 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver drasjerte tablett inneholder olanzapin 10 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, drasjerte
35 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte
70 tabletter, drasjerte
98 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/009 28 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/026 35 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/010 56 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/032 70 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/038 98 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZYPREXA 10 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ZYPREXA 10 mg DRASJERTE TABLETTER: BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 10 mg tabletter, drasjerte
Olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG, DRASJERTE TABLETTER I BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZYPREXA 15 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver drasjerte tablett inneholder 15 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, drasjerte
35 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte
70 tabletter, drasjerte
98 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/012 28 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/027 35 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/021 56 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/033 70 tabletter, drasjerte

EU/1/96/022/039 98 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zyprexa 15 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP)

ZYPREXA 15 mg DRASJERTE TABLETTER: BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 15 mg tabletter, drasjerte
Olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
KARTONG, DRASJERTE TABLETTER I BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 20 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver drasjerte tablett olanzapin 20 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, drasjerte
35 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte
70 tabletter, drasjerte
98 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI

Les pakningsvedlegget før bruk

Til oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/014 28 tabletter, drasjerte
EU/1/96/022/028 35 tabletter, drasjerte
EU/1/96/022/022 56 tabletter, drasjerte
EU/1/96/022/034 70 tabletter, drasjerte
EU/1/96/022/040 98 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZYPREXA 20 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ZYPREXA 20 mg DRASJERTE TABLETTER: BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPREXA 20 mg tabletter, drasjerte
Olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE ELLER NÅR SLIK IKKE FINNES, PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG 1 HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zyprexa 10 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hvert hetteglass inneholder olanzapin 10 mg. Etter tilberedning inneholder hver ml oppløsning 5 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktosemonohydrat, vinsyre, saltsyre, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. 1 hetteglass.
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. 10 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Intramuskulær bruk. Hetteglass til engangsbruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Oppløsningen skal anvendes innen 1 time.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppløsningen skal ikke oppbevares over 25 °C. Oppbevares i originalemballasje for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast sprøyten og ubrukt oppløsning sikkerhetsmessig forsvarlig.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/022/016 Pulver til injeksjon, oppløsning, 1 hetteglass
EU/1/96/022/017 Pulver til injeksjon, oppløsning, 10 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. IIFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT HETTEGLASS MED 10 MG PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ZYPREXA 10 mg olanzapin, pulver til injeksjon, oppløsning.
im

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP
Oppløsningen skal anvendes innen 1 time

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg olanzapin per hetteglass

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ZYPREXA 2,5 mg tabletter, drasjerte
ZYPREXA 5 mg tabletter, drasjerte
ZYPREXA 7,5 mg tabletter, drasjerte
ZYPREXA 10 mg tabletter, drasjerte
ZYPREXA 15 mg tabletter, drasjerte
ZYPREXA 20 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ZYPREXA er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ZYPREXA
3. Hvordan du bruker ZYPREXA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ZYPREXA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ZYPREXA er, og hva det brukes mot

- ZYPREXA inneholder den aktive substansen olanzapin. ZYPREXA tilhører en gruppe medisiner som kalles antipsykotika og som brukes til å behandle følgende lidelser: Schizofreni som er en sykdom med symptomer som at man hører, ser eller føler ting som ikke eksisterer, vrangforestillinger, ualmennelig mistenksomhet og tilbaketrukkethet. Personer med denne sykdommen kan også føle seg deprimerte, engstelige eller anspente.
- Moderate til alvorlige maniske episoder som er tilstander med symptomer som opphisselse og oppstemthet.

ZYPREXA er vist å forebygge at disse symptomene kommer tilbake hos pasienter med bipolar lidelse som har hatt effekt av olanzapin i maniske perioder.

2. Hva du må vite før du bruker ZYPREXA

Bruk ikke ZYPREXA

- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor olanzapin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet i avsnitt 6). En allergisk reaksjon kan arte seg som utslett, kløe, hevelse i ansikt eller lepper eller pustebesvær. Hvis dette skjer deg, skal du kontakte legen din.
- Hvis du tidligere har fått vite at du har øyeproblemer som visse typer glaukom (forhøyet trykk i øyet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker ZYPREXA

- Bruk av ZYPREXA hos eldre pasienter med demens anbefales ikke ettersom det kan ha alvorlige bivirkninger.
- Denne type legemidler kan forårsake uvanlige bevegelser, dette gjelder spesielt ansikt og tunge. Hvis dette oppstår mens du bruker ZYPREXA, skal du kontakte legen din.
- Ytterst sjeldent gir legemidler av denne typen en kombinasjon av feber, hurtigere pust, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet. Hvis dette forekommer, skal du slutte å ta medisinen og umiddelbart kontakte legen din.
- Vektøkning er sett hos pasienter som tar ZYPREXA. Vekt bør kontrolleres regelmessig i samarbeid med legen din. Vurder henvisning til en ernæringsfysiolog eller hjelp med en diettplan om nødvendig.
- Høye blodsukkerverdier og høye verdier av fettstoffer i blodet (triglyserider og kolesterol) er sett hos pasienter som tar ZYPREXA. Legen din bør ta blodprøver for å kontrollere blodsukkeret og nivået av visse fettstoffer før du starter med ZYPREXA og regelmessig under behandlingen.
- Fortell legen din det dersom du eller noen i familien din har hatt blodpropp ettersom legemidler som dette har vært forbundet med blodproppdannelse.

Dersom du lider av en av de følgende sykdommene, skal du informere legen din så snart som mulig:

- Slag eller lite drypp (midlertidige symptomer på slag)
- Parkinsons sykdom
- Prostataproblemer
- Tilstoppet tarm (paralytisk ileus)
- Lever- eller nyresykdom
- Blodsykdommer
- Hjertesykdom
- Diabetes
- Kramper
- Hvis du vet at du kan ha saltmangel som følge av langvarig, alvorlig diaré og oppkast (hatt omgangssyke) eller bruk av diuretika (vanndrivende tablett).

Dersom du lider av demens, bør du eller din omsorgsperson informere legen din om du har hatt slag eller lite drypp [transitorisk iskemisk anfall (TIA)].

Som en rutinemessig forholdsregel, bør blodtrykket kontrolleres av legen din hvis du er over 65 år.

Barn og ungdom

ZYPREXA er ikke beregnet til pasienter under 18 år.

Andre legemidler og ZYPREXA:

Du skal kun bruke andre medisiner mens du bruker ZYPREXA hvis legen din sier at det er i orden. Du kan komme til å føle deg søvnløs dersom du tar ZYPREXA samtidig med legemidler mot depresjon eller legemidler som anvendes til behandling av angst eller søvnløshet (beroligende medisin).

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vær spesielt nøye med å fortelle om du bruker:

- legemidler mot Parkinsons sykdom
- karbamazepin (et antiepileptikum og stemningsstabilisator), fluvoksamin (mot depresjon) eller ciprofloxacin (antibiotikum), fordi det da kan være nødvendig å endre din ZYPREXA-dose.

Inntak av Zyprexa sammen med alkohol

Ikke drikk noen form for alkohol under behandling med ZYPREXA ettersom det sammen med alkohol kan gjøre deg døs.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør ikke bruke dette legemidlet mens du ammer, ettersom små mengder ZYPREXA kan gå over i morsmelk.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt ZYPREXA i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene bør du kontakte legen din.

Kjøring og bruk av maskiner:

Det er en risiko for å føle seg døsig når du bruker ZYPREXA. Hvis dette oppstår, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Informér legen din om dette.

ZYPREXA inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker ZYPREXA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil fortelle deg hvor mange ZYPREXA tabletter du skal ta, og hvor lenge du skal fortsette å bruke dem. Daglig dose av ZYPREXA er mellom 5 mg og 20 mg. Ta kontakt med legen din dersom symptomene dine kommer tilbake, men du må ikke slutte å ta ZYPREXA uten at legen din har gitt beskjed om det.

Du bør ta ZYPREXA-tablettene én gang daglig ifølge legens anvisning. Forsøk å ta tablettene til samme tid hver dag. Det spiller ingen rolle om du tar tablettene med eller uten mat. Du bør svelge tablettene hele med vann.

Dersom du tar for mye av ZYPREXA:

Pasienter som har tatt mer ZYPREXA enn de skulle, har merket følgende symptomer: raske hjerteslag, opprørthet/aggressivitet, problemer med å snakke, uvanlige bevegelser (spesielt i ansikt og tunge) og redusert bevissthetsnivå. Andre symptomer kan være: Akutt forvirring, krampeanfallet (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, hurtigere pust, svetting, muskelstivhet og døsigheit eller søvnighet, sakte pust, innånding, høyt blodtrykk eller lavt blodtrykk, unormal hjerterytme. Kontakt legen din eller sykehus med en gang dersom du får noen av symptomene ovenfor. Vis tablettpakningen til legen.

Dersom du har glemt å ta ZYPREXA:

Ta medisinen så fort du husker det. Du skal ikke ta to doser på én dag.

Dersom du avbryter behandlingen med ZYPREXA:

Du skal ikke slutte å ta tablettene selv om du føler deg bedre. Det er viktig at du fortsetter å ta ZYPREXA så lenge legen din ber deg om det.

Hvis du slutter brått med ZYPREXA, kan symptomer som svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme og oppkast forekomme. Legen din kan foreslå å redusere dosen gradvis før du slutter med behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får:

- uvanlige bevegelser (en vanlig bivirkning som kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) hovedsaklig i ansikt og tunge.
- blodpropp i vener (mindre vanlig bivirkning som kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerte og rødhet i benet), blodpropper kan transporteres i blodårene til lungene og gi brystsmerte og problemer med å puste. Dersom du merker noen av disse symptomene, ta straks kontakt med lege.
- en kombinasjon av feber, hurtig pust, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet (hyppighet av denne bivirkningen kan ikke beregnes utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) omfatter vektøkning, søvnighet og økning av prolaktininnhold i blodet. Noen mennesker kan føle seg svimle eller besvime (med lav hjerterytme) i starten av behandlingen, spesielt når de reiser seg fra liggende eller sittende stilling. Dette vil som regel gå over av seg selv, men om det ikke forsvinner, skal du snakke med legen din.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) omfatter nivåendringer av enkelte blodceller, sirkulerende fettstoffer og tidlig i behandlingen midlertidig økning i leverenzymmer, forhøyet blodsukker og urinsukker, økning i nivåer av urinsyre og kreatinkinase i blodet, øket sultfølelse, svimmelhet, rastløshet, skjelving, uvanlige bevegelser (dyskinesier), forstoppelse, tørrhet i munnen, utslett, følelse av svakhet, ekstrem tretthet, vannansamling som fører til hevelse i hender, ankler eller føtter, feber, leddsmerter og seksualproblemer som nedsatt sexlyst hos menn og kvinner eller ereksjonsproblemer hos menn.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) omfatter overfølsomhet (f.eks hevelse i munn og hals, kløe og utslett), diabetes eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma, kramper, vanligvis i tilfeller med tidligere krampeanfallet (epilepsi), muskelstivhet eller rykninger (inkludert øyebevegelser), rastløse ben, problemer med å snakke, stamming, langsom hjerterytme, følsomhet for sollys, neseblødning, oppblåst mage, sikling, hukommelsestap eller glemsomhet, urinlekkasje, vannlatingsproblemer, hårtap, fravær eller mindre menstruasjonsperioder og endringer i brystene hos menn eller kvinner slik som unormal produksjon av brystmelk eller unormal vekst.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer) omfatter, senket normal kroppstemperatur, unormal hjerterytme, plutselig, uforklarlig død, betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker alvorlig magesmerte, feber og sykdom, leverlidelse som viser seg som gulfarging av huden og de hvite deler av øyet, muskellidelse i form av uforklarlig verking og smerte, forlenget og/eller smertefull ereksjon.

Svært sjeldne bivirkninger inkluderer alvorlige allergiske reaksjoner slik som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS vises først som influensalignende symptomer med utslett i ansiktet og deretter med et mer omfattende utslett, høy feber, forstørrede lymfeknuter, økte nivåer av leverenzymmer (dette måles ved blodprøver) og en økning av en type hvite blodceller (eosinofili).

Ved bruk av olanzapin kan eldre demente pasienter være utsatt for hjerneslag, lungebetennelse, urininkontinens, fall, ekstrem tretthet, synshallusinasjoner, forhøyet kroppstemperatur, rødhet i huden og problemer med å gå. Enkelte dødsfall er rapportert i denne gruppen.

Hos pasienter med Parkinsons sykdom kan ZYPREXA forverre symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ZYPREXA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

ZYPREXA bør oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ZYPREXA

- Virkestoff er olanzapin. Hver tablett inneholder 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg eller 20 mg av virkestoffet. Den eksakte mengden vises på pakningen.
- Hjelpesoffer er
 - (tablettkjerne) laktosemonohydrat, hyprolose, krysspovidon, cellulose, mikrokrystallinsk, magnesiumstearat og
 - (drasjelag) hypromellose, titandioksid (E171) og karnaubavoks.
- I tillegg inneholder de ulike styrker av Zyprexatablettene følgende hjelpesoffer:

TABLETTSTYRKE

HJELPESTOFFER

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

(drasjering) skjellak, makrogol,
propylenglykol, polysorbat 80 og indigotin
(E132), vannfri etanol, isopropanol,
butylalkohol, ammoniumhydroxid.

ZYPREXA 15 mg tabletter

(drasjelag) triacetin og indigotin (E132).

ZYPREXA 20 mg tabletter

(drasjelag) makrogol og syntetisk rød jernoksid
(E172).

Hvordan ZYPREXA ser ut og innholdet i pakningen

ZYPREXA 2,5 mg drasjerte tabletter er hvite merket med "LILLY" og tallkoden "4112".

ZYPREXA 5 mg drasjerte tabletter er hvite merket med "LILLY" og tallkoden "4115".

ZYPREXA 7,5 mg drasjerte tabletter er hvite merket med "LILLY" og tallkoden "4116".

ZYPREXA 10 mg drasjerte tabletter er hvite merket med "LILLY" og tallkoden "4117".

ZYPREXA 15 mg drasjerte tabletter er blå.

ZYPREXA 20 mg drasjerte tabletter er rosa.

ZYPREXA finnes i pakninger à 28, 35, 56, 70 eller 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er tilgjengelig i alle markeder.

Innehaver av markedsføringstillatelsen :

Innehaver av markedsføringstillatelse: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

Tilvirker:

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, E-28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
Тел: + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: + 33 (0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0)30 6025800

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0)8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44 (0) 1256 315000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert : (måned XXXX)

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ZYPREXA 10 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, olanzapin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ZYPREXA er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ZYPREXA
3. Hvordan ZYPREXA gis
4. Mulige bivirkninger ZYPREXA
5. Hvordan du oppbevarer ZYPREXA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ZYPREXA er, og hva det brukes mot

ZYPREXA inneholder den aktive substansen olanzapin. ZYPREXA injeksjon tilhører en gruppe medisiner kalt antipsykotika og brukes for å behandle symptomer på sinnsbevegelse og ubehagelig oppførsel som kan oppstå ved følgende lidelser:

- Schizofreni som er en sykdom med symptomer som at man hører, ser eller føler ting som ikke eksisterer, vrangforestillinger, ualmennelig mistenksomhet og tilbaketrukkethet. Personer med denne sykdommen kan også føle seg deprimerte, engstelige eller ansente.
- Mani som er tilstand med symptomer som opphisselse og oppstemthet.

ZYPREXA injeksjon gis når rask kontroll av sinnsbevegelse og ubehagelig oppførsel er nødvendig og behandling med ZYPREXA tabletter ikke er hensiktsmessig. Legen din vil endre behandlingen din til ZYPREXA tabletter så snart dette er hensiktsmessig.

2. Hva du må vite før du gis ZYPREXA

Du skal ikke gis ZYPREXA

- Hvis du er allergisk (overfølsom) mot olanzapin eller noen andre av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet i avsnitt 6) . En allergisk reaksjon kan arte seg som utslett, kløe, hevelse i ansikt eller lepper eller pustebesvær. Hvis dette skjer deg, skal du kontakte legen din.
- Hvis du tidligere har fått vite at du har øyeproblemer som visse typer glaukom (forhøyet trykk i øyet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du gis ZYPREXA injeksjon

- Dersom du føler deg svimmel eller holder på å besvime etter en injeksjon, skal du fortelle dette til lege eller sykepleier. Du vil muligens trenge å ligge ned til du føler deg bedre. Legen eller sykepleieren vil muligens ønske å måle blodtrykket og pulsen din.
- Bruk av ZYPREXA hos eldre pasienter med demens (forvirring og hukommelsestap) anbefales ikke ettersom det kan ha alvorlige bivirkninger.
- Denne type legemidler kan forårsake uvanlige bevegelser, dette gjelder spesielt ansikt og tunge. Hvis dette oppstår etter at du har fått ZYPREXA, skal du kontakte legen din.

- Ytterst sjeldent gir legemidler av denne typen en kombinasjon av feber, hurtigere pust, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet. Hvis dette forekommer, skal du umiddelbart kontakte legen din. Du vil ikke få noen flere injeksjoner.
- Vektøkning er sett hos pasienter som tar ZYPREXA. Vekt bør kontrolleres regelmessig i samarbeid med legen din. Vurder henvisning til en ernæringsfysiolog eller hjelp med en diettplan om nødvendig.
- Høye blodsukkerverdier og høye verdier av fettstoffer i blodet (triglyserider og kolesterol) er sett hos pasienter som tar ZYPREXA. Legen din bør ta blodprøver for å kontrollere blodsukkeret og nivået av visse fettstoffer før du starter med ZYPREXA og regelmessig under behandlingen.
- Fortell legen din det dersom du eller noen i familien din har hatt blodpropp ettersom legemidler som dette har vært forbundet med blodproppdannelse.

Dersom du lider av noen av følgende sykdommer, skal du informere legen din så snart som mulig:

- Slag eller lite drypp (midlertidig symptom på slag)
- Parkinsons sykdom
- Prostataproblemer
- Tilstoppet tarm (paralytisk ileus)
- Lever- eller nyresykdom
- Blodsykdommer
- Dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt, eller har en hjertesykdom, inkludert sick sinus syndrome, ustabil angina eller lider av lavt blodtrykk.
- Diabetes
- Kramper
- Hvis du vet at du kan ha saltmangel som følge av langvarig, alvorlig diaré og oppkast (hatt omgangssyke) eller bruk av diuretika (vanndrivende tabletter).

Dersom du lider av demens, bør du eller din omsorgsperson informere legen din om du har hatt slag eller lite drypp (transitorisk iskemisk anfall (TIA)).

Som en rutinemessig forholdsregel, bør blodtrykket kontrolleres av legen din hvis du er over 65 år.

Barn og ungdom

ZYPREXA er ikke beregnet til pasienter under 18 år.

Andre legemidler og ZYPREXA:

Du kan komme til å føle deg søvnløs dersom du tar ZYPREXA samtidig med legemidler som anvendes til behandling av angst eller søvnløshet (beroligende medisin inkludert benzodiazepiner) og antidepressiva. Du skal kun bruke andre medisiner mens du bruker ZYPREXA hvis legen din sier at det er i orden.

Dersom du får ZYPREXA injeksjon anbefales ikke samtidig benzodiazepininjeksjon ettersom det kan gi kraftig søvnighet, ha alvorlig effekt på hjertefrekvens eller pust, og kan i svært sjeldne tilfeller føre til død. Dersom legen din må gi en benzodiazepininjeksjon for å behandle deg, skal det ikke gjøres før minst en time etter ZYPREXA injeksjonen og du skal overvåkes nøye etter at benzodiazepininjeksjonen er gitt.

Snakk med legen din dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Vær spesielt nøye med å fortelle legen din om du bruker medisin mot Parkinsons sykdom.

Inntak av Zyprexa sammen med alkohol

Ikke drikk noen form for alkohol under behandling med ZYPREXA ettersom det sammen med alkohol kan gjøre deg døs.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bli gitt dette legemidlet mens du ammer, ettersom små mengder Zyprexa kan gå over i morsmelk. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt ZYPREXA i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene bør du kontakte legen din.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Det er en risiko for å føle seg døsig når du får ZYPREXA. Hvis dette oppstår, skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Informer legen din om dette.

3. Hvordan ZYPREXA gis

Informasjon om tilberedning og administrering gis i en avtagbar del på slutten av dette pakningsvedlegget.

Legen din vil avgjøre hvor mye ZYPREXA du trenger og hvor lenge du trenger medisinen. Dosen er vanligvis 10 mg i første injeksjon, men kan være lavere enn dette. I løpet av 24 timer kan det gis opp til 20 mg. Doseringen til pasienter over 65 år er 2,5 mg eller 5 mg.

ZYPREXA leveres som pulver. ZYPREXA injeksjon er for intramuskulær bruk. Lege eller sykepleier vil lage det istand til en oppløsning. Den riktige mengde oppløsning vil injiseres i en muskel.

Dersom du får mer ZYPREXA enn du tror du bør få:

Pasienter som har fått mer ZYPREXA enn de skulle, har merket følgende symptomer: raske hjerteslag, opprørthet/aggressivitet, problemer med å snakke, uvanlige bevegelser (spesielt i ansikt og tunge) og redusert bevissthetsnivå. Andre symptomer kan omfatte: Akutt forvirring, krampeanfallet (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, hurtigere pust, svetting, muskelstivhet og døsigheit eller søvnighet, sakte pust, innånding høyt eller lavt blodtrykk, unormal hjerterytme. Fortell lege eller sykepleier om bekymringen din.

Kun noen få doser med ZYPREXA injeksjon er nødvendig. Legen din vil avgjøre når du trenger en ZYPREXA injeksjon.

Kontakt lege eller sykepleier dersom du har ytterligere spørsmål om dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan ZYPREXA injeksjon forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får:

- uvanlige bevegelser (en vanlig bivirkning som kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) hovedsaklig i ansikt og tunge.
- blodpropp i vener (mindre vanlig bivirkning som kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerte og rødhet i benet), blodpropper kan transporteres i blodårene til lungene og gi brystsmerte og problemer med å puste. Dersom du merker noen av disse symptomene, ta straks kontakt med lege.
- en kombinasjon av feber, hurtig pust, svetting, muskelstivhet og døsigheit eller søvnighet (hyppighet av denne bivirkningen kan ikke beregnes utifra tilgjengelige data).

Vanlige bivirkninger (som kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) omfatter langsommere eller hurtigere hjerterytme, søvnighet, lavt blodtrykk, ubehag på injeksjonsstedet.

Enkelte pasienter kan føle seg svimle og besvime (med lav hjerterytme) etter en injeksjon, særlig når de reiser seg fra liggende eller sittende stilling. Dette vil som regel gå over av seg selv, men om det ikke forsvinner, skal du snakke med sykepleieren eller legen din så snart som mulig.

Mindre vanlige bivirkninger (som kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) omfatter langsommere pust og unormal hjerterytme som kan være alvorlig

I tillegg er følgende bivirkninger sett hos pasienter som har tatt ZYPREXA tabletter peroralt.

Svært vanlige bivirkninger (som kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer) omfatter vektøkning, søvnighet og økning av prolaktinnhold i blodet. Noen mennesker kan føle seg svimle eller besvime (med lav hjerterytme) i starten av behandlingen, spesielt når de reiser seg fra liggende eller sittende stilling. Dette vil som regel gå over av seg selv, men om det ikke forsvinner, skal du snakke med legen din.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) omfatter nivåendringer av enkelte blodceller, sirkulerende fettstoffer og tidlig i behandlingen midlertidig økning i leverenzymmer, forhøyet blodsukker og urinsukker, økning i nivåer av urinsyre og kreatinkinase i blodet, øket sultfølelse, svimmelhet, rastløshet, skjelving, uvanlige bevegelser (dyskinesier), forstoppelse, tørrhet i munnen, utslett, følelse av svakhet, ekstrem tretthet, vannansamling som fører til hevelse i hender, ankler eller føtter, feber, leddsmertes og seksualproblemer som nedsatt sexlyst hos menn og kvinner eller ereksjonsproblemer hos menn.

Mindre vanlige bivirkninger (som kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) omfatter overfølsomhet (f.eks hevelse i munn og hals, kløe og utslett), diabetes eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma, kramper, vanligvis i tilfeller med tidligere krampeanfall (epilepsi), muskelstivhet eller rykninger (inkludert øyebevegelser), rastløse ben, problemer med å snakke, stamming, langsom hjerterytme, følsomhet for sollys, neseblødning, oppblåst mage, sikling, hukommelsestap eller glemsomhet, urinlekkasje, vannlatingsproblemer, hårtap, fravær eller mindre menstruasjonsperioder og endringer i brystene hos menn eller kvinner slik som unormal produksjon av brystmelk eller unormal vekst.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer) omfatter, senket normal kroppstemperatur, unormal hjerterytme, plutselig, uforklarlig død, betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker alvorlig magesmerter, feber og sykdom, leverlidelse som viser seg som gulfarging av huden og de hvite deler av øyet, muskellidelse i form av uforklarlig verking og smerte, forlenget og/eller smertefull ereksjon.

Svært sjeldne bivirkninger inkluderer alvorlige allergiske reaksjoner slik som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS vises først som influensalignende symptomer med utslett i ansiktet og deretter et mer omfattende utslett, høy feber, forstørrede lymfeknuter, økte nivåer av leverenzymmer (dette måles ved blodprøver) og en økning av en type hvite blodlegemer (eosinofili).

Ved bruk av olanzapin kan eldre demente pasienter være utsatt for hjerneslag, lungebetennelse, urininkontinens, fall, ekstrem tretthet, synshallusinasjoner, forhøyet kroppstemperatur, rødhet i huden og problemer med å gå. Enkelte dødsfall er rapportert i denne gruppen.

Hos pasienter med Parkinsons sykdom kan ZYPREXA forverre symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ZYPREXA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter holdbarhetsdato som er angitt på esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Etter at ZYPREXA injeksjon er oppløst, skal den brukes innen 1 time. Skal ikke fryses etter tilberedning.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i oroginalpakningen for å beskytte mot lys.

Overflødig injeksjonsvæske skal kasseres.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av ZYPREXA injeksjon

- Virkestoff er olanzapin. Ett hetteglass med ZYPREXA inneholder 10 mg olanzapin
- Hjelpestoffer er laktosemonohydrat, vinsyre, saltsyre og natriumhydroksid

Hvordan ZYPREXA injeksjon ser ut og innholdet i pakningen

ZYPREXA leveres som et gult pulver i et hetteglass. Ett hetteglass med ZYPREXA inneholder 10 mg olanzapin. Lege eller sykepleier vil lage istand en oppløsning som skal gis som en injeksjon.

ZYPREXA injeksjon er tilgjengelig i pakning som inneholder 1 eller 10 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser er tilgjengelig i alle markeder.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Innehaver av markedsføringstillatelse: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
Тел : + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 372 6817 280

Ελλάδα

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0)30 6025800

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΛΥ A.E.B.E.

Tηλ: + 30 210 629 4600

España

Spaly Bioquímica S.A.

Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France SAS

Tél: + 33 (0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Tηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: + 371 67364000

Eli Lilly Ges. m.b.H.

Tel: + 43 (0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358 (0)9 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46 (0)8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44 (0) 1256 315000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert : (måned XXXX)

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

(Perforering slik at informasjon til helsepersonell kan rives av)

INSTRUKSJONER TIL HELSEPERSONELL

Tilberedning og administrering av ZYPREXA

Tilbered ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning kun med rensert vann til injeksjon.

ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske skal ikke blandes i sprøyte med andre legemidler pga. uforlikelighet. Se eksempler under.

Olanzapin injeksjon skal ikke kombineres i sprøyte med haloperidol injeksjon pga at pH vil senkes, noe som har vist degradering av olanzapin over tid.

Olanzapin til injeksjon skal ikke blandes i sprøyte med, eller brukes sammen med benzodiazepiner.

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Tilbered ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning ved å bruke standard aseptiske teknikker for tilberedning av parenterale produkter.

1. Trekk ut 2,1 ml vann til injeksjonsvæsker i en steril sprøyte. Injiser inn i et hetteglass med ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
2. Roter hetteglasset til innholdet er fullstendig oppløst og gir en gul farget oppløsning. Hetteglasset inneholder 11,0 mg olanzapin som tilsvarer en oppløsning på 5 mg/ml. Hvis 2,0 ml oppløsning trekkes ut, blir 1 mg olanzapin igjen i hetteglasset og sprøyten, som gjør at 10 mg olanzapin blir avgitt.
3. Tabellen nedenfor viser injeksjonsvolumer for å gi forskjellige doser med olanzapin:

Dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)
10,0	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Administrer løsningen intramuskulært. Skal ikke gis intravenøst eller subkutant.
5. Sprøyten og ubrukt oppløsning kastes sikkerhetsmessig forsvarlig.
6. Bruk oppløsningen innen en time etter tilberedning. Skal ikke oppbevares over 25 °C. Skal ikke fryses.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrering såfremt oppløsningen og emballasjen tillater det.

VEDLEGG IV

**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for olanzapin har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Som følge av en gjennomgang av bivirkningsrapporter i UK Sentinel-databasen, EudraVigilance-databasen og av litteratur, ble et signal for økt spyttsekresjon ved bruk av olanzapin identifisert. Signalet ble identifisert 14. februar 2019 av Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) og validert av PRAC.

Basert på analysen gjort av innehaver av markedsføringstillatelsen, som inkluderte mekanistisk plausibilitet, antall hendelser med de-eksponeringer/re-eksponeringer, sterkt sammenfallende i tid, er PRAC enig i at økt spyttsekresjon kan være forbundet med olanzapin, og at bivirkningen økt spyttsekresjon skal legges til i produktinformasjonen.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for olanzapin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder olanzapin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).