

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

VEDLEGG 1
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 2,5 mg tabletter, drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver drasjerte tablett inneholder 2,5 mg olanzapin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 80.7 mg laktosemonohydrat
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDLETS FORM

Tablett, drasjert

Hvite, runde, bikonvekse, drasjerte tabletter preget med '2,5' på den ene siden og 'PLZ' på den andre.

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 én 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.

Pediatrisk 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).

Eldre pasienter

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).

Pasienter med 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.

Kjønn

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos kvinner i forhold til menn.

Røykere

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere.

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.)

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 er ikke godkjent for behandling av demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser og anbefales ikke brukt i denne spesielle pasientgruppen 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 (for eksempel 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, for eksempel 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. Slike 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 ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertemykni). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabbomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller for 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. blodsuktermåling ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter årlig. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert OLANZAPIN CIPLA, 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 OLANZAPIN CIPLA, bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert kvartal.

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 nøytrofittall 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 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 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. Som med andre antipsykotika skal man 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. Som med andre antipsykotiske midler anbefales det 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 poolet analyse.

Pediatrisk 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. Langtidseffekter assosiert med disse hendelsene har ikke blitt studert og er ukjente (se pkt. 4.8 og 5.1).

Lactose

OLANZAPIN CIPLA tabletter 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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har bare blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2 kan substanser som spesielt 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 for eksempel 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).

OTc intervall

Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke OTc intervall (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 fordelen 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 uttilførsel. 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.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort studier av effekten 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

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, nøyttropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, feber, leddsmerte, 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
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹
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	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene kan rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall ¹¹ Dystoni (inkludert frivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
		Epistakse ⁹	
Hjertesykdommer			
		Bradykardi QTc-forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹
Karssykdommer			
Ørtestatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lungeemboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)	
Gastrointestinale sykdommer			
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørrehet.	Abdominal distensjon ⁹	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	Fotosensibilitetsreaksjon Alopesi	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹
Sykdommer i nyre og urinveier			
		Urininkontinens, urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			
	Erekttil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekoma ¹¹ Brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
	Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰		
Undersøkelser			
Forhøyede plasmapolaktinnivåer ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ⁹ Høyt kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyet total bilirubin	
			Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			
			Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)

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 total kolesterolverdier 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 for eksempel 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 grænse 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.

Langtidseksponering (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 økte 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 morbiditet 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 nøytroperi-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, munntørhet, 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.

Pediatrisk 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 oppetre 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 Svært vanlige: Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. Vanlige: Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige: Sedasjon (inkludert: hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier Svært vanlige: Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser Svært vanlige: 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 Observerte 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.

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 medisinske 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 noe 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: diazepam, oxazepam og klorazepam 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 katalapsi, 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 klorazepam.

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 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, 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 stabilisert på olanzapin, 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).

Pediatrisk gruppe

Erfaringen hos ungdommer (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttids effektdata ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolart tilbakefall (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 data vedrørende opprettholdelse av effekt og begrensede data vedrørende langtids sikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8).

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 (35,7 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 (31,7 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 ca. 87 % av radiomerket olanzapin ble gjenfunnet i urinen, hovedsakelig som metabolitter.

Røykere

Hos røykere med lett nedsatt leverfunksjon var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden (39,3 timer) forlenget og clearance (18,0 l/time) redusert sammenlignet med friske, ikke-røykende forsøkspersoner (henholdsvis 48,8 timer og 14,1 l/time).

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.

Pediatrisk gruppe

Ungdommer (alderen 13 til 17 år): Farmakokinetikken til olanzapin er lik hos ungdommer og voksne. I kliniske prøvinger 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 hjerterefrekvens, 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 olanzapinksporing [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 OPPRUSTNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktose monohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat

Tabletts drasjering

Opasly II hvit som inneholder:
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Laktose monohydrat
Polyetylglykol 3000
Glyserol triacetat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.
Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kaldformede aluminium blisterpakninger i esker med 28 eller 56 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/426/001 - Olanzapin Cipla - 2.5 mg tabletter, drasjerte – 28 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/07/426/002 – Olanzapin Cipla - 2.5 mg tabletter, drasjerte - 56 tabletter i blisterbrett, per eske.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 14. november 2007

Dato for siste fornyelse: 01. oktober 2012

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 5 mg tabletter, drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver drasjerte tablett inneholder 5 mg olanzapin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 161.3 mg laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDLETS FORM

Tablett, drasjert

Hvite, runde, bikonvekse, drasjerte tabletter preget med 'OLZ 5' på den ene siden og 'NEO' på den andre.

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.

Pediatrisk 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).

Eldre pasienter

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).

Pasienter med 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.

Kjønn

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos kvinner i forhold til menn.

Røykere

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere.

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.)

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 er ikke godkjent for behandling av demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser og anbefales ikke brukt i denne spesielle pasientgruppen 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 (for eksempel 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, for eksempel 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 ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og kardiarytmi). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rødomyolyse) 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 OLANZAPIN CIPLA, 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 OLANZAPIN CIPLA, 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 nøytrofilitall 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 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 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. Som med andre antipsykotika skal man likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlengelse 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. Som med andre antipsykotiske midler anbefales det 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 poolet analyse.

Pediatrisk 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. Langtidseffekter assosiert med disse hendelsene har ikke blitt studert og er ukjente (se pkt. 4.8 og 5.1).

Lactose

OLANZAPIN CIPLA tabletter 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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har bare blitt utført hos voksne.

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 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 for eksempel 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.

Fluclosetin (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 fordelen 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.

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

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, akatysi, 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

(≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 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
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹
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	Krampeanfall hyppigst i de fleste tilfeller var rapportert i tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall ¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
		Epistakse ⁹	
Hjertesykdommer			
		Bradykardi QTc-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)	
Gastrointestinale sykdommer			
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse	Abdominal distensjon ⁹	Pankreatitt ¹¹

	og munntørhet.		
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	Fotosensibilitetsreaksjon Alopesi	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
	Artralgi ⁹		Rabdomiolyse ¹¹
Sykdommer i nyre og urinveier			
		Urininkontinens, urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			
	Erektile dysfunksjoner hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktori hos kvinner Gynekomasti/ Brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
	Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰		
Undersøkelser			
Forhøyede plasmapolylaktinnivåer ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyet total bilirubin	
			Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			
			Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)

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 bevegelsesforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer som for eksempel svetting, søvnløshet, skjelveuro, kvalme og oppkast er rapportert ved brå seponering av olanzapin.

⁸ I kliniske studier på opptil 12 uker, oversteg plasmaprolaktin nivået 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 grænse 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 99% konfidensintervallet ved å benytte Olanzapin integrerte database.

Langtidseksponering (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, munntørrehet, økt appetitt 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.

Pediatrisk 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 ($\geq 7\%$) ses 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 langtids eksponering (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 Svært vanlige: Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. Vanlige: Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige: Sedasjon (inkludert: hyperosmuni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Munntørrehet
Sykdommer i lever og galleveier Svært vanlige: Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4)
Undersøkelser Svært vanlige: 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 langtids eksponering (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.

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. 1 g oral olanzapin.

Behandling Det finnes ingen noe 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 nedsatte 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: diazepin, olanzapin og tiazepin ATC kode: N05A H03

Farmakodynamisk effekt

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

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) for serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₁, 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 unnlivelsesrespons (conditioned avoidance response), en test som indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser enn de som utløser katalapsi, 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 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 kombinasjonsbehandlingsstudie 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 gruppe

Erfaringen hos ungdommer (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttids effektdata 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 data vedrørende opprettholdelse av effekt og begrensede data vedrørende langtids sikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8).

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 kliniske 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.

Røykere

Hos røykere med lett nedsatt leverfunksjon var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden (39,3 timer) forlenget og clearance (18,0 l/time) redusert, sammenlignet med friske, ikke-røykende forsøkspersoner (henholdsvis 48,8 timer og 14,1 l/time).

Hos ikke-røykere versus røykere (menn og kvinner) var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden forlenget (40,0 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.

Pedagogisk gruppe

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 (enkeldose) 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 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 benmargscytotoksitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos enkelte hunder, behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapinksporing [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 parringsfønen 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktose monohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat

Tablettens drasjering

Opadry II hvit som inneholder:
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Laktose monohydrat
Polyetylen glykol 3000
Glyserol triacetat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.
Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kaldformede aluminium blisterpakninger i esker med 28 eller 56 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/426/003 - Olanzapin Cipla – 5 mg tabletter, drasjerte – 28 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/07/426/004 - Olanzapin Cipla – 5 mg tabletter, drasjerte - 56 tabletter i blisterbrett, per eske.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 14. november 2007

Dato for siste fornyelse: 01. oktober 2012

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 7,5 mg tabletter, drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver drasjerte tablett inneholder 7,5 mg olanzapin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 242 mg laktosemonohydrat. For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDLETS FORM

Tablett, drasjert

Hvite, runde, bikonvekse drasjerte tabletter preget med 'OLZ 7,5' på den ene siden og 'NEO' på den andre.

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.

Pediatrisk 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).

Eldre pasienter

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).

Pasienter med 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.

Kjønn

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos kvinner i forhold til menn.

Røykere

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere.

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.)

4.3 Kontraindikasjoner

Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor virkestoffet eller et eller flere av innholdsstoffene i listet opp i pkt. 6.1. Pasienter med kjent risiko for vinklet 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 er ikke godkjent for behandling av demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser og anbefales ikke brukt i denne spesielle pasientgruppen p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulær 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 (for eksempel 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, for eksempel 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 ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolise) 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 OLANZAPIN CIPLA, 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 OLANZAPIN CIPLA, 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 nøytrofittall 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 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 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. Som med andre antipsykotika skal man 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. Som med andre antipsykotiske midler anbefales det 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 poolet analyse.

Pediatrisk 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. Langtidseffekter assosiert med disse hendelsene har ikke blitt studert og er ukjente (se pkt. 4.8 og 5.1).

Lactose

OLANZAPIN CIPLA tabletter 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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har bare blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2 kan substanser som spesielt 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 for eksempel 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).

OTc intervall

Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke OTc intervall (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 fordelen 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 andre 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 mens de tar olanzapin.

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

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, nøyttropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, feber, leddsmarter, 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

(≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 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
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹
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 var 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	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
		Epistakse ⁹	
Hjertesykdommer			
		Bradykardi QTc-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)	
Gastrointestinale sykdommer			
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse	Abdominal distensjon ⁹	Pankreatitt ¹¹

	og munntørhet.		
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	Fotosensibilitetsreaksjon Alopesi	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
	Artralgi ⁹		Rabdomyolysis ¹¹
Sykdommer i nyre og urinveier			
		Urininkontinens, urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹	
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 Fever ¹⁰		
Undersøkelser			
Forhøyede plasmapolaktinnivåer ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyet total bilirubin	
			Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			
			Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)

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 (total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycider) var større hos pasienter uten tegn på lipiddysregulering ved baseline.

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

⁴ Observerert 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 Observerert 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 ekstrapyramidale symptomer.

⁷ Akutte symptomer som for eksempel svetting, søvnløshet, skjelving, trossvalme 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 grænse 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.

Langtidseksponering (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, økte 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 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 nøytroperi-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, munntørrehet, økt appetitt 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.

Pediatrisk 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 ved 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 følgende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10\%$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige: Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. Vanlige: Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige: Sedasjon (inkludert: hypersomni, fargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Munntørrehet
Sykdommer i lever og galleveier Svært vanlige: Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser Svært vanlige: Redusert totalbilirubin, 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 ($\geq 1,016$ 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.

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 noe 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: diazepin, oxazepin og klazepin 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 klopazepin.

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 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, 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 stabilisert på olanzapin, 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).

Pediatrisk gruppe

Erfaringen hos ungdommer (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttids effektdata ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolart tilbakefall (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 data vedrørende opprettholdelse av effekt og begrensede data vedrørende langtids sikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8).

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 (35,7 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 (31,7 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 ca. 67 % av radiomerket olanzapin ble gjenfunnet i urinen, hovedsakelig som metabolitter.

Hos røykere med lett nedsatt leverfunksjon var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden (39,3 timer) forlenget og clearance (18,0 l/time) redusert, sammenlignet med friske, ikke-røykende forsøkspersoner (henholdsvis 48,8 timer og 14,1 l/time).

Røykere

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.

Pediatrisk gruppe

Ungdommer (alderen 13 til 17 år): Farmakokinetikken til olanzapin er lik hos ungdommer og voksne. I kliniske utprøvinger var den gjennomsnittlige olanzapineksponeringen 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 (enkeldose) 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 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 benmargscytotoksitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos enkelte hunder, behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapinksporing [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 (3 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktose monohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat

Tablettens drasjering

Opadry II hvit som inneholder:
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Laktose monohydrat
Polyetylenglykol 3000
Glyserol triacetat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kaldformede aluminium blisterpakninger i esker med 28 eller 56 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/426/005 - Olanzapin Cipla – 7.5 mg tabletter, drasjerte – 28 tabletter i blisterbrett, per eske

EU/1/07/426/006 - Olanzapin Cipla – 7.5 mg tabletter, drasjerte - 56 tabletter i blisterbrett, per eske.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 14. november 2007

Dato for siste fornyelse: 01. oktober 2012

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 10 mg tabletter, drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver drasjerte tablett inneholder 10 mg olanzapin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 322.6 mg laktosemonohydrat. For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDLETS FORM

Tablett, drasjert

Hvite, runde, bikonvekse, drasjerte tabletter preget med 'OLZ 10' på den ene siden og 'NEO' på den andre.

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.

Pediatrisk 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).

Eldre pasienter

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).

Pasienter med 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.

Kjønn

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos kvinner i forhold til menn.

Røykere

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere.

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.)

4.3 Kontraindikasjoner

Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor virkestoffet eller et eller flere av innholdsstoffene i listet opp i pkt. 6.1. Pasienter med kjent risiko for vinklet 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 er ikke godkjent for behandling av demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser og anbefales ikke brukt i denne spesielle pasientgruppen p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulær 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 (for eksempel 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, for eksempel 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 ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolise) 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 OLANZAPIN CIPLA, 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 OLANZAPIN CIPLA, 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 leukocytt- og/eller nøytrofittall 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 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 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. Som med andre antipsykotika skal man 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. Som med andre antipsykotiske midler anbefales det 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 poolet analyse.

Pediatrisk 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. Langtidseffekter assosiert med disse hendelsene har ikke blitt studert og er ukjente (se pkt. 4.8 og 5.1).

Lactose

OLANZAPIN CIPLA tabletter 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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har bare blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

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

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan induceres 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 for eksempel 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).

OTc intervall

Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke OTc 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 fordelen 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 gener 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 mens de tar olanzapin.

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

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, akatasi, parkinsonisme, leukopeni, nøyttropeni (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).

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹
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	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfeller er rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall ¹¹ Klonus (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
		Epistakse ⁹	
Hjertesykdommer			
		Bradykardi QTc-forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹
Kar sykdommer			
Ørtestatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)	
Gastrointestinale sykdommer			
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørrehet.	Abdominal distensjon ⁹	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	Fotosensibilitetsreaksjon Alopesi	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹
Sykdommer i nyre og urinveier			
		Urininkontinens, urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			
	Erekttil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekoma brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
	Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰		
Undersøkelser			
Forhøyede plasmapolaktinnivåer ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ⁹ Høyt kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyet total bilirubin	
			Ikke kjent
Graviditet, peripartale og perinatale lidelser			
			Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)

¹¹ 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 total kolesterolverdier 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 for eksempel 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 grænse 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.

Langtidseksponering (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 økte 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 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 nøytroperi-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, munntørrehet, 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.

Pediatrisk 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 oppetre 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 Svært vanlige: Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. Vanlige: Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige: Sedasjon (inkludert: hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Munntørrehet
Sykdommer i lever og galleveier Svært vanlige: Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser Svært vanlige: 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 Observerte 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.

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 noe 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: diazepin, oxazepin og kiazepin 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 unnvikelse-respons (conditioned avoidance response), en test som indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser enn de som utløser katalapsi, 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 klopazepin.

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 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, 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 stabilisert på olanzapin, 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).

Pediatrisk gruppe

Erfaringen hos ungdommer (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttids effektdata ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolart tilbakefall (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 data vedrørende opprettholdelse av effekt og begrensede data vedrørende langtids sikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8).

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 (35,7 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 (31,7 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 ca. 87 % av radiomerket olanzapin ble gjenfunnet i urinen, hovedsakelig som metabolitter.

Røykere

Hos røykere med lett nedsatt leverfunksjon var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden (39,3 timer) forlenget og clearance (18,0 l/time) redusert sammenlignet med friske, ikke-røykende forsøkspersoner (henholdsvis 48,8 timer og 14,1 l/time).

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.

Pediatrisk gruppe

Ungdommer (alderen 13 til 17 år): Farmakokinetikken til olanzapin er lik hos ungdommer og voksne. I kliniske prøvinger var den gjennomsnittlige olanzapineksponeringen 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 hjerterefrekvens, 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 olanzapinksporing [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 OPPRYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktose monohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat

Tablettenes drasjering

Opasly II hvit som inneholder:
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Laktose monohydrat
Polyetylen glykol 3000
Glyserol triacetat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.
Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kaldformede aluminium blisterpakninger i esker med 7, 28 eller 56 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/426/007 - Olanzapin Cipla – 10 mg tabletter, drasjerte – 7 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/07/426/008 - Olanzapin Cipla – 10 mg tabletter, drasjerte – 28 tabletter i blisterbrett, per eske
EU/1/07/426/009 - Olanzapin Cipla – 10 mg tabletter, drasjerte - 56 tabletter i blisterbrett, per eske.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 14. november 2007

Dato for siste fornyelse: 01. oktober 2012

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 15 mg tabletter, drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver drasjerte tablett inneholder 15 mg olanzapin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver drasjerte tablett inneholder 315 mg laktosemonohydrat. For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDLETS FORM

Tablett, drasjert

Blå, ovale, konvekse, drasjerte tabletter preget med 'NEO' på en ene siden og blank på den andre.

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 én 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.

Pediatrisk 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).

Eldre pasienter

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).

Pasienter med 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.

Kjønn

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos kvinner i forhold til menn.

Røykere

Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere.

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.)

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 vinklet 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 er ikke godkjent for behandling av demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser og anbefales ikke brukt i denne spesielle pasientgruppen p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulær 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 (for eksempel 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, for eksempel 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 ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearrhythmier). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolise) 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. blodsuktermåling ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter årlig. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert OLANZAPIN CIPLA, 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 OLANZAPIN CIPLA, 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 nøytrofittall 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 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 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. Som med andre antipsykotika skal man 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. Som med andre antipsykotiske midler anbefales det 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 poolet analyse.

Pediatrisk 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. Langtidseffekter assosiert med disse hendelsene har ikke blitt studert og er ukjente (se pkt. 4.8 og 5.1).

Lactose

OLANZAPIN CIPLA tabletter 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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har bare blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2 kan substanser som spesielt 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 for eksempel 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).

OTc intervall

Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke OTc 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 fordelen 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 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 mens de tar olanzapin.

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

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, nøyttropeni (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).

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹
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	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfeller er rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall ¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) Tardiv dyskinesi Seponeringssymptomer ^{7, 12}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
		Epistakse ⁹	
Hjertesykdommer			
		Bradykardi QTc-forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹
Kar sykdommer			
Ørtestatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)	
Gastrointestinale sykdommer			
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørrehet.	Abdominal distensjon ⁹	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	Fotosensibilitetsreaksjon Alopesi	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹
Sykdommer i nyre og urinveier			
		Urininkontinens, urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			
	Erektile dysfunksjoner hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktori hos kvinner Gynekoma brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
	Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰		
Undersøkelser			
Forhøyede plasmapolylaktinnivåer ⁸	Forhøyede alkaliske fosfataser ⁹ Høy kreatininfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyede total bilirubin	
			Ikke kjent
Graviditet, peripartale og perinatale lidelser			
			Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)

¹¹ Enkelt signifikant vektøkning ble observert i alle baseline kroppsmasseindeks- (BMI-) kategorier. Etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager), var vektøkning $\geq 7\%$ av baseline kroppsvikt 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 kroppsvikt svært vanlig (henholdsvis 64,4 %, 31,7 % og 12,3 %).

¹² Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (total kolesterol, 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 total kolesterolverdier 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 for eksempel 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.

Langtidseksponering (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 morbiditet og hyppigere forekomst 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 nøytroperi-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, munntørhet, 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.

Pediatrisk 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 oppetre 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 Svært vanlige: Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. Vanlige: Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige: Sedasjon (inkludert: hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier Svært vanlige: Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser Svært vanlige: 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 Observerte 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.

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 noe 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: diazepin, oxazepin og diazepam ATC kode: N05A H03

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 baner (A9) involvert i motoriske funksjoner var liten. Olanzapin reduserte en betinget unnvikelse-respons (conditioned avoidance response), en test som indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser enn de som utløser katalapsi, 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 klopazapin.

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 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, 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 stabilisert på olanzapin, 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).

Pediatrisk gruppe

Erfaringen hos ungdommer (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttids effektdata ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolart tilbakefall (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 data vedrørende opprettholdelse av effekt og begrensede data vedrørende langtids sikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8).

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.

Røykere

Hos røykere med lett nedsatt leverfunksjon var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden (39,3 timer) forlenget og clearance (18,0 l/time) redusert, sammenlignet med friske, ikke-røykende forsøkspersoner (henholdsvis 48,8 timer og 14,1 l/time).

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 mindre 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.

Pediatrisk gruppe

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 hjerterefrekvens, 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 benmargscytotoksitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos enkelte hunder, behandlet med 3 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapinksporing [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 (3 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktose monohydrat

Maisstivelse

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Tablettens drasjering

Opadry blå som inneholder:

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Polyetylen glykol 6000

Indigokarmin aluminium lake (E132)

Briljantblått FCF aluminium lake (E133)

Sort jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kaldformede aluminium blisterpakninger i esker med 28 eller 56 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/426/010 - Olanzapin Cipla –15 mg tabletter, drasjerte – 28 tabletter i blisterbrett, per eske

EU/1/07/426/011 - Olanzapin Cipla –15 mg tabletter, drasjerte - 56 tabletter i blisterbrett, per eske.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 14. november 2007

Dato for siste fornyelse: 01. oktober 2012

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR PATCH 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. TIL VIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 10(2)(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (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 føre til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNING VEDLEGG

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE MED TABLETTER, DRASJERTE, I BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 2,5 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver drasjerte tablett inneholder 2,5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose monohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Til oral bruk.

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

Anv. senest:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.
Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Storbritannia
Tlf.: +44 (0)1372 461407
Faks.: +44 (0)1372 461401

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/426/001 28 tabletter, drasjerte
EU/1/07/426/002 56 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Olanzapin Cipla 2,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

KALDFORMEDE ALUMINIUM BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 2,5 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla (EU) Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. ANNET

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE MED DRASJERTE TABLETTER I BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 5 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver drasjerte tablett inneholder 5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose monohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Til oral bruk.

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

Anv. senest:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.
Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Storbritannia
Tlf.: +44 (0)1372 461407
Faks: +44 (0)1372 461401

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/426/003 28 tabletter, drasjerte
EU/1/07/426/004 56 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Olanzapin, Cipla 5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

KALDFORMEDE ALUMINIUM BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 5 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla (EU) Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. ANNET

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE MED DRASJERTE TABLETTER I BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 7,5 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver drasjerte tablett inneholder 7,5 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose monohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSFØRRELSE)

28 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTLIGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utliggjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Anv. senest:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.
Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEISELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Storbritannia
Tlf.: +44 (0)1372 461407
Faks: +44 (0)1372 461401

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/426/005 28 tabletter, drasjerte
EU/1/07/426/006 56 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Olanzapin Cipla 7,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

KALDFORMEDE ALUMINIUM BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 7,5 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla (EU) Ltd

3. UTLØPSADTO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. ANNET

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE MED 7 DRASJERTE TABLETTER I BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapin Cipla 10 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver drasjerte tablett inneholder 10 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose monohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter, drasjerte
28 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Til oral bruk

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**

Anv. senest:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.
Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Storbritannia
Tlf.: +44 (0)1372 461407
Faks: +44 (0)1372 461401

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/426/007 7 tabletter, drasjerte
EU/1/07/426/008 28 tabletter, drasjerte
EU/1/07/426/009 56 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKSJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Olanzapin Cipla 10 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

KALDFORMEDE ALUMINIUM BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 10 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla (EU) Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. ANNET

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE MED DRASJERTE TABLETTER I BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 15 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver drasjerte tablett inneholder 15 mg olanzapin

3. LISTE OVERHJELPESTOFFER

Inneholder laktose monohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSFØRRELSE)

28 tabletter, drasjerte
56 tabletter, drasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Til oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE AVARSLER

8. UTLØPSDATO

Anv. senest:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.
Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Storbritannia
Tlf.: +44 (0)1372 461407
Faks: +44 (0)1372 461401

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/426/010 28 tabletter, drasjerte
EU/1/07/426/011 56 tabletter, drasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Olanzapin, Cipla 15 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

KALDFORMEDE ALUMINIUM BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapin Cipla 15 mg tabletter, drasjerte
olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla (EU) Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. ANNET

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

OLANZAPIN CIPLA 2,5 mg tabletter, drasjerte
OLANZAPIN CIPLA 5 mg tabletter, drasjerte
OLANZAPIN CIPLA 7,5 mg tabletter, drasjerte
OLANZAPIN CIPLA 10 mg tabletter, drasjerte
OLANZAPIN CIPLA 15 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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade deg 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.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva OLANZAPIN CIPLA er, og hva det brukes mot

OLANZAPIN CIPLA tilhører en gruppe medisiner som kalles antipsykotika og som brukes til å behandle følgende lidelser:

- Schizofreni, en sykdom med symptomer som at man hører, ser eller føler ting som ikke eksisterer, vrangforestillinger, uuthinnelig 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.

OLANZAPIN CIPLA 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 OLANZAPIN CIPLA

Bruk ikke OLANZAPIN CIPLA:

- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor olanzapin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp 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

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker OLANZAPIN CIPLA

- Bruk av OLANZAPIN 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 OLANZAPIN CIPLA, 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 OLANZAPIN CIPLA. Vekt bør kontrolleres regelmessig i samarbeid med legen din.
- Høye blodsukkerverdier og høye verdier av fettstoffer i blodet (triglyserider og kolesterol) er sett hos pasienter som tar OLANZAPIN CIPLA. Legen din bør ta blodprøver for å kontrollere blodsukkeret og nivået av visse fettstoffer før du starter med OLANZAPIN CIPLA og regelmessig under behandlingen.
- Fortell legen din det dersom du eller noen i familien din har hatt blodpropp eller tatt 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

Dersom du lider av demens, bør du eller omsorgsperson informere legen din dersom du har hatt slag eller ett 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

OLANZAPIN CIPLA er ikke beregnet til pasienter under 18 år.

Andre legemidler og OLANZAPIN CIPLA:

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

Rådfør deg 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 ciprofloksacin (antibiotikum), fordi det da kan være nødvendig å endre din OLANZAPIN CIPLA-dose.

Inntak av OLANZAPIN CIPLA sammen med alkohol

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

Graviditet og amming

Rådfør deg 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 OLANZAPIN CIPLA kan gå over i morsmelk.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt OLANZAPIN CIPLA 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 OLANZAPIN CIPLA. Hvis dette oppstår, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Informer legen din om dette.

OLANZAPIN CIPLA 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 OLANZAPIN CIPLA

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

Du bør ta OLANZAPIN CIPLA-tablettene én gang daglig i følge 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 OLANZAPIN CIPLA:

Pasienter som har tatt mer OLANZAPIN CIPLA enn de skulle, har merket følgende symptomer: raske hjerteslag, opprørt/aggresivitet, problemer med å snakke, uvanlige bevegelser (spesielt i ansikt og tunge) og redusert bevissthetsnivå. Andre symptomer kan være: Akutt forvirring, krampeanfall (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, hurtigere pust, svetting, muskelstivhet og døsighet 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 OLANZAPIN CIPLA:

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

Dersom du avbryter behandlingen med OLANZAPIN CIPLA:

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

Hvis du slutter brått med OLANZAPIN CIPLA, 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, svettin, 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 svimmel 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 leverenzymene, forhøyet blodsukker og urinsukker, økning i nivåer av urinsyre og kreatininnivå 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, leddsmerte 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 krampeanfall (epilepsi), muskelstivhet eller anfall (inkludert øyebevegelser), problemer med å snakke, langsom hjerterytme, følsomhet for sollys, neseblødning, oppblåst mage, 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.

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 OLANZAPIN CIPLA forverre symptomene.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer OLANZAPIN CIPLA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter Anv. Senest.
Oppbevares i originalpakningen. Oppbevares ved høyst 30 °C.

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 Olanzapin Cipla

- Virkestoffet er olanzapin. Hver Olanzapin Cipla drasjerte tablett inneholder enten 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg eller 15 mg av virkestoffet.
- Hjelpesoffer er:
- Tablettens kjerne: laktose monohydrat (Se også siste del av del 2 – Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Olanzapin Cipla), maisstivelse, hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat.
- Tablettens drasjering:
- 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg og 10 mg tabletter: Opadry Hvit som inneholder hypromellose (E464), titandioksid (E171), laktose monohydrat, polyetylglycol 3000 og glycerol triacetat
- 15 mg tabletter: Opadry Blå som inneholder hypromellose (E464), titandioksid (E171), polyetylglycol 6000, indigokarmin aluminium lake (E132), briljant blå FCF aluminium lake (E133) og sort jernoksid (E172)

Hvordan OLANZAPIN CIPLA ser ut og innholdet i pakningen

Olanzapin Cipla 2,5 mg drasjerte tabletter er hvite, runde bikonvekse, drasjerte tabletter preget med '2,5' på den ene siden og 'OLZ' på en andre.

Olanzapin Cipla 5 mg drasjerte tabletter er hvite, runde bikonvekse, drasjerte tabletter preget med 'OLZ 5' på den ene siden og 'NEO' på en andre.

Olanzapin Cipla 7,5 mg drasjerte tabletter er hvite, runde, bikonvekse, drasjerte tabletter preget med 'OLZ 7,5' på en ene siden og 'NEO' på den andre.

Olanzapin Cipla 10 mg drasjerte tabletter er hvite, runde, bikonvekse, drasjerte tabletter preget med 'OLZ 10' på den ene siden og 'NEO' på en andre.

Olanzapin Cipla 15 mg drasjerte tabletter er blå, ovale, konvekse, drasjerte tabletter preget med 'NEO' på den ene siden og blanke på den andre.

Olanzapin Cipla 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg og 15 mg drasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 28 og 56.

Olanzapin Cipla 10 mg drasjerte tabletter leveres i blisterpakniner på 7, 28 og 56.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Innehaver av markedsføringstillatelse: Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Storbritannia.

Tlf: +44 (0)1372 461407

Faks: +44 (0)1372 461401

Tilvirker:

Pharmadox Healthcare Limited, KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000, Malta.

Tlf: +356 21 808662

Faks: +356 21 808663

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

{MM/ÅÅÅÅ}.

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

Legemidlet ikke lenger har markedsføringstillatelse