

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapine Glenmark 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2,5 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,23 mg aspartam

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'A' på den ene siden.

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 vist respondert på olanzapinbehandling i manisk fase (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Røykere

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

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere startdosen. Opptrapping av dosen, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter (Se pkt. 4.5 og 5.2.).

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).

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

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

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

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom, anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse forsøkene ble pasientene

ved studiestart stabilisert på den laveste effektive dose av antiParkinson-legemidlet (dopaminagonist) og forble på det samme antiParkinson-legemidlet og samme doser gjennom hele studien. Olanzapin ble startet på 2,5 mg/døgn og titrert opp til maks. 15 mg/døgn, basert på utprøvers vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

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

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose eller koma, er rapportert i sjeldne tilfeller, inkludert enkelte dødsfall (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller er det rapportert en forutgående økning i kroppsvekt, noe som kan være en predisponerende 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, skal observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus eller med risikofaktorer for diabetes mellitus skal monitoreres regelmessig for eventuell 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 kliniske 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 Glenmark 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.

Neutropeni

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocytt- og/eller nøytrofilitall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargsdepresjon/toksitet, 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 hjerne-episoder sammenlignet med placebo. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme

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

Generell

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

Kramper

Olanzapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall eller som er utsatt for faktorer som kan nedsette krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert som mindre vanlig hos pasienter som behandles med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene vartidligere 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 lengre behandlingsvarighet. Hvis det forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres eller endog oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon

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

Plutselig hjertestans

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

Pediatrik populasjon

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

Fenylalanin

Olanzapin Glenmark tabletter inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin. Kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

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

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan 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 av olanzapin dosen kan vurderes hvis nødvendig (se avsnitt 4.2).

Inhibering av CYP1A2

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

Nedsatt biotilgjengelighet

Aktivt kull reduserer biotilgjengeligheten av oral olanzapin med 50 % - 60 % og bør derfor tas minst 2 timer før eller etter olanzapin.

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

Olanzapins potensielle påvirkning av andre legemidler

Olanzapin kan motvirke effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (for eksempel 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Det ventes derfor ingen spesiell interaksjon som verifisert i *in vivo* studier hvor det ikke ble funnet hemming av metabolismen til følgende virkestoffer: trisykliske antidepressiva (representerer i hovedsak CYP2D6-veien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

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

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på nødvendighet av å justere valproatdosering etter introduksjon av samtidig behandling med olanzapin.

Generell CNS- aktivitet

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som inntar alkohol 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 skal rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

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

Bivirkningstabell

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

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Forstyrr			Hypersensitivitet ¹¹		

elser i immuns ystemet					
Stoffskif te og ernærin gs- betinged e sykdom mer	Vektøkning ¹	Forhøyde kolesterolnivåer ^{2,3} Forhøyde glukosenivåer ⁴ Forhøyde triglyceridnivåer ^{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	
Nevrolo giske sykdom mer	Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall ¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamming ¹¹ Restless legs ¹¹	Nevroleptisk malignt syndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponerings- symptomer ^{7,12}	
Hjertesy kdomme r			Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrill asjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsyk dommer	Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lunge- emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdom mer i respiras jonsorga ner, thorax og mediasti num			Epistakse ⁹		
Gastro-		Milde,	Abdominal	Pankreatitt ¹¹	

intestina le sykdom mer		forbigående antikolinerge effekter, inkludert konstipasjon og munntørhet	distensjon ⁹ Hypersekresjon av spytt ¹¹		
Sykdom mer i lever og galleveie r		Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransf eraser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt. 4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud- og underhu ds- sykdom mer		Utslett	Foto-sensibilitets- reaksjon Alopeci		Legemidd elindusert utslett med eosinofili og systemisk e symptome r (DRESS)
Sykdom mer i muskler , bindeve v og skjelett		Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdom mer i nyre- og urinveie r			Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹		
Gravidit et, puerper ale og perinata le lidelser					Seponerin gssympto mer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnso rganer og bryst- sykdom mer		Erektile dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ Brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generell e lidelser		Asteni Utmattethet			

og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødem Feber ¹⁰			
Undersøkelser	Forhøyede prolaktinnivåer i plasma ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Økning av total bilirubin		

¹ Klinisk signifikant vektøkning ble observert i alle baseline kroppsmasseindeks- (BMI) kategorier. Etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager), var vektøkning $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), $\geq 15\%$ var vanlig (4,2 %) og $\geq 25\%$ var mindre vanlig (0,8 %). Ved langtidsbehandling (minst 48 uker) var vektøkning $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ av baseline kroppsvekt svært vanlig (henholdsvis $\geq 64,4\%$, $31,7\%$ 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 triglycider fra borderline ved baseline ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) til høye ($\geq 2,26$ 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 detaljerte informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

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

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

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 nøytropeni-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 ≥ 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 ≥ 7 % fra kroppsvekten ved baseline hos 39,9 % av pasientene.

Pediatrik populasjon

Olanzapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdom under 18 år.

Selv om det ikke er utført neon 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 som ble 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 (≥ 7 %) ser ut til å opptre hyppigere i ungdomsgruppen sammenlignet med voksne utsatt for sammenlignbar eksponering. Størrelsen på vektøkningen og andel ungdom som hadde klinisk signifikant vektøkning var større ved langtidseksponering (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer <i>Svært vanlige:</i> Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. <i>Vanlige:</i> Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer <i>Svært vanlige:</i> Sedasjon (inkludert hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer <i>Vanlige:</i> 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 plasmaprolaktinnivåer¹⁶

¹³ Ved korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning ≥ 7 % fra baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), ≥ 15 % fra baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og ≥ 25 % var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker) økte baselinevekt hos ungdom ≥ 7 % for 89,4 %, ≥ 15 % for 55,3 % og 29,1 % for ≥ 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 ($\geq 1,467$ mmol/l) og forandringer i fastende triglycerider 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 plasmaprolaktinnivåer ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Farmakodynamiske effekter

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

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) for serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerge muskarinerge reseptorer M₁-M₅; α_1 adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT, dopamin- og kolinerg-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂ reseptorene *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 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, schizoaffective 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 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 populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

En liten studie som undersøkte effekten av nedsatt leverfunksjon hos 6 pasienter med klinisk signifikant (Childs Pugh Class A (n = 5) og B (n = 1)) cirrhose viste liten effekt på farmakokinetikken til peroralt administrert olanzapin (2,5-7,5 mg enkeltdose): Personer med lett til moderat nedsatt

leverfunksjon hadde noe økt systemisk clearance og raskere eliminasjonshalveringstid sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (n = 3). Det var flere røykere blant personer med cirrhose (4/6; 67 %) enn hos personer med normal leverfunksjon (0/3; 0 %).

Røyking

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Ungdommer (alderen 13 til 17 år):

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på toksisitet etter peroral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente nevroleptika: 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 hjerterefreks, anstrengt respirasjon, miose og anoreksi. Hos aper førte perorale enkeltdoser på inntil 100 mg/kg til utmattelse og høyere doser medførte halvt bevisstløs tilstand.

Toksitet 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 toksitet

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

Reproduksjonstoksitet

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol E 421
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Aspartam E 951
Krysspovidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blisterpakninger i esker på 28, 56, 70, 98 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/001
EU/1/09/587/002
EU/1/09/587/003
EU/1/09/587/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 03 Desember 2009

Siste fornyelse: 19 August 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapine Glenmark 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,23 mg aspartame

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'B' på den ene siden.

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 vist 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 behandling for forebygging av nye episoder med samme dosering. Dersom en ny manisk, blandet eller depressiv episode oppstår, bør olanzapinbehandling fortsette (med dosejustering etter behov) med tilleggsterapi for behandling av stemningssymptomer, som klinisk indisert.

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Røykere

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

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere startdosen. Opptrapping av dosen, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter (Se pkt. 4.5 og 5.2.).

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).

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 skal monitoreres nøye i denne perioden.

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

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

I de samme kliniske studier ble cerebrovaskulære bivirkninger CVAE, f. eks. hjerneslag, transitorisk iskemisk anfall inkludert dødsfall rapportert. Det var en tredobling av forekomst av CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % mot 0,4 %). Alle olanzapin - og placebobehandlede pasienter som fikk en 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 mottatt 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 (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner av NMS, skal alle antipsykotika, inklusive olanzapin seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose eller koma, er rapportert i sjeldne tilfeller, inkludert enkelte dødsfall (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller er det rapportert en forutgående økning i kroppsvekt, noe som kan være en predisponerende 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, skal observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus eller med risikofaktorer for diabetes mellitus skal monitoreres regelmessig for eventuell 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 kliniske 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 Glenmark bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotisk behandling.

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, og det 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.

Neutropeni

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

Tromboembolisme

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

Generell

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

Kramper

Olanzapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall eller som er utsatt for faktorer som kan nedsette krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert som mindre vanlig hos pasienter som behandles med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene vartidligere 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 og symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres eller endog oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon

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

Plutselig hjertestans

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av plutselig hjertestans hos pasienter som behandles med olanzapin. I en retrospektiv kohort observasjonsstudie var risikoen for antatt plutselig hjertestans hos pasienter behandlet med olanzapin omtrent to ganger risikoen for pasienter som ikke brukte antipsykotika. I studien var risikoen for olanzapin sammenlignbar med risikoen for atypiske antipsykotika, inkludert i en poollet 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 parametre og økte prolaktinnivåer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Fenylalanin

Olanzapin Glenmark tabletter inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin.

Kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

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

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan 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 av olanzapindosen kan vurderes hvis nødvendig (se avsnitt 4.2).

Inhibering av CYP1A2

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

Nedsatt biotilgjengelighet

Aktivt kull reduserer biotilgjengeligheten av oral olanzapin med 50 % - 60 % og bør derfor tas minst 2 timer før eller etter olanzapin.

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

Olanzapins potensielle påvirkning av andre legemidler

Olanzapin kan motvirke effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (for eksempel 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Det ventes derfor ingen spesiell interaksjon som verifisert i *in vivo* studier hvor det ikke ble funnet hemming av metabolismen til følgende virkestoffer: trisykliske antidepressiva (representerer i hovedsak CYP2D6-veien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

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

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på nødvendighet av å justere valproatdosering etter introduksjon av samtidig behandling med olanzapin.

Generell CNS- aktivitet

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som inntar alkohol 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 skal rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyde prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøydropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående symptomatiske 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 innenfor hver frekvensgruppering. Frekvensterminologien angitt er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøydropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Forstyrrelser i			Hypersensitivitet ¹		

immunsyste met					
Stoffskifte og ernærings- betingede sykdommer	Vektøkning ¹	Forhøyde kolesterolnivåer ^{2,3} Forhøyede glukosenivåer ⁴ Forhøyde triglyceridnivåer ^{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	
Nevrologisk e sykdommer	Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall ¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamming ¹¹ Restless legs ¹¹	Nevroleptisk malignt syndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponerings- symptomer ⁷¹²	
Hjertesykdo mmer			Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrill asjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdom mer	Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolism e (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjons organer, thorax og mediastinu m			Epistakse ⁹		
Gastro-		Milde,	Abdominal	Pankreatitt ¹¹	

intestinale sykdommer		forbigående antikolinerge effekter, inkludert konstipasjon og munntørrehet	distensjon ⁹ Hypersekresjon av spytt 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	Foto-sensibilitetsreaksjon Alopeci		Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdommer i nyre- og urinveier			Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Erektildysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			
Undersøkels	Forhøyede	Forhøyet alkalisk	Økning av total		

er	prolaktinnivå er i plasma ⁸	fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	bilirubin		
-----------	---	--	-----------	--	--

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

² Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (total kolesterol, LDL kolesterol og triglycider) var større hos pasienter uten tegn på lipid dysregulering ved baseline.

³ Observert for fastende normal verdier 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 triglycider fra borderline ved baseline ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) til høye ($\geq 2,26$ mmol/l) var svært vanlige.

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 detaljerte informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

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

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

Langtidseksposering (minst 48 uker)

Andelen av pasienter som hadde ugunstige, klinisk signifikante endring i vektøkning, glukose, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycider 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

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 forbundet med Parkinsons sykdom, var rapporter om en forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner svært vanlige og hyppigere enn ved placebo.

I en klinisk utprøving med pasienter med bipolar mani resulterte kombinasjonsbehandling med valproat og olanzapin i en nøytropeni-insidens på 4,1 %. En potensiell medvirkende faktor kunne være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økte verdier ($\geq 10\%$) av tremor, munntørrethet, 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 episode 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 neon 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 som ble rapportert med høyere frekvens hos ungdomspasienter (alder 13-17 år) enn hos voksne pasienter, eller bivirkninger kun observert i korttids kliniske utprøvinger i ungdomspasienter. Klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) ser ut til å opptre hyppigere i ungdomsgruppen sammenlignet med voksne utsatt for sammenlignbar eksponering. Størrelsen på vektøkningen og andel ungdom som hadde klinisk signifikant vektøkning var større ved 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 <i>Svært vanlige:</i> Vektøkning ¹³ , forhøye triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. <i>Vanlige:</i> Forhøye kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer <i>Svært vanlige:</i> Sedasjon (inkludert hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer <i>Vanlige:</i> Munntørrethet
Sykdommer i lever og galleveier <i>Svært vanlige:</i> Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser <i>Svært vanlige:</i> Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøye plasmaprolaktinnivåer 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 %, ≥ 15 % for 55,3 % og 29,1 % for ≥ 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 ($\geq 1,467$ mmol/l) og forandringer i fastende triglycider 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 total kolesterolverdier fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanlig observasjon. Forandringer i fastende total kolesterolverdier fra borderline ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlig.

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Farmakodynamisk effekt

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 *in vitro* studier, og større 5HT₂-aktivitet enn D₂-aktivitet *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 dem som utløser katalapsi, en effekt som indikerer motoriske bivirkninger. I motsetning til visse andre antipsykotika, øker olanzapin responsen i en "angstdrepende" test.

I en peroral enkeltdose (10 mg) positron emisjons tomografi (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, schizoaffective 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 bipolar 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) i en større reduksjon av manisymptomene enn litium eller valproat monoterapi etter 6 uker.

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

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

I en 18-måneders kombinasjonsbehandlingstudie av manisk eller blandingsepisode 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 (diagnostiske).

Pediatrik populasjon

Kontrollerte effektdata hos ungdommer (alderen 13 til 13 - 17 år) er begrenset til korttidsstudier ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolar I lidelse (3 uker), som omfattet færre enn 200 ungdommer. Olanzapin ble brukt som en fleksibel dose som startet på 2,5 og som strakk seg opp til

20 mg/dag. I løpet av behandlingen med olanzapin ungdommene la på seg signifikant mer enn voksne. Omfanget av forandringer i fastende total kolesterol, LDL kolesterol, triglycider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større blant ungdommer enn hos voksne. Det foreligger ikke kontrollerte data vedrørende opprettholdelse av effekt eller langtids sikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8). Informasjon om lagtidssikkerhet er primært begrenset til åpne, ikke-kontrollerte data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Røyking

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Ungdommer (alderen 13 til 17 år):

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på toksisitet etter peroral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente nevroleptika: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, spyttsekresjon og hemmet vektøkning. 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. Toleranseoverfor 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 olanzapin eksponering [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 mutagen eller klastogen 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 på mus og rotter ble det konkludert at olanzapin ikke er karsinogen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol E 421
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Aspartam E 951
Krysspovidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blisterpakninger i esker på 28, 56, 70, 98 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/004
EU/1/09/587/005
EU/1/09/587/006
EU/1/09/587/021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 03 Desember 2009
Siste fornyelse: 19 August 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapine Glenmark 7,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 7,5 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,35 mg aspartame

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'C' på den ene siden

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 vist respondert på olanzapinbehandling med olanzapin i manisk fase (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Røykere

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

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere startdosen. Opptrapping av dosen, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter (Se pkt. 4.5 og 5.2.).

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).

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 skal monitoreres nøye i denne perioden.

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

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

I de samme kliniske studier ble cerebrovaskulære CVAE, f. eks. hjerneslag, transitorisk iskemisk anfall inkludert dødsfall rapportert. Det var en tredobling av forekomst av CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % mot 0,4 %). Alle olanzapin - og placebobehandlede pasienter som fikk en 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 hjerterytmie). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rhabdomyolyse) 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 forbundet med ketoacidose eller koma, er rapportert i sjeldne tilfeller, inkludert enkelte dødsfall (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller er det rapportert en forutgående økning i kroppsvekt, noe som kan være en predisponerende 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, skal observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus eller med risikofaktorer for diabetes mellitus skal monitoreres regelmessig for eventuell 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 kliniske 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 Glenmark bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotisk behandling.

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.

Neutropeni

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocytt- og/eller nøytrofilitall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargsdepresjon/toksitet, 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. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme

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

Generell

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

Kramper

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

Tardiv dyskinesi

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

Postural hypotensjon

Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales 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 poolanalyse.

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

Fenylalanin

Olanzapin Glenmark tabletter inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin.

Kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

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

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan 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 av olanzapindosen kan vurderes hvis nødvendig (se avsnitt 4.2).

Inhibering av CYP1A2

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

Nedsatt biotilgjengelighet

Aktivt kull reduserer biotilgjengeligheten av oral olanzapin med 50 % - 60 % og bør derfor tas minst 2 timer før eller etter olanzapin.

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

Olanzapins potensielle påvirkning av andre legemidler

Olanzapin kan motvirke effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (for eksempel 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Det ventes derfor ingen spesiell interaksjon som verifisert i *in vivo* studier hvor det ikke ble funnet hemming av metabolismen til følgende virkestoffer: trisykliske antidepressiva (representerer i hovedsak CYP2D6-veien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

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

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på nødvendighet av å justere valproatdosering etter introduksjon av samtidig behandling med olanzapin.

Generell CNS- aktivitet

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

Samtidig bruk av olanzapin med 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 skal rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyde prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, feber, 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 innenfor hver frekvensgruppering. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

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

immunsyst emet					
Stoffskifte og ernærings- betingede sykdomme r	Vektøkning ¹	Forhøyde kolesterolnivåer^{2,3} Forhøyede glukosenivåer⁴ Forhøyde triglyceridnivåer^{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	
Nevrologis ke sykdomme r	Somnolens	Svimmelhet Akatisi⁶ Parkinsonisme⁶ Dyskinesi⁶	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser)¹¹ Tardiv dyskinesi¹¹ Amnesi⁹ Dysartri Stamming¹¹ Restless legs¹¹	Nevroleptisk malignt syndrom (se pkt. 4.4)¹² Seponerings-symptomer⁷¹²	
Hjertesykdommer			Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer	Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Epistakse ⁹		
Gastro-intestinale		Milde, forbigående	Abdominal distensjon ⁹	Pankreatitt ¹¹	

sykdomme r		antikolinerge effekter, inkludert konstipasjon og munntørrehet	Hypersekresjon av spytt ¹¹		
Sykdomme r i lever og galleveier		Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransf eraser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt. 4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud- og underhuds - sykdomme r		Utslett	Foto- sensibilitets- reaksjon Alopeci		Legemidd elindusert utslett med eosinofili og systemisk e symptome r (DRESS)
Sykdomme r i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdomme r i nyre- og urinveier			Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Seponerin gssympto mer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorg aner og bryst- sykdomme r		Erekttil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administra - sjonsstedet		Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			
Undersøke lser	Forhøyede prolaktinni våer i	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy	Økning av total bilirubin		

	plasma ⁸	kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰			
--	---------------------	---	--	--	--

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 $\geq 64,4\%$, $31,7\%$ og $12,3\%$).

² Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (total kolesterol, LDL kolesterol og triglycider) var større hos pasienter uten tegn på lipid dysregulering 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 vanlige.

⁵ Observert for fastende normalverdier ved baseline ($< 1,69$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l). Forandringer i fastende triglycider fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) til høye ($\geq 2,26$ 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 detaljerte informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

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

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

⁹ Bivirkning identifisert fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

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

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

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

Langtidseksposering (minst 48 uker)

Andelen av pasienter som hadde ugunstige, klinisk signifikant endring i vektøkning, glukose, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycider 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

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 unormalt 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 vanlige og hyppigere enn ved placebo.

I en klinisk utprøving hos pasienter med bipolar mani resulterte kombinasjonsbehandling med valproat og olanzapin i en nøytropeni-insidens på 4,1 %. En potensiell medvirkende faktor kunne være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økte verdier ($\geq 10\%$) av tremor, munntørrethet, 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 6-12 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 neon 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 som ble rapportert med høyere frekvens hos ungdomspasienter (alder 13-17 år) enn hos voksne pasienter, eller bivirkninger kun observert i korttids kliniske utprøvinger 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 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 <i>Svært vanlige:</i> Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt. <i>Vanlige:</i> Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer <i>Svært vanlige:</i> Sedasjon (inkludert hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer <i>Vanlige:</i> Munntørrethet
Sykdommer i lever og galleveier <i>Svært vanlige:</i> Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser <i>Svært vanlige:</i> Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøyede plasmapolaktinnivåer ¹⁶

¹³ Ved korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning ≥ 7 % fra baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), ≥ 15 % fra baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og ≥ 25 % var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker) økte baselinevekt hos ungdom ≥ 7 % for 89,4 %, ≥ 15 % for 55,3 % og 29,1 % for ≥ 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 ($\geq 1,467$ mmol/l) og forandringer i fastende triglycider 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 total kolesterolverdier fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanlig observasjon. Forandringer i fastende total kolesterolverdier fra borderline ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlig.

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Farmakodynamiske effekter

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

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) for serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerge muskarinerge reseptorer M₁-M₅; α_1 adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT, dopamin- og kolinerg-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂ reseptorene *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 emisjons tomografi (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, schizoaffective 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 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 populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Røyking

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Ungdommer (alderen 13 til 17 år):

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på toksisitet etter peroral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente nevroleptika: 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.

Toksitet 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 toksitet

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 olanzapin eksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som får en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduksjonstoksitet

Olanzapin viste ingen teratogene effekter. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Østralperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose) og reproduksjonsparametrene ble påvirket hos rotter som fikk 3 mg/kg (9 ganger maksimal human dose).

Hos avkommet til rotter som hadde fått olanzapin ble det observert forsinkelser i fosterutviklingen og et forbigående nedsatt aktivitetsnivå hos avkommet.

Mutagenitet

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 på mus og rotter ble det konkludert at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol E 421
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Aspartam E 951
Krysspovidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blisterpakninger i esker på 28, 56, 70, 98 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/007
EU/1/09/587/008
EU/1/09/587/009
EU/1/09/587/022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 03 Desember 2009

Siste fornyelse: 19 August 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapine Glenmark 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg olanzapin..

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,46 mg aspartame

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'OL' på den ene siden og merket med 'D' på den andre siden.

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 vist respondert på olanzapinbehandling i manisk fase (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Røykere

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

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere startdosen. Opptrapping av dosen, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter (Se pkt. 4.5 og 5.2.).

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).

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

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

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

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og

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

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

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

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose eller koma, er rapportert i sjeldne tilfeller, inkludert enkelte dødsfall (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller er det rapportert en forutgående økning i kroppsvekt, noe som kan være en predisponerende 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, skal observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus eller med risikofaktorer for diabetes mellitus skal monitoreres regelmessig for eventuell 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 kliniske 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 Glenmark bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotik behandling.

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.

Neutropeni

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocytt- og/eller nøytrofilitall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargsdepresjon/toksitet, 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. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme

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

Generell

Effekt på sentralnervesystemet Som følge av olanzapins primære effekt på sentralnervesystemet, bør man utvise forsiktighet når legemidlet ta 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 lengre behandlingsvarighet. Hvis det forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres eller endog oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon

Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales 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 poolanalyse.

Pediatrik populasjon

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

Fenylalanin

Olanzapin Glenmark tabletter inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin.
Kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

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

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan induseres av røyking og karbamazepin, som kan medføre reduserte konsentrasjoner av olanzapin. Kun mild til moderat økning i olanzapin clearance er observert. De kliniske konsekvenser er trolig begrensede, men klinisk monitorering anbefales og en økning av olanzapindosen 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 inhibitor som f. eks. ciprofloksacin. En reduksjon i olanzapin -dosen bør overveies dersom det initieres behandling med en CYP1A2 inhibitor.

Nedsatt biotilgjengelighet

Aktivt kull reduserer biotilgjengeligheten av oral olanzapin med 50 % - 60 % og bør derfor tas minst 2 timer før eller etter olanzapin.

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

Olanzapins potensielle påvirkning av andre legemidler

Olanzapin kan motvirke effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (for eksempel 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Det ventes derfor ingen spesiell interaksjon som verifisert i *in vivo* studier hvor det ikke ble funnet hemming av metabolismen til følgende virkestoffer: trisykliske antidepressiva (representerer i hovedsak CYP2D6-veien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

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

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på nødvendighet av å justere valproatdosering etter introduksjon av samtidig behandling med olanzapin.

Generell CNS- aktivitet

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som inntar alkohol 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 skal rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

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

Bivirkningstabell

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

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatisk e organer		Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	

Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet ¹¹		
Stoffskiftet og ernæringsbetingede sykdommer	Vektøkning ¹	Forhøyde kolesterolnivåer^{2,3} Forhøyede glukosenivåer⁴ Forhøyde triglycridnivåer^{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 Akatisi⁶ Parkinsonisme⁶ Dyskinesi⁶	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser)¹¹ Tardiv dyskinesi¹¹ Amnesi⁹ Dysartri Stamming¹¹ Restless legs¹¹	Nevroleptisk malignt syndrom (se pkt. 4.4)¹² Seponerings-symptomer⁷¹²	
Hjertesykdommer			Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer	Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolismer (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdom			Epistakse ⁹		

mer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					
Gastro-intestinale sykdommer		Milde, forbigående antikolinerge effekter, inkludert konstipasjon og munntørrehet	Abdominal distensjon ⁹ Hypersekresjon av spytt ¹¹	Pankreatitt ¹¹	
Sykdommer i lever og galleveier		Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt. 4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Fotosensibilitetsreaksjon Alopezi		Legemiddellindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdommer i nyre- og urinveier			Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Erektildysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			
Undersøkelser	Forhøyede prolaktinnivåer i plasma ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Økning av total bilirubin		

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

² Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (total kolesterol, LDL kolesterol og triglycider) var større hos pasienter uten tegn på lipid dysregulering 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 totalkolesterolverdi 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 triglycider fra borderline ved baseline ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) til høye ($\geq 2,26$ 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 detaljerte informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

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

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

I kliniske studier med demente eldre pasienter var olanzapinbehandling assosiert forbundet 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 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 ≥ 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 ≥ 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 neon 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 som ble 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 (≥ 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 langtidsseksponering - (minst 24 uker) enn ved korttidsseksponering.

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
<i>Svært vanlige:</i> Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt.
<i>Vanlige:</i> Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer
<i>Svært vanlige:</i> Sedasjon (inkludert hypersomni, letargi, somnolens).

Gastrointestinale sykdommer <i>Vanlige:</i> Munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier <i>Svært vanlige:</i> Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser <i>Svært vanlige:</i> Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøyede plasmaprolaktinnivåer ¹⁶

¹³ Ved korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning ≥ 7 % fra baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), ≥ 15 % fra baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og ≥ 25 % var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker) økte baselinevekt hos ungdom ≥ 7 % for 89,4 %, ≥ 15 % for 55,3 % og 29,1 % for ≥ 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 ($\geq 1,467$ mmol/l) og forandringer i fastende triglycider 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 plasmaprolaktinnivåer ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Farmakodynamiske effekter

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

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) for serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerge muskarinerge reseptorer M₁-M₅; α_1 adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT, dopamin- og kolinerge-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂ reseptorene *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 emisjons tomografi (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, schizoaffective 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 hva 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 endepunkt for bipolart tilbakefall. Olanzapin viste også statistisk signifikant fordel fremfor placebo for tilbakefall til mani eller til depresjon.

I en annen 12-måneders tilbakefallsforebyggende studie hos pasienter i manisk episode og som var stabilisert ved en kombinasjon av olanzapin og litium og deretter randomisert til olanzapin eller litium

alene, var olanzapin ikke underlegen litium for primært endepunkt for bipolart tilbakefall (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %; $p = 0,055$).

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

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Røyking

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Ungdommer (alderen 13 til 17 år):

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på toksisitet etter peroral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente nevroleptika: 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.

Toksitet 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 toksitet

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 olanzapin eksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som får en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduksjonstoksitet

Olanzapin viste ingen teratogene effekter. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Østralperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose) og reproduksjonsparametrene ble påvirket hos rotter som fikk 3 mg/kg (9 ganger maksimal human dose).

Hos avkommet til rotter som hadde fått olanzapin ble det observert forsinkelser i fosterutvikling og 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 på mus og rotter ble det konkludert at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol E 421
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Aspartam E 951
Krysspovidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blisterpakninger i esker på 28, 56, 70, 98 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/010
EU/1/09/587/011
EU/1/09/587/012

EU/1/09/587/023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 03 Desember 2009

Siste fornyelse: 19 August 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapine Glenmark 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 15 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,69 mg aspartame
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'OL' på den ene siden og merket med 'E' på den andre siden.

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 vist espondert på olanzapinbehandling i manisk fase (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Røykere

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

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere startdosen. Opptrapping av dosen, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter (Se pkt. 4.5 og 5.2.).

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).

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

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

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

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert som 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 hjerterytmie). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner av NMS, skal alle antipsykotika, inklusive olanzapin seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose eller koma, er rapportert i sjeldne tilfeller, inkludert enkelte dødsfall (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller er det rapportert en forutgående økning i kroppsvekt, noe som kan være en predisponerende 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, skal observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus eller med risikofaktorer for diabetes mellitus skal monitoreres regelmessig for eventuell 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 kliniske 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 Glenmark 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.

Neutropeni

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocytt- 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 hjerne-episoder sammenlignet med placebo. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme

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

Generell

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

Kramper

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

Tardiv dyskinesi

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

Postural hypotensjon

Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales 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 poolanalyse.

Pediatrik populasjon

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

Fenylalanin

Olanzapin Glenmark tabletter inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin. Kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

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

Induksjon av CYP1A2

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

Inhibering av CYP1A2

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

Nedsatt biotilgjengelighet

Aktivt kull reduserer biotilgjengeligheten av oral olanzapin med 50 % - 60 % og bør derfor tas minst 2 timer før eller etter olanzapin.

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

Olanzapins potensielle påvirkning av andre legemidler

Olanzapin kan motvirke effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (for eksempel 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Det ventes derfor ingen spesiell interaksjon som verifisert i *in vivo* studier hvor det ikke ble funnet hemming av metabolismen til følgende virkestoffer: trisykliske antidepressiva (representerer i hovedsak CYP2D6-veien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

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

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på nødvendighet av å justere valproatdosering etter introduksjon av samtidig behandling med olanzapin.

Generell CNS- aktivitet

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som inntar alkohol 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 skal rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyede prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående asymptomatiske orhøyelser 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 innenfor hver frekvensgruppering. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatisk e organer		Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Forstyrrelser i			Hypersensitivitet ¹		

immunsy stemet					
Stoffskift e og ernæring s- betinged e sykdom mer	Vektøkning ¹	Forhøyde kolesterolni våer^{2,3} Forhøyede glukosenivå er ⁴ Forhøyde triglyceridni våer ^{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	
Nevrolog iske sykdom mer	Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonism e ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi¹¹ Amnesi⁹ Dysartri Stamming¹¹ Restless legs¹¹	Nevroleptisk malignt syndrom (se pkt. 4.4)¹² Seponerings-symptomer ⁷¹²	
Hjertesy kdomme r			Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer	Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdom mer i respirasjonsorganer, thorax og mediasti			Epistakse ⁹		

num					
Gastro-intestinal e sykdommer		Milde, forbigående antikolinerge effekter, inkludert konstipasjon og munntørhet	Abdominal distensjon ⁹ Hypersekresjon av spytt ¹¹	Pankreatitt ¹¹	
Sykdommer i lever og galleveier		Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt. 4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	Foto-sensibilitetsreaksjon Alopeci		Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdommer i nyre- og urinveier			Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Erektildysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle		Asteni			

lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			
Undersøkelser	Forhøyede prolaktinnivåer i plasma ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferrase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Økning av total bilirubin		

¹ Klinisk signifikant vektøkning ble observert i alle baseline kroppsmasseindeks- (BMI)- kategorier. Etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager) var vektøkning $\geq 7\%$ av baseline 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 $\geq 64,4\%$, $31,7\%$ og $12,3\%$).

² Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (total kolesterol, LDL kolesterol og triglycider) var større hos pasienter uten tegn på lipid dysregulering 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 triglycider fra borderline ved baseline ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) til høye ($\geq 2,26$ 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 detaljerte informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

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

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

⁹ Bivirkning identifisert fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

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

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

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

Langtidseksponering (minst 48 uker)

Andelen av pasienter som hadde ugunstige, klinisk signifikante endringer i vektøkning, glukose, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycider 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

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 unormalt 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 vanlige 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 førte til 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 ≥ 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 ≥ 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 neon 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 som ble 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 (≥ 7 %) ser ut til å opptre hyppigere i ungdomsgruppen sammenlignet med voksne utsatt for sammenlignbar eksponering. Størrelsen på vektøkningen og andel ungdom som hadde klinisk signifikant vektøkning var større ved langtidseksponering (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
<i>Svært vanlige:</i> Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridnivåer ¹⁴ , økt appetitt.
<i>Vanlige:</i> Forhøyede kolesterolnivåer ¹⁵
Nevrologiske sykdommer

<i>Svært vanlige:</i> Sedasjon (inkludert hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer
<i>Vanlige:</i> Munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier
<i>Svært vanlige:</i> Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser
<i>Svært vanlige:</i> Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøyede plasmapolaktinnivåer ¹⁶

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

¹⁰ Observert for fastende normalverdier ved baseline ($< 1,016$ mmol/l) som økte til høye ($\geq 1,467$ mmol/l) og forandringer i fastende triglycider 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 total kolesterolverdier fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanlig observasjon. Forandringer i fastende total kolesterolverdier fra borderline ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlig.

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepinen, 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 *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 emisjons tomografi (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 klorzapin.

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, schizoaffective 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 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 populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Røyking

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Ungdommer (alderen 13 til 17 år):

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på toksisitet etter peroral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente nevroleptika: 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 inntil til 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 olanzapin eksponering [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 teratogen 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 på mus og rotter ble det konkludert at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol E 421
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Aspartam E 951
Krysspovidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blisterpakninger i esker på 28, 56, 70, 98 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/013
EU/1/09/587/014
EU/1/09/587/015

EU/1/09/587/024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 03 Desember 2009

Siste fornyelse: 19 August 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapine Glenmark 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 20 mg olanzapin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,92 mg aspartame
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'OL' på den ene siden og merket med 'F' på den andre siden.

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 vist respondert på olanzapinbehandling i manisk fase (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Røykere

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

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere startdosen. Opptrapping av dosen, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter (Se pkt. 4.5 og 5.2.).

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).

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

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

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

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse forsøkene ble pasientene

ved studiestart stabilisert på den laveste effektive dose av antiParkinson-legemidlet (dopaminagonist) og forble på det samme antiParkinson-legemidlet og samme doser gjennom hele studien. Olanzapin ble startet på 2,5 mg/døgn og titrert opp til maks. 15 mg/døgn, basert på utprøvers vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

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

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose eller koma, er rapportert i sjeldne tilfeller, inkludert enkelte dødsfall (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller er det rapportert en forutgående økning i kroppsvekt, noe som kan være en predisponerende 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, skal observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus eller med risikofaktorer for diabetes mellitus skal monitoreres regelmessig for eventuell 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 kliniske 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 Glenmark 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 sykdommer 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.

Neutropeni

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocytt- og/eller nøytrofilitall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargsdepresjon/toksitet, 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. Man 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 lengre behandlingsvarighet. Hvis det forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres eller endog oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon

Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales 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 poollet analyse.

Pediatrik populasjon

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

Fenylalanin

Olanzapin Glenmark tabletter inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin. Kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

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

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan 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 av olanzapindosen kan vurderes hvis nødvendig (se avsnitt 4.2).

Inhibering av CYP1A2

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

Nedsatt biotilgjengelighet

Aktivt kull reduserer biotilgjengeligheten av oral olanzapin med 50 % - 60 % og bør derfor tas minst 2 timer før eller etter olanzapin.

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

Olanzapins potensielle påvirkning av andre legemidler

Olanzapin kan motvirke effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (for eksempel 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Det ventes derfor ingen spesiell interaksjon som verifisert i *in vivo* studier hvor det ikke ble funnet hemming av metabolismen til følgende virkestoffer: trisykliske antidepressiva (representerer i hovedsak CYP2D6-veien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

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

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på nødvendighet av å justere valproatdosering etter introduksjon av samtidig behandling med olanzapin.

Generell CNS- aktivitet

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som inntar alkohol 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 fordeler 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 skal rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyede prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøydropeni (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 innenfor hver frekvensgruppering. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøydropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Forstyrrelser i immunsys			Hypersensitivitet ¹		

temet					
Stoffskifte og ernærings-betingede sykdommer	Vektøkning ¹	Forhøyde kolesterolnivåer^{2,3} Forhøyede glukosenivåer⁴ Forhøyde triglyceridnivåer^{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 Akatisi⁶ Parkinsonisme⁶ Dyskinesi⁶	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser)¹¹ Tardiv dyskinesi¹¹ Amnesi⁹ Dysartri Stamming¹¹ Restless legs¹¹	Nevroleptisk malignt syndrom (se pkt. 4.4)¹² Seponerings-symptomer^{7,12}	
Hjertesykdommer			Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer	Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Epistakse ⁹		

Gastro-intestinale sykdommer		Milde, forbigående antikolinerge effekter, inkludert konstipasjon og munntørrehet	Abdominal distensjon ⁹ Hypersekresjon av spytt ¹¹	Pankreatitt ¹¹	
Sykdommer i lever og galleveier		Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt. 4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Foto-sensibilitetsreaksjon Alopeci		Legemiddeli ndusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdommer i nyre- og urinveier			Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm ¹¹		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Erektildysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstede		Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			

t					
Undersøkelser	Forhøyede prolaktinnivåer i plasma ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Økning av total bilirubin		

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

² Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (total kolesterol, LDL kolesterol og triglycider) var større hos pasienter uten tegn på lipid dysregulering 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 triglycider fra borderline ved baseline ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) til høye ($\geq 2,26$ mmol/l) var svært vanlige.

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 detaljerte informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

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

⁸ I kliniske studier på opptil 12 uker, oversteg plasmaprolaktinnivået den øvre grensen for normalområdet hos omtrent 30 % av pasientene som ble behandlet med olanzapin og hadde normal baseline prolaktinverdi. Majoriteten av disse pasientene hadde en mild økning og ble værende under to ganger øvre 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 signifikante endring i vektøkning, glukose, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycider 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

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 forbundet med Parkinsons sykdom, var rapporter om en forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner svært vanlige og hyppigere enn ved placebo.

I en klinisk utprøving med pasienter med bipolar mani resulterte kombinasjonsbehandling med valproat og olanzapin i en nøytropeni-insidens på 4,1 %. En potensiell medvirkende faktor kunne være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økte verdier ($\geq 10\%$) 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 neon kliniske studier utformet som har hatt til hensikt å sammenligne ungdom med voksne, er data fra ungdomsutprøvingene sammenlignet med data fra voksenutprøvingene.

Tabellen som følger oppsummerer bivirkningene som ble rapportert med høyere frekvens hos ungdomspasienter (alder 13-17 år) enn hos voksne pasienter eller bivirkninger kun observert i korttids kliniske utprøvinger i ungdomspasienter.

Klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) ser ut til å opptre hyppigere i ungdomsgruppen sammenlignet med voksne utsatt for sammenlignbar eksponering. Størrelsen på vektøkningen og andel ungdom som hadde klinisk signifikant vektøkning var større ved langtidseksponering (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

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

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

Undersøkelser

Svært vanlige: Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøyede plasmaprolaktinnivåer¹⁶

¹³ Ved korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning ≥ 7 % fra baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), ≥ 15 % fra baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og ≥ 25 % var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker) økte baselinevekt hos ungdom ≥ 7 % for 89,4 %, ≥ 15 % for 55,3 % og 29,1 % for ≥ 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 borderline grensetilfeller 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 plasmaprolaktinnivåer ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Farmakodynamiske effekter

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

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) for serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerge muskarinerge reseptorer M₁-M₅; α_1 adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT, dopamin- og kolinerge-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂ reseptorene *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 dem 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 emisjons tomografi (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 episoder 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 kombinasjonsbehandlingstudie av manisk eller blandingsepisode for pasienter stabilisert på olanzapin og stemningsstabilisator (litium eller valproat) var olanzapin

kombinasjonsbehandling ikke statistisk signifikant overlegen litium eller valproat alene med hensyn på å utsette bipolart tilbakefall, definert ved syndromkriterier (diagnostisk).

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Olanzapin absorberes godt etter peroral administrering og oppnår maksimal plasmakonsentrasjon innen 5 till 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 aktivitet 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 urin, hovedsakelig som metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

En liten studie som undersøkte effekten av nedsatt leverfunksjon hos 6 pasienter med klinisk signifikant (Childs Pugh Class A (n = 5) og B (n = 1)) cirrhose viste liten effekt på farmakokinetikken til peroralt administrert olanzapin (2,5-7,5 mg enkeltdose): Personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde noe økt systemisk clearance og raskere eliminasjonshalveringstid sammenlignet

med personer med normal leverfunksjon (n = 3). Det var flere røykere blant personer med cirrhose (4/6; 67 %) enn hos personer med normal leverfunksjon (0/3; 0 %).

Røyking

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Ungdommer (alderen 13 til 17 år):

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på toksisitet etter peroral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente nevroleptika: 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 parametre 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 olanzapin eksponering [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 teratogen 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 på mus og rotter ble det konkludert at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol E 421
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Aspartam E 951
Krysspovidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blisterpakninger i esker på 28, 35, 56, 70 og 98 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/016
EU/1/09/587/017
EU/1/09/587/018
EU/1/09/587/019
EU/1/09/587/025

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 03 Desember 2009

Siste fornyelse: 19 August 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Ved tidspunkt for utstedelse av markedsføringstillatelsen er det ikke nødvendig å sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal imidlertid sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet hvis det blir inkludert i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(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)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapine Glenmark 2,5 mg tabletter

olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

28 tabletter

56 tabletter

70 tabletter

98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/001
EU/1/09/587/002
EU/1/09/587/003
EU/1/09/587/020

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Olanzapine Glenmark 2,5 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Aluminium blisterpakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapine Glenmark 2,5 mg tabletter

olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapine Glenmark 5 mg tabletter

olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

28 tabletter

56 tabletter

70 tabletter

98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/004
EU/1/09/587/005
EU/1/09/587/006
EU/1/09/587/021

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Olanzapine Glenmark 5 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Aluminium blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapine Glenmark 5 mg tabletter

olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapine Glenmark 7,5 mg tabletter

olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 7,5 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

28 tabletter

56 tabletter

70 tabletter

98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/007
EU/1/09/587/008
EU/1/09/587/009
EU/1/09/587/022

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Olanzapine Glenmark 7,5 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Aluminium blisterpakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapine Glenmark 7,5 mg tabletter

olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapine Glenmark 10 mg tabletter

olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

28 tabletter

56 tabletter

70 tabletter

98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/010
EU/1/09/587/011
EU/1/09/587/012
EU/1/09/587/023

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Olanzapine Glenmark 10 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

Aluminium blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapine Glenmark 10 mg tabletter

olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapine Glenmark 15 mg tabletter

olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg olanzapin .

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

28 tabletter

56 tabletter

70 tabletter

98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/013
EU/1/09/587/014
EU/1/09/587/015
EU/1/09/587/024

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Olanzapine Glenmark 15 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Aluminium blisterpakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapine Glenmark 15 mg tabletter

olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapine Glenmark 20 mg tabletter

olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

28 tabletter

35 tabletter

56 tabletter

70 tabletter

98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/587/016
EU/1/09/587/017
EU/1/09/587/018
EU/1/09/587/019
EU/1/09/587/025

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Olanzapine Glenmark 20 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Aluminium blisterpakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olanzapine Glenmark 20 mg tabletter

olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Olanzapine Glenmark 2,5 mg tabletter

Olanzapine Glenmark 5 mg tabletter

Olanzapine Glenmark 7,5 mg tabletter

Olanzapine Glenmark 10 mg tabletter

Olanzapine Glenmark 15 mg tabletter

Olanzapine Glenmark 20 mg tabletter

olanzapin

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Olanzapine Glenmark er, og hva det brukes mot

- Olanzapine Glenmark inneholder den aktive substansen olanzapine. Olanzapine Glenmark tilhører en gruppe medisiner som kalles antipsykotik og som brukes til å behandle følgende lidelser: Schizofreni som er en sykdom med symptomer som at man hører, ser eller føler ting som ikke eksisterer, vrangforestillinger, ualmennlig 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.

Olanzapine Glenmark 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 Olanzapine Glenmark

Bruk ikke Olanzapine Glenmark

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Olanzapine Glenmark

- Bruk av Olanzapine Glenmark Europe hos eldre pasienter med demens anbefales ikke ettersom det kan ha alvorlige bivirkninger
- Du vil muligens trenge å ligge ned til du føler deg bedre.

- Denne type legemidler kan forårsake uvanlige bevegelser, dette gjelder spesielt ansikt og tunge. Hvis dette oppstår mens du bruker Olanzapine Glenmark, 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. Vurder henvisning til en ernæringsfysiolog eller hjelp med en diettplan om nødvendig.
- Vektøkning er sett hos pasienter som tar Olanzapine Glenmark. 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 Olanzapine Glenmark. Legen din bør ta blodprøver for å kontrollere blodsukkeret og nivået av visse fettstoffer før du starter med Olanzapine Glenmark og regelmessig under behandlingen.
- Fortell legen din det dersom du eller noen i familien din har hatt blodpropp ettersom legemidler som dette har vært forbundet med blodproppdannelse.

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

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

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

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

Barn og ungdom

Olanzapine Glenmark er ikke beregnet til pasienter under 18 år.

Andre legemidler og Olanzapine Glenmark

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

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

Vær spesielt nøye med å fortelle om du bruker:

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

Inntak av Olanzapine Glenmark sammen med alkohol

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

Graviditet og amming

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

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

Olanzapine Glenmark inneholder Aspartam

Olanzapine Glenmark inneholder en fenylalaninkilde. Det kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

3. Hvordan du bruker Olanzapine Glenmark

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

Du bør ta Olanzapine Glenmark 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 Olanzapine Glenmark

Pasienter som har tatt mer Olanzapine Glenmark enn de skulle har merket følgende symptomer: raske hjerteslag, opprørhet/aggressivitet, 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 Olanzapine Glenmark

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

Dersom du avbryter behandlingen med Olanzapine Glenmark

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Kontakt lege umiddelbart dersom du får:

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

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) omfatter

- vektøkning,
- søvnighet,
- økning av prolaktinninnhold i blodet,
- Noen mennesker kan føle seg svimle eller besvime (med lav hjerterytme) i starten av behandlingen, spesielt når de reiser seg fra liggende eller sittende stilling. Dette vil som regel gå over av seg selv, men om det ikke forsvinner, skal du snakke med legen din.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) omfatter

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

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) omfatter

- overfølsomhet (f.eks hevelse i munn og hals, kløe og utslett),
- diabetes eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma,
- kramper, vanligvis i tilfeller med tidligere krampeanfall (epilepsi),
- muskelstivhet eller rykninger (inkludert øyebevegelser),
- rastløse bein
- problemer med å snakke,
- stamming,
- langsom hjerterytme,
- følsomhet for sollys,
- neseblødning,
- oppblåst mage,
- sikling

- hukommelsestap eller glemsomhet,
- urinlekkasje, vannlatingsproblemer,
- hårtap,
- fravær eller mindre menstruasjonsperioder og,
- endringer i brystene hos menn eller kvinner slik som unormal produksjon av brystmelk eller unormal vekst.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer) omfatter

- senket normal kroppstemperatur,
- unormal hjerterytme,
- plutselig, uforklarlig død,
- betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker alvorlig magesmerte, feber og sykdom,
- leverlidelse som viser seg som gulfarging av huden og de hvite deler av,
- øyet, muskellidelse i form av uforklarlig verking og smerte,
- forlenget og/eller smertefull ereksjon.

Svært sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10000 personer) omfatter:

- alvorlige hudreaksjoner og forandringer i blodbildet, et syndrom som kalles for DRESS. DRESS innledes av influensa-liknende symptomer med et utslett i ansiktet og så til et mer omfattende utslett, høy kroppstemperatur, forstørrede lymfeknuter, økte leverenzymnivåer sett i blodprøver og en økning av en type hvite blodceller (eosinofili).

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

Hos pasienter med Parkinsons sykdom kan Olanzapine Glenmark forverre symptomene.

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Olanzapin Glenmark

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 30°C.

Legemidler på apoteket. 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 Olanzapine Glenmark

- Virkestoffet er olanzapin
- Hver Olanzapine Glenmark tablett inneholder 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg olanzapin
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E 421), mikrokrySTALLinsk cellulose, aspartam (E 951), krysspovidon, magnesiumstearat

Hvordan Olanzapine Glenmark ser ut og innholdet i pakningen

Olanzapine Glenmark 2,5 mg leveres som:

gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'A' på den ene siden.

Olanzapine Glenmark 5 mg:

gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'B' på den ene siden.

Olanzapine Glenmark 7,5 mg:

gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'C' på den ene siden.

Olanzapine Glenmark 10 mg:

gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'OL' på den ene siden og merket med 'D' på den andre siden.

Olanzapine Glenmark 15 mg:

gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'OL' på den ene siden og merket med 'E' på den andre siden.

Olanzapine Glenmark 20 mg:

gule, runde, flate tabletter med skråkant og merket med 'OL' på den ene siden og merket med 'F' på den andre siden.

Olanzapine Glenmark 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg er tilgjengelige i aluminiumsfolie blisterpakninger på 28, 56, 70 og 98 tabletter

Olanzapine Glenmark 20 mg tabletter er tilgjengelige i aluminiumsfolie blisterpakninger på 28, 35, 56, 70 og 98 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Glenmark Farmacéutica S.L.U
Tel: + 34 911 593 944

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Glenmark Pharma S.r.l
Tel: +39 023538114

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 800 33 555 33

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

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