

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 5 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder 5 mg olanzapin.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett

Gule, runde, flate smeltetabletter 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 opprettholder effektivt klinisk bedring ved vedlikeholdsbehandling hos pasienter som innledningsvis har vist behandlingsrespons.

Olanzapin er indisert ved behandling av moderat til alvorlig manisk episode. Olanzapin er indisert til forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse som har vist respons på behandling 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 én enkel daglig dose ved monoterapi eller 10 mg daglig ved kombinasjonsterapi (se pkt. 5.1).

Forebygging av tilbakefall 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 tilbakefall med samme dosering. Hvis en ny manisk, blandet eller depressiv episode oppstår, bør behandling med olanzapin fortsette (med dosejustering etter behov), med tilleggssbehandling for behandling av sinnsstemningssymptomer, som klinisk indisert.

Under behandling for schizofreni, manisk episode og forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse kan den daglige dosen deretter justeres basert på individuell klinisk status innenfor området

5-20 mg/dag. En økning av dosen utover den anbefalte startdosen tilrådes kun etter relevant klinisk revurdering og bør generelt ikke skje i intervaller på mindre enn 24 timer.

Olanzapin kan gis uten hensyn til måltider ettersom absorpsjonen ikke påvirkes av matinntak. En gradvis dosereduksjon bør vurderes ved seponering av olanzapin.

Olazax Disperzi smeltetabletter skal plasseres i munnen hvor de raskt vil oppløses i spytt slik at de lett kan svelges. Som et alternativ kan de løses opp i et helt glass vann eller annen passende drikk (appelsinjuice, eplejuice, melk eller kaffe) umiddelbart før de administreres.

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Røykere

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

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

(Se pkt. 4.5 og 5.2.)

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 forbedringer i pasientenes kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter skal monitoreres nøye i denne perioden.

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

Olanzapin anbefales ikke brukt hos pasienter med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult.

I placebokontrollerte kliniske studier (6-12 ukers varighet) av eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser var det en dobling i mortalitet hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Denne økte mortaliteten var ikke forbundet med dosen av olanzapin (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller behandlingens varighet. Risikofaktorer som kan predisponere denne pasientgruppen for økt mortalitet er blant annet alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og

dehydrering, lungesykdommer (f. eks. pneumoni, med eller uten aspirasjon), eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Det var imidlertid flere dødsfall blant pasienter som fikk behandling med olanzapin enn i placebogruppen, uavhengig av disse risikofaktorer.

I de samme kliniske studier ble det rapportert cerebrovaskulære uønskede hendelser (*cerebrovascular adverse events*, CVAE, f. eks. slag, transitorisk iskemisk anfall) inkludert dødsfall. Det var en tredobbel forekomst i CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % versus 0,4 %). Alle olanzapin - og placebobehandlede pasienter som opplevde en cerebrovaskulær uønsket hendelse hadde pre-eksisterende risikofaktorer. Aldersgruppen > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer for CVAE i forbindelse med Olanzapinbehandling. Effekten av olanzapin ble ikke fastsatt i disse studiene.

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin anbefales ikke i behandling av dopaminassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert som svært vanlige og oftere enn med placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse studiene ble pasientene innledningsvis stabilisert på laveste effektive dose av anti-Parkinson legemidler (dopaminagonist) og forble på samme anti-Parkinson produkter og doser gjennom hele studien. Startdosen av olanzapin var 2,5 mg/dag, titrert til maksimalt 15 mg/dag etter utprøverens skjønn.

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS)

NMS er en potensielt livstruende sykdom forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også mottatt i forbindelse med olanzapin. Kliniske manifestasjoner av NMS er hyperpyreksi, stive muskler, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan være 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, må alle antipsykotika, inkludert OLANZAPIN seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

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

Lipidendringer

Uønskede lipidendringer er sett hos olanzapinbehandlede pasienter i placebokontrollerte studier (se pkt.4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert olanzapin, 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 erfaringer fra kliniske studier lav forekomst av relaterte hendelser. Klinisk erfaring med olanzapin til pasienter med andre samtidige sykdommer er imidlertid begrenset, og det tilrådes forsiktighet ved forskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede sykdommer.

Leverfunksjon

Forbigående asymptomatiske økninger i leveraminotransferaser, alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) har vært en vanlig observasjon, spesielt på tidlig tidspunkt i behandlingen.

Det bør utvises forsiktighet 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 potensielt hepatotoksiske legemidler.

Ved en eventuell hepaitt-diagnose (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) skal behandling med olanzapin seponeres.

Neutropeni

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofil tall uansett årsak, hos pasienter som får legemidler kjent for å forårsake neutropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargssuppresjon forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller cellegift og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom.

Neutropeni er vanlig rapportert når olanzapin og valproat administreres samtidig (se pkt. 4.8).

Avslutning av behandling

Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, tremor, angst, kvalme eller brekninger er rapportert i sjeldne tilfeller ($\geq 0,01$ % og $< 0,1$ %) ved plutselig 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 signifikante forskjeller 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 CNS-aktivitet

Ettersom olanzapin har en primær effekt på sentralnervesystemet skal det utvises forsiktighet når den brukes i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Krampeanfall

Olanzapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall eller som er utsatt for faktorer som kan senke krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert som mindre vanlig hos pasienter som får behandling med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene ble det rapportert tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier på opp til ett års varighet var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker

imidlertid ved langtidseksponering. Dersom det forekommer tegn og symptomer på tardiv dyskinesi hos pasienter som bruker olanzapin bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan midlertidig forverres eller endog oppstå etter avsluttet behandling.

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 til bruk i behandling av barn og ungdom. Studier på pasienter mellom 13 og 17 år viste forskjellige bivirkninger, inkludert vektøkning, endring i metabolske parametre og økte prolaktinnivåer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Fenylalanin

Olazax Disperzi smeltetabletter 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 kun utført på voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2, kan stoffer som spesifikt induserer eller hemmer dette isoenzymet påvirke farmakokinetikken til olanzapin.

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan induseres av røyking og karbamazepin, som kan føre til redusert konsentrasjon av olanzapin. Det er kun observert mild til moderat økning i olanzapin clearance. Kliniske konsekvenser av dette er trolig begrenset, men klinisk monitorering anbefales og en økning av Olanzapindosen kan overveies om nødvendig (se pkt. 4.2).

Hemming av CYP1A2

Fluvoxamin, en spesifikk CYP1A2-hemmer, er vist å hemme metabolismen av olanzapin signifikant. Gjennomsnittlig økning i olanzapin C_{max} etter fluvoxamininntak 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 med olanzapin bør overveies hos pasienter som bruker fluvoxamin eller andre CYP1A2-hemmere som f. eks. ciprofloxacin.

En reduksjon i olanzapin -dosen bør overveies dersom det initieres behandling med en CYP1A2-hemmer.

Redusert 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

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter som drikker alkohol eller som får legemidler som kan forårsake depresjon 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

Det skal utvises forsiktighet hvis olanzapin administreres samtidig med legemidler kjent for å øke QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate eller velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter skal rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide mens de får behandling med olanzapin. Siden erfaring med mennesker er begrenset skal olanzapin kun brukes under graviditet dersom potensielle fordeler rettferdiggjør den potensielle risiko 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 med ammende friske kvinner ble olanzapin skilt ut i brystmelk. Gjennomsnittlig eksponering (mg/kg) for barn ved steady state ble estimert til 1,8 % av morens olanzapin -dose.

Pasienter skal rådes til ikke å 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 og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Ettersom olanzapin kan forårsake søvnighet og svimmelhet skal pasienter rådes til å utvise forsiktighet ved bruk av maskiner, inkludert motorkjøretøyer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (observert hos ≥ 1 % av pasienter) rapporterte bivirkningene forbundet med bruk av olanzapin i kliniske studier var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyde prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglycidverdier (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøydropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående symptomatiske forhøyninger av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, tretthet, feber, leddsmarter, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapporter og kliniske studier. Bivirkningene vises med synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering. Frekvenskonvensjonen defineres som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), 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 immunsystemet				
		Hypersensitivitet ¹		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				
Vektøkning ¹	Forhøyede kolesterolnivåer ^{2,3} Forhøyede glukosenivåer ⁴ Forhøyede triglycidnivåer ^{2,5} Glukosuri Økt appetitt	Utvikling eller forverring av diabetes av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfallet hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfallet eller risikofaktorer for krampeanfallet ¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamming ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptikasymptom (se pkt. 4.4) ¹² Søpneringssymptomer ^{7, 12}	

Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjo n, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolism e (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse ⁹		
Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørhet.	Abdominal distensjon ⁹ Hypersekresjon av spytt ¹¹	Pankreatitt ¹¹	
Sykdommer i lever og galleveier				
	Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferas er (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt.4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud- og underhudssykdommer				
	Utslett	Fotosensibilitets- reaksjon Alopesi		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				
				Seponeringss ymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
	Eretil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/	Priapisme ¹²	

		brystforstørrelse hos menn		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni Utmattethet Ødem Fever ¹⁰			
Undersøkelser				
Forhøyede plasma prolaktinn nivåer ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyet total bilirubin		

¹ Det ble observert klinisk signifikant vektøkning i alle baseline Body Mass Index (BMI)- kategorier. Etter kortsiktig behandling (median varighet 47 dager) var en vektøkning på $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), $\geq 15\%$ var vanlig (4,2 %) og $\geq 25\%$ var mindre vanlig (0,8 %). Pasienter som lå på seg $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ av baseline kroppsvekt ved langtidseksponering (minst 48 uker) var svært vanlig (henholdsvis $\geq 64,4\%$, $31,7\%$ og $12,3\%$).

² Gjennomsnittlig økning i fastende lipidverdier (total kolesterol, LDL kolesterol og triglycider) var høyere hos pasienter uten bevis på lipid dysregulering ved baseline.

³ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 5,17$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l). Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) til høye ($\geq 6,2$ mmol/l) var svært vanlige.

⁴ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 5,56$ mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Endringer i fastende glukose fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlige.

⁵ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 1,69$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l). Endringer 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 vanlige.

⁶ I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos pasienter som fikk behandling med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Olanzapin-behandlede pasienter hadde lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljerte opplysninger om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelsesforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, tremor, kvalme og brekninger er rapportert ved plutselig seponering av olanzapin.

⁸ I kliniske studier på opptil 12 uker, oversteg plasma prolaktinnivået 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 signifikant endring i vektøkning, glukose, total/LDL/HDL kolesterol eller triglyserider økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte 9-12 måneder med terapi sakket økningsgraden i gjennomsnittlig blodsukker etter ca. 6 måneder.

Ytterligere informasjon om spesielle pasientpopulasjoner

I kliniske studier på eldre pasienter med demens var behandling med olanzapin forbundet med høyere mortalitet og cerebrovaskulære bivirkninger sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger forbundet med bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormalt ganglag og fall. Pneumoni, økt kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens ble rapportert som vanlig.

I kliniske studier med 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 kan være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat førte til økte verdier (≥ 10 %) av tremor, munntørrehet, økt appetitt og vektøkning. Taleforstyrrelser ble også rapportert som vanlige.

Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproex forekom det en økning i kroppsvekt fra baseline på ≥ 7 % hos 17,4 % av pasienter som fikk akutt behandling (opptil 6 uker).

Langtidsbehandling (opptil 12 måneder) med olanzapin for forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse var forbundet med en økning på ≥ 7 % i baseline kroppsvekt hos 39,9 % av pasienter.

Pediatrisk populasjon

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

Selv om det ikke er utført kliniske studier utformet for å sammenligne ungdom med voksne, er data fra studier på ungdom sammenlignet med data fra studier på voksne pasienter.

Følgende tabell oppsummerer bivirkninger som ble rapportert med større hyppighet hos ungdomspasienter (13-17 år) enn hos voksne pasienter, eller bivirkninger kun identifisert i kortsiktige kliniske studier på ungdomspasienter.

Klinisk signifikant vektøkning (≥ 7 %) later til å forekomme med større hyppighet hos ungdomspopulasjonen sammenlignet med voksne med lignende eksponering. Omfanget av vektøkningen og andelen av ungdomspasienter som hadde klinisk signifikant vektøkning var større ved langtids- (minst 24 uker) enn ved korttidseksposering.

Bivirkningene vises med synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Frekvenskonvensjonen defineres som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige: Vektøkning ¹³ , forhøyede triglycridverdier ¹⁴ , økt appetitt. Vanlige: Forhøyede kolesterolverdier ¹⁵
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige: Sedasjon (inkludert hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier Svært vanlige: Forhøyelse av leveraminotransferaser (ALT/AST; se pkt. 4.4).
Undersøkelser Svært vanlige: Nedsatt total bilirubin, forhøyd GGT, økte prolaktinnivåer i plasma ¹⁶

¹³ Etter kortsiktig behandling (median varighet 22 dager) var en vektøkning på $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), $\geq 15\%$ av baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og $\geq 25\%$ var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker), økte kroppsvekten hos 89,4 % med $\geq 7\%$, 55,3 % hadde en økning på $\geq 15\%$ og 29,1 % hadde en økning av baseline kroppsvekt på $\geq 25\%$.

¹⁴ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 1,016$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 1,467$ mmol/l) og endringer i fastende triglycrider fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) til høye ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) ble observert som vanlige. Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høye ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlige.

¹⁶ Forhøyelse av prolaktinnivåer i plasma ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasienter.

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 overdosering (forekomst $> 10\%$) inkluderer takykardi, agitasjon/aggresjon, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer, og nedsatt bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinsk signifikante følger av overdosering er delirium, konvulsjon, koma, mulig nevroleptisk malignt syndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi ($< 2\%$ av overdosetilfeller) og kardiopulmonal stans. Det er rapportert om dødelig utgang ved akutte overdoser så lave som 450 mg, men det er også rapportert overlevelse etter akutt overdosering med ca. 2 g oral olanzapin.

Behandling ved overdose

Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin. Induksjon av emese anbefales ikke. Standard Prosedyrer for behandling av overdose kan være indisert (dvs. ventrikkelskylling, administrasjon av aktivt kull). Samtidig administrasjon av aktivt kull har vist seg å redusere den orale biotilgjengelighet av OLANZAPIN med mellom 50 og 60 %.

Symptomatisk behandling og monitorering av vitale funksjoner skal startes uavhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt og opprettholdelse av åpne luftveier.

Bruk ikke epinefrin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler ved beta-agonist aktivitet da beta-stimulering kan forverre hypotensjon.

Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og monitorering skal fortsette til pasienten kommer seg igjen.

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 på tvers av 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 muskarinreseptorer M₁-M₅; α_1 adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer.

Dyreatferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT, dopamin- og kolinerg-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen.

Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂ reseptorer *in vitro* og større 5HT₂-aktivitet enn D₂-aktivitet *in vivo*.

Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner mens den kun hadde liten effekt på de striatale (A9) banene involvert i motorisk funksjon.

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 "angstdrepende" test.

I en peroral enkeltdose (10 mg) positron emisjons tomografi (PET) studie med friske frivillige, 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 lavere striatal D₂ bindingsgrad enn visse andre pasienter som responderte på antipsykotika og risperidon, mens den var sammenlignbar med pasienter som responderte på klozapin.

Klinisk effekt

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

I en multinasjonal, dobbeltblind komparativ studie av schizofreni, schizoaffektive og relaterte sykdommer med over 1481 pasienter med varierende grad av assosierte depressive symptomer (baseline gjennomsnitt på 16,6 på Montgomery-Åsberg graderingsskala for depresjon -MADRS), viste en prospektiv sekundær analyse av endringer i skår fra baseline til endepunkt en statistisk signifikant forbedring av sykdommen ($p = 0,001$) i favør av olanzapin (- 6,0) vs. haloperidol (- 3,1). Hos pasienter

med maniske eller blandede episoder av bipolar lidelse viste olanzapin en overlegen effekt i forhold til placebo og valproat seminatium (divalproex) med hensyn til en reduksjon i maniske symptomer over 3 uker. Olanzapin viste også sammenlignbar effekt med haloperidol hva angår andelen av pasienter med symptomatisk remisjon fra mani og depresjon etter 6 og 12 uker.

I en kombinasjonsstudie på pasienter behandlet med litium eller valproat i minimum 2 uker, resulterte tillegg av olanzapin 10 mg (kombinert med litium eller valproat) i en større reduksjon av manisymptomer 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, viste olanzapin statistisk signifikant overlegenhet overfor placebo for det primære endepunkt for bipolart tilbakefall. Olanzapin viste også statistisk signifikant fordel fremfor placebo når det gjaldt forebygging av tilbakefall til mani eller depresjon.

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

I en 18-måneders kombinasjonsbehandlingsstudie pasienter med maniske eller blandingsepisoder som var stabilisert på olanzapin pluss en stemningsstabilisator (litium eller valproat), var langsiktig behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller valproat ikke statistisk signifikant overlegen til litium eller valproat alene når det gjaldt utsettelse av bipolart tilbakefall, definert i overensstemmelse med syndromkriterier (diagnostiske).

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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-hjernebarrieren. 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 administrert til friske forsøkspersoner varierte avhengig av alder og kjønn.

Hos friske eldre (65 år og over) vs. yngre forsøkspersoner var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid forlenget (51,8 vs. 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 vs. 18,2 l/t). Farmakokinetisk variasjon observert hos eldre ligger innenfor området observert hos yngre pasienter. Av 44 pasienter med schizofreni > 65 år var dosering mellom 5 og 20 mg per dag ikke forbundet med noen klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Hos kvinnelige versus mannlige forsøkspersoner var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid noe forlenget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance redusert (18,9 versus 27,3 l/t). Olanzapin (5-20 mg) viste imidlertid en sammenlignbar sikkerhetsprofil hos kvinnelige (n = 467) som hos mannlige (n = 869) pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 10 ml/min) versus friske personer var det ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/t). En masse-balanse studie viste at ca. 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-røykende versus røykende forsøkspersoner (menn og kvinner) var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid forlenget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance redusert (18,6 versus 27,7 l/t).

Plasma clearance av olanzapin er lavere hos eldre enn hos yngre personer, hos kvinner versus menn og hos ikke-røykere versus røykere. Betydningen av alder, kjønn og røyking på clearance og halveringstid av olanzapin er imidlertid liten sammenlignet med den generelle variasjonen mellom individer.

I en studie med kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner var det ingen forskjeller i farmakokinetiske parametre mellom de tre populasjonene.

Pediatrisk populasjon

Ungdom (13 - 17 år):

Farmakokinetikken til olanzapin er lignende mellom ungdom og voksne. I kliniske studier var gjennomsnittlig eksponering av olanzapin ca. 27 % høyere hos ungdom. Demografiske forskjeller mellom ungdom og voksne er blant annet lavere gjennomsnittlig kroppsvekt, og færre av ungdommene var røykere. Det er mulig at slike faktorer bidrar til høyere gjennomsnittlig eksponering hos ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på oral toksisitet 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 inkluderte sedasjon, ataksi, tremor, økt hjerterefrekvens, anstrengt respirasjon, miose og anoreksi. Hos aper førte perorale enkeltdoser på opp til 100 mg/kg til utmattelse og høyere doser medførte halvt bevisstløs tilstand.

Gjentatt-dose toksisitet

I studier med opp til 3 måneders varighet på mus og på opp til 1 år på rotter og hunder, var de dominerende effekter CNS-depresjon, antikolinerge effekter, og perifere hematologiske forstyrrelser. Det ble utviklet toleranse overfor CNS-depresjon. Vekstparametre var lavere ved høye doser. Reversible virkninger i overensstemmelse med forhøyet prolaktin hos rotter omfattet redusert vekt av ovarier og uterus og morfologiske endringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet:

Påvirkning av 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 funnet tegn på benmargstoksitet.

Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos noen hunder som fikk 8 eller 10 mg/kg/dag (total OLANZAPIN eksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduktiv toksisitet:

Olanzapin hadde ingen teratogen effekt. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Brunstperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose) og reproduksjonsparametre 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.

Mutagenitet

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

Karsinogenitet

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose
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 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/592/001

EU/1/09/592/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 10.12.2009

Siste fornyelse: 06.08.2014

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

Olazax Disperzi 10 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder 10 mg olanzapin

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver smeltetablett inneholder 0,46 mg aspartam

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett

Gule, runde, flate smeltetabletter 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 opprettholder effektivt klinisk bedring ved vedlikeholdsbehandling hos pasienter som innledningsvis har vist behandlingsrespons.

Olanzapin er indisert ved behandling av moderat til alvorlig manisk episode. Olanzapin er indisert til forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse som har vist respons på behandling 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 én enkel daglig dose ved monoterapi eller 10 mg daglig ved kombinasjonsterapi (se pkt. 5.1).

Forebygging av tilbakefall 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 tilbakefall med samme dosering. Hvis en ny manisk, blandet eller depressiv episode oppstår, bør behandling med olanzapin fortsette (med dosejustering etter behov), med tilleggssbehandling for behandling av sinnsstemningssymptomer, som klinisk indisert.

Under behandling for schizofreni, manisk episode og forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse kan den daglige dosen deretter justeres basert på individuell klinisk status innenfor området

5-20 mg/dag. En økning av dosen utover den anbefalte startdosen tilrådes kun etter relevant klinisk revurdering og bør generelt ikke skje i intervaller på mindre enn 24 timer.

Olanzapin kan gis uten hensyn til måltider ettersom absorpsjonen ikke påvirkes av matinntak. En gradvis dosereduksjon bør vurderes ved seponering av olanzapin.

Olazax Disperzi smeltetabletter skal plasseres i munnen hvor de raskt vil oppløses i spytt slik at de lett kan svelges. Som et alternativ kan de løses opp i et helt glass vann eller annen passende drikk (appelsinjuice, eplejuice, melk eller kaffe) umiddelbart før de administreres.

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Røykere

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

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

(Se pkt. 4.5 og 5.2.)

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 forbedringer i pasientenes kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter skal monitoreres nøye i denne perioden.

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

Olanzapin anbefales ikke brukt hos pasienter med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult.

I placebokontrollerte kliniske studier (6-12 ukers varighet) av eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser var det en dobling i mortalitet hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Denne økte mortaliteten var ikke forbundet med dosen av olanzapin (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller behandlingens varighet. Risikofaktorer som kan predisponere denne pasientgruppen for økt mortalitet er blant annet alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og

dehydrering, lungesykdommer (f. eks. pneumoni, med eller uten aspirasjon), eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Det var imidlertid flere dødsfall blant pasienter som fikk behandling med olanzapin enn i placebogruppen, uavhengig av disse risikofaktorer.

I de samme kliniske studier ble det rapportert cerebrovaskulære uønskede hendelser (*cerebrovascular adverse events*, CVAE, f. eks. slag, transitorisk iskemisk anfall) inkludert dødsfall. Det var en tredobbel forekomst i CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % versus 0,4 %). Alle olanzapin - og placebobehandlede pasienter som opplevde en cerebrovaskulær uønsket hendelse hadde pre-eksisterende risikofaktorer. Aldersgruppen > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer for CVAE i forbindelse med Olanzapinbehandling. Effekten av olanzapin ble ikke fastsatt i disse studiene.

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin anbefales ikke i behandling av dopaminassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert som svært vanlige og oftere enn med placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse studiene ble pasientene innledningsvis stabilisert på laveste effektive dose av anti-Parkinson legemidler (dopaminagonist) og forble på samme anti-Parkinson produkter og doser gjennom hele studien. Startdosen av olanzapin var 2,5 mg/dag, titrert til maksimalt 15 mg/dag etter utprøverens skjønn.

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS)

NMS er en potensielt livstruende sykdom forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også mottatt i forbindelse med olanzapin. Kliniske manifestasjoner av NMS er hyperpyreksi, stive muskler, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan være 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, må alle antipsykotika, inkludert OLANZAPIN seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

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

Lipidendringer

Uønskede lipidendringer er sett hos olanzapinbehandlede pasienter i placebokontrollerte studier (se pkt.4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert olanzapin, 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 erfaringer fra kliniske studier lav forekomst av relaterte hendelser. Klinisk erfaring med olanzapin til pasienter med andre samtidige sykdommer er imidlertid begrenset, og det tilrådes forsiktighet ved forskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede sykdommer.

Leverfunksjon

Forbigående asymptomatiske økninger i leveraminotransferaser, alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) har vært en vanlig observasjon, spesielt på tidlig tidspunkt i behandlingen. Det bør utvises forsiktighet 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 potensielt hepatotoksiske legemidler. Ved en eventuell hepatitt-diagnose (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) skal behandling med olanzapin seponeres.

Neutropeni

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofil tall uansett årsak, hos pasienter som får legemidler kjent for å forårsake neutropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargssuppresjon forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller cellegift og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom.

Neutropeni er vanlig rapportert når olanzapin og valproat administreres samtidig (se pkt. 4.8).

Avslutning av behandling

Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, tremor, angst, kvalme eller brekninger er rapportert i sjeldne tilfeller ($\geq 0,01\%$ og $< 0,1\%$) ved plutselig 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 signifikante forskjeller 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 CNS-aktivitet

Ettersom olanzapin har en primær effekt på sentralnervesystemet skal det utvises forsiktighet når den brukes i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Krampeanfall

Olanzapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall eller som er utsatt for faktorer som kan senke krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert som mindre vanlig hos pasienter som får behandling med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene ble det rapportert tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier på opp til ett års varighet var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid ved langtidsbehandling. Dersom det forekommer tegn og symptomer på tardiv dyskinesi hos pasienter som bruker olanzapin bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan midlertidig forverres eller endog oppstå etter avsluttet behandling.

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.

Pediatrisk populasjon

Olanzapin er ikke indisert til bruk i behandling av barn og ungdom. Studier på pasienter mellom 13 og 17 år viste forskjellige bivirkninger, inkludert vektøkning, endring i metabolske parametre og økte prolaktinnivåer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Fenylalanin

Olazax Disperzi smeltetabletter 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 kun utført på voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2, kan stoffer som spesifikt inducerer eller hemmer dette isoenzymer påvirke farmakokinetikken til olanzapin.

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan induceres av røyking og karbamazepin, som kan føre til redusert konsentrasjon av olanzapin. Det er kun observert mild til moderat økning i olanzapin clearance. Kliniske konsekvenser av dette er trolig begrenset, men klinisk monitorering anbefales og en økning av Olanzapindosen kan overveies om nødvendig (se pkt. 4.2).

Hemming av CYP1A2

Fluvoxamin, en spesifikk CYP1A2-hemmer, er vist å hemme metabolismen av olanzapin signifikant. Gjennomsnittlig økning i olanzapin C_{max} etter fluvoxamininntak 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 med olanzapin bør overveies hos pasienter som bruker fluvoxamin eller andre CYP1A2-hemmere som f. eks. ciprofloxacin. En reduksjon i olanzapin -dosen bør overveies dersom det initieres behandling med en CYP1A2-hemmer.

Redusert 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

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter som drikker alkohol eller som får legemidler som kan forårsake depresjon 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

Det skal utvises forsiktighet hvis olanzapin administreres samtidig med legemidler kjent for å øke QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate eller velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter skal rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide mens de får behandling med olanzapin. Siden erfaring med mennesker er begrenset skal olanzapin kun brukes under graviditet dersom potensielle fordeler rettferdiggjør den potensielle risiko 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 med ammende friske kvinner ble olanzapin skilt ut i brystmelk. Gjennomsnittlig eksponering (mg/kg) for barn ved steady state ble estimert til 1,8 % av morens olanzapin -dose.

Pasienter skal rådes til ikke å 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 og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Ettersom olanzapin kan forårsake søvnighet og svimmelhet skal pasienter rådes til å utvise forsiktighet ved bruk av maskiner, inkludert motorkjøretøyer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (observert hos ≥ 1 % av pasienter) rapporterte bivirkningene forbundet med bruk av olanzapin i kliniske studier var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyde prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglycidverdier (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge

effekter, forbigående symptomatiske forhøyninger av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, tretthet, feber, leddsmerte, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapporter og kliniske studier. Bivirkningene vises med synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering. Frekvenskonvensjonen defineres som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Hypersensitivitet ¹¹		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				
Vektøkning ¹	Forhøyede kolesterolnivåer ^{2,3} Forhøyede glukosenivåer ⁴ Forhøyede triglyseridnivåer ^{2,5} Glukosuri Økt appetitt	Utvikling eller forverring av diabetes av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfallet hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfallet eller risikofaktorer for krampeanfallet ¹¹ Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamming ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lungeemboli og dyp		

		venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse ⁹		
Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørhet.	Abdominal distensjon ⁹ 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 Alopesi		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				
	Erektile dysfunksjoner 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 plasmapolylaktinnivåer ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy	Forhøyet total bilirubin		

	kreatinfosfokinase ¹ ¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰			
--	---	--	--	--

¹ Det ble observert klinisk signifikant vektøkning i alle baseline Body Mass Index (BMI)- kategorier. Etter kortsiktig behandling (median varighet 47 dager) var en vektøkning på $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), $\geq 15\%$ var vanlig (4,2 %) og $\geq 25\%$ var mindre vanlig (0,8 %). Pasienter som la på seg $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ av baseline kroppsvekt ved langtidseksponering (minst 48 uker) var svært vanlig (henholdsvis $\geq 64,4\%$, $31,7\%$ og $12,3\%$).

² Gjennomsnittlig økning i fastende lipidverdier (total kolesterol, LDL kolesterol og triglycerider) var høyere hos pasienter uten bevis på lipid dysregulering ved baseline.

³ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 5,17$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l). Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) til høye ($\geq 6,2$ mmol/l) var svært vanlige.

⁴ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 5,56$ mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Endringer i fastende glukose fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlige.

⁵ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 1,69$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l). Endringer i fastende triglycerider fra grensetilfeller 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 som fikk behandling med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Olanzapin-behandlede pasienter hadde lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljerte opplysninger om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelsesforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, tremor, kvalme og brekninger er rapportert ved plutselig 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 triglyserider økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte 9-12 måneder med terapi sakket økningsgraden i gjennomsnittlig blodsukker etter ca. 6 måneder.

Ytterligere informasjon om spesielle pasientpopulasjoner

I kliniske studier på eldre pasienter med demens var behandling med olanzapin forbundet med høyere mortalitet og cerebrovaskulære bivirkninger sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger forbundet med bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormalt ganglag og fall. Pneumoni, økt kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens ble rapportert som vanlig.

I kliniske studier med 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 kan være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat førte til økte verdier (≥ 10 %) av tremor, munntørrehet, økt appetitt og vektøkning. Taleforstyrrelser ble også rapportert som vanlige.

Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproex forekom det en økning i kroppsvekt fra baseline på ≥ 7 % hos 17,4 % av pasienter som fikk akutt behandling (opptil 6 uker).

Langtidsbehandling (opptil 12 måneder) med olanzapin for forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse var forbundet med en økning på ≥ 7 % i baseline kroppsvekt hos 39,9 % av pasienter.

Pediatrisk populasjon

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

Selv om det ikke er utført kliniske studier utformet for å sammenligne ungdom med voksne, er data fra studier på ungdom sammenlignet med data fra studier på voksne pasienter.

Følgende tabell oppsummerer bivirkninger som ble rapportert med større hyppighet hos ungdomspasienter (13-17 år) enn hos voksne pasienter, eller bivirkninger kun identifisert i kortsiktige kliniske studier på ungdomspasienter.

Klinisk signifikant vektøkning (≥ 7 %) later til å forekomme med større hyppighet hos ungdomspopulasjonen sammenlignet med voksne med lignende eksponering. Omfanget av vektøkningen og andelen av ungdomspasienter som hadde klinisk signifikant vektøkning var større ved langtids- (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

Bivirkningene vises med synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering. Frekvenskonvensjonen defineres som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige: Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyseridverdier ¹⁴ , økt appetitt. Vanlige: Forhøyede kolesterolverdier ¹⁵
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige: Sedasjon (inkludert hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Munntørrehet
Sykdommer i lever og galleveier Svært vanlige: Forhøyelse av leveraminotransferaser (ALT/AST; se pkt. 4.4).
Undersøkelser

¹³ Etter kortsiktig behandling (median varighet 22 dager) var en vektøkning på $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), $\geq 15\%$ av baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og $\geq 25\%$ var vanlig (2,5 %). Ved langtids eksponering (minst 24 uker), økte kroppsvekten hos 89,4 % med $\geq 7\%$, 55,3 % hadde en økning på $\geq 15\%$ og 29,1 % hadde en økning av baseline kroppsvekt på $\geq 25\%$.

¹⁴ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 1,016$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 1,467$ mmol/l) og endringer i fastende triglycider fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) til høye ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) ble observert som vanlige. Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høye ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlige.

¹⁶ Forhøyelse av prolaktinnivåer i plasma ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasienter.

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 overdosering (forekomst $> 10\%$) inkluderer takykardi, agitasjon/aggresjon, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer, og nedsatt bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinske signifikante følger av overdosering er delirium, konvulsjon, koma, mulig nevroleptisk malignt syndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi ($< 2\%$ av overdosetilfeller) og kardiopulmonal stans. Det er rapportert om dødelig utgang ved akutte overdoser så lave som 450 mg, men det er også rapportert overlevelse etter akutt overdosering med ca. 2 g oral olanzapin.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin. Induksjon av emese anbefales ikke.

Standardprosedyrer for behandling av overdose kan være indisert (dvs. ventrikkelskylling, administrasjon av aktivt kull). Samtidig administrasjon av aktivt kull har vist seg å redusere den orale biotilgjengelighet av OLANZAPIN med mellom 50 og 60 %.

Symptomatisk behandling og monitorering av vitale funksjoner skal startes uavhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt og opprettholdelse av åpne luftveier. Bruk ikke epinefrin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler ved beta-agonist aktivitet da beta-stimulering kan forverre hypotensjon. Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og monitorering skal fortsette til pasienten kommer seg igjen.

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 på tvers av 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 muskarinreseptorer M₁-M₅; α_1 adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer.

Dyreatferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT, dopamin- og kolinerge-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen.

Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂ reseptorer *in vitro* og større 5HT₂-aktivitet enn D₂-aktivitet *in vivo*.

Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner mens den kun hadde liten effekt på de striatale (A9) banene involvert i motorisk funksjon.

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 "angstdrepende" test.

I en peroral enkeltdose (10 mg) positron emisjons tomografi (PET) studie med friske frivillige, 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 lavere striatal D₂ bindingsgrad enn visse andre pasienter som responderte på antipsykotika og risperidon, mens den var sammenlignbar med pasienter som responderte på klozapin.

Klinisk effekt

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

I en multinasjonal, dobbeltblind komparativ studie av schizofreni, schizoaffektive og relaterte sykdommer med over 1481 pasienter med varierende grad av assosierte depressive symptomer (baseline gjennomsnitt på 16,6 på Montgomery-Åsberg graderingsskala for depresjon -MADRS), viste en prospektiv sekundær analyse av endringer i skår fra baseline til endepunkt en statistisk signifikant forbedring av sykdommen ($p = 0,001$) i favør av olanzapin (- 6,0) vs. haloperidol (- 3,1). Hos pasienter med maniske eller blandede episoder av bipolar lidelse viste olanzapin en overlegen effekt i forhold til placebo og valproat seminatrium (divalproex) med hensyn til en reduksjon i maniske symptomer over 3 uker. Olanzapin viste også sammenlignbar effekt med haloperidol hva angår andelen av pasienter med symptomatisk remisjon fra mani og depresjon etter 6 og 12 uker.

I en kombinasjonsstudie på pasienter behandlet med litium eller valproat i minimum 2 uker, resulterte tillegg av olanzapin 10 mg (kombinert med litium eller valproat) i en større reduksjon av manisymptomer 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, viste olanzapin statistisk signifikant overlegenhet overfor placebo for det primære endepunkt for bipolart tilbakefall. Olanzapin viste også

statistisk signifikant fordel fremfor placebo når det gjaldt forebygging av tilbakefall til mani eller depresjon.

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

I en 18-måneders kombinasjonsbehandlingsstudie pasienter med maniske eller blandingsepisoder som var stabilisert på olanzapin pluss en stemningsstabilisator (litium eller valproat), var langsiktig behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller valproat ikke statistisk signifikant overlegen til litium eller valproat alene når det gjaldt utsettelse av bipolart tilbakefall, definert i overensstemmelse med syndromkriterier (diagnostiske).

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, triglyserider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større blant ungdommer enn hos voksne. Det foreligger ikke kontrollerte data vedrørende opprettholdelse av effekt eller langtidssikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8). Informasjon om langtidssikkerhet er primært begrenset til åpne, ikke-kontrollerte data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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-hjernebarrieren. Cytokrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrar til dannelse 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 administrert til friske forsøkspersoner varierte avhengig av alder og kjønn.

Hos friske eldre (65 år og over) vs. yngre forsøkspersoner var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid forlenget (51,8 vs. 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 vs. 18,2 l/t). Farmakokinetisk variasjon observert hos eldre ligger innenfor området observert hos yngre pasienter. Av 44 pasienter med schizofreni > 65 år var dosering mellom 5 og 20 mg per dag ikke forbundet med noen klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Hos kvinnelige versus mannlige forsøkspersoner var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid noe forlenget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance redusert (18,9 versus 27,3 l/t). Olanzapin (5-20 mg) viste imidlertid en sammenlignbar sikkerhetsprofil hos kvinnelige ($n = 467$) som hos mannlige ($n = 869$) pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 10 ml/min) versus friske personer var det ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/t). En masse-balanse studie viste at ca. 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-røykende versus røykende forsøkspersoner (menn og kvinner) var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid forlenget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance redusert (18,6 versus 27,7 l/t).

Plasma clearance av olanzapin er lavere hos eldre enn hos yngre personer, hos kvinner versus menn og hos ikke-røykere versus røykere. Betydningen av alder, kjønn og røyking på clearance og halveringstid av olanzapin er imidlertid liten sammenlignet med den generelle variasjonen mellom individer.

I en studie med kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner var det ingen forskjeller i farmakokinetiske parametre mellom de tre populasjonene.

Pediatrisk populasjon

Ungdom (13 - 17 år):

Farmakokinetikken til olanzapin er lignende mellom ungdom og voksne. I kliniske studier var gjennomsnittlig eksponering av olanzapin ca. 27 % høyere hos ungdom. Demografiske forskjeller mellom ungdom og voksne er blant annet lavere gjennomsnittlig kroppsvekt, og færre av ungdommene var røykere. Det er mulig at slike faktorer bidrar til høyere gjennomsnittlig eksponering hos ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på oral toksisitet 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 inkluderte sedasjon, ataksi, tremor, økt hjerterefrekvens, anstrengt respirasjon, miose og anoreksi. Hos aper førte perorale enkeltdoser på opp til 100 mg/kg til utmattelse og høyere doser medførte halvt bevisstløst tilstand.

Gjentatt-dose toksisitet

I studier med opp til 3 måneders varighet på mus og på opp til 1 år på rotter og hunder, var de dominerende effekter CNS-depresjon, antikolinerge effekter, og perifere hematologiske forstyrrelser. Det ble utviklet toleranse overfor CNS-depresjon. Vekstparametre var lavere ved høye doser. Reversible virkninger i overensstemmelse med forhøyet prolaktin hos rotter omfattet redusert vekt av ovarier og uterus og morfologiske endringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet:

Påvirkning av 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 funnet tegn på benmargstoksitet.

Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos noen hunder som fikk 8 eller 10 mg/kg/dag (total OLANZAPIN eksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduktiv toksisitet:

Olanzapin hadde ingen teratogen effekt. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Brunstperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose) og reproduksjonsparametre 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.

Mutagenitet

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

Karsinogenitet

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose
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 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/592/003
EU/1/09/592/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 10.12.2009
Siste fornyelse: 06.08.2014

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

Olazax Disperzi 15 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder 15 mg olanzapin

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver smeltetablett inneholder 0,69 mg aspartam

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett

Gule, runde, flate smeltetabletter 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 opprettholder effektivt klinisk bedring ved vedlikeholdsbehandling hos pasienter som innledningsvis har vist behandlingsrespons.

Olanzapin er indisert ved behandling av moderat til alvorlig manisk episode. Olanzapin er indisert til forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse som har vist respons på behandling 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 én enkel daglig dose ved monoterapi eller 10 mg daglig ved kombinasjonsterapi (se pkt. 5.1).

Forebygging av tilbakefall 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 tilbakefall med samme dosering. Hvis en ny manisk, blandet eller depressiv episode oppstår, bør behandling med olanzapin fortsette (med dosejustering etter behov), med tilleggssbehandling for behandling av sinnsstemningssymptomer, som klinisk indisert.

Under behandling for schizofreni, manisk episode og forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse kan den daglige dosen deretter justeres basert på individuell klinisk status innenfor området

5-20 mg/dag. En økning av dosen utover den anbefalte startdosen tilrådes kun etter relevant klinisk revurdering og bør generelt ikke skje i intervaller på mindre enn 24 timer.

Olanzapin kan gis uten hensyn til måltider ettersom absorpsjonen ikke påvirkes av matinntak. En gradvis dosereduksjon bør vurderes ved seponering av olanzapin.

Olazax Disperzi smeltetabletter skal plasseres i munnen hvor de raskt vil oppløses i spytt slik at de lett kan svelges. Som et alternativ kan de løses opp i et helt glass vann eller annen passende drikk (appelsinjuice, eplejuice, melk eller kaffe) umiddelbart før de administreres.

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Røykere

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

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

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 forbedringer i pasientenes kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter skal monitoreres nøye i denne perioden.

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

Olanzapin anbefales ikke brukt hos denne pasienter med demensrelaterte psykose og/eller adferdsforstyrrelser p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult.

I placebokontrollerte kliniske studier (6-12 ukers varighet) av eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser var det en dobling i mortalitet hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Denne økte mortaliteten var ikke forbundet med dosen av olanzapin (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller behandlingens varighet. Risikofaktorer som kan predisponere denne pasientgruppen for økt mortalitet er blant annet alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og dehydrering, lungesykdommer (f. eks. pneumoni, med eller uten aspirasjon), eller samtidig bruk av

benzodiazepiner. Det var imidlertid flere dødsfall blant pasienter som fikk behandling med olanzapin enn i placebogruppen, uavhengig av disse risikofaktorer.

I de samme kliniske studier ble det rapportert cerebrovaskulære uønskede hendelser (*cerebrovascular adverse events*, CVAE, f. eks. slag, transitorisk iskemisk anfall) inkludert dødsfall. Det var en tredobbel forekomst i CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % versus 0,4 %). Alle olanzapin - og placebobehandlede pasienter som opplevde en cerebrovaskulær uønsket hendelse hadde pre-eksisterende risikofaktorer. Aldersgruppen > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer for CVAE i forbindelse med Olanzapinbehandling. Effekten av olanzapin ble ikke fastsatt i disse studiene.

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin anbefales ikke i behandling av dopaminassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert som svært vanlige og oftere enn med placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse studiene ble pasientene innledningsvis stabilisert på laveste effektive dose av anti-Parkinson legemidler (dopaminagonist) og forble på samme anti-Parkinson produkter og doser gjennom hele studien. Startdosen av olanzapin var 2,5 mg/dag, titrert til maksimalt 15 mg/dag etter utprøverens skjønn.

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS)

NMS er en potensielt livstruende sykdom forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også mottatt i forbindelse med olanzapin. Kliniske manifestasjoner av NMS er hyperpyreksi, stive muskler, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan være 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, må alle antipsykotika, inkludert OLANZAPIN seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

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

Lipidendringer

Uønskede lipidendringer er sett hos olanzapinbehandlede pasienter i placebokontrollerte studier (se pkt.4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert olanzapin, 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 erfaringer fra kliniske studier lav forekomst av relaterte hendelser. Klinisk erfaring med olanzapin til pasienter med andre samtidige sykdommer er imidlertid begrenset, og det tilrådes forsiktighet ved forskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede sykdommer.

Leverfunksjon

Forbigående asymptomatiske økninger i leveraminotransferaser, alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) har vært en vanlig observasjon, spesielt på tidlig tidspunkt i behandlingen.

Det bør utvises forsiktighet 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 potensielt hepatotoksiske legemidler.

Ved en eventuell hepatitt-diagnose (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) skal behandling med olanzapin seponeres.

Neutropeni

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofil tall uansett årsak, hos pasienter som får legemidler kjent for å forårsake neutropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargssuppresjon forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller cellegift og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom. Neutropeni er vanlig rapportert når olanzapin og valproat administreres samtidig (se pkt. 4.8).

Avslutning av behandling

Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, tremor, angst, kvalme eller brekninger er rapportert i sjeldne tilfeller ($\geq 0,01$ % og $< 0,1$ %) ved plutselig 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 signifikante forskjeller 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 CNS-aktivitet

Ettersom olanzapin har en primær effekt på sentralnervesystemet skal det utvises forsiktighet når den brukes i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Krampeanfall

Olanzapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall eller som er utsatt for faktorer som kan senke krampeterskelen. Krampeanfall er som mindre vanlig rapportert hos pasienter som får behandling med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene ble det rapportert tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier på opp til ett års varighet var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid ved langtidseksponering. Dersom det forekommer tegn og symptomer på tardiv dyskinesi

hos pasienter som bruker olanzapin bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan midlertidig forverres eller endog oppstå etter avsluttet behandling.

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.

Pediatrisk populasjon

Olanzapin er ikke indisert til bruk i behandling av barn og ungdom. Studier på pasienter mellom 13 og 17 år viste forskjellige bivirkninger, inkludert vektøkning, endring i metabolske parametre og økte prolaktinnivåer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Fenylalanin

Olazax Disperzi smeltetabletter 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 kun utført på voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2, kan stoffer som spesifikt induserer eller hemmer dette isoenzymet påvirke farmakokinetikken til olanzapin.

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan induseres av røyking og karbamazepin, som kan føre til redusert konsentrasjon av olanzapin. Det er kun observert mild til moderat økning i olanzapin clearance. Kliniske konsekvenser av dette er trolig begrenset, men klinisk monitorering anbefales og en økning av Olanzapindosen kan overveies om nødvendig (se pkt. 4.2).

Hemming av CYP1A2

Fluvoxamin, en spesifikk CYP1A2-hemmer, er vist å hemme metabolismen av olanzapin signifikant. Gjennomsnittlig økning i olanzapin C_{max} etter fluvoxamininntak 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 med olanzapin bør overveies hos pasienter som bruker fluvoxamin eller andre CYP1A2-hemmere som f. eks. ciprofloxacin. En reduksjon i olanzapin -dosen bør overveies dersom det initieres behandling med en CYP1A2-hemmer.

Redusert 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

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter som drikker alkohol eller som får legemidler som kan forårsake depresjon 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

Det skal utvises forsiktighet hvis olanzapin administreres samtidig med legemidler kjent for å øke QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate eller velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter skal rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide mens de får behandling med olanzapin. Siden erfaring med mennesker er begrenset skal olanzapin kun brukes under graviditet dersom potensielle fordeler rettferdiggjør den potensielle risiko 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 med ammende friske kvinner ble olanzapin skilt ut i brystmelk. Gjennomsnittlig eksponering (mg/kg) for barn ved steady state ble estimert til 1,8 % av morens olanzapin -dose. Pasienter skal rådes til ikke å 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 og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Ettersom olanzapin kan forårsake søvnighet og svimmelhet skal pasienter rådes til å utvise forsiktighet ved bruk av maskiner, inkludert motorkjøretøyer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (observert hos ≥ 1 % av pasienter) rapporterte bivirkningene forbundet med bruk av olanzapin i kliniske studier var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyde prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyceridverdier (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi,

parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (s pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående symptomatiske forhøyninger av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, tretthet, feber, leddsmerter, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapporter og kliniske studier. Bivirkningene vises med synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering. Frekvenskonvensjonen defineres som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Hypersensitivitet ¹¹		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				
Vektøkning ¹	Forhøyede kolesterolnivåer ^{2,3} Forhøyede glukosenivåer ⁴ Forhøyede triglyseridnivåer ^{2,5} Glukosuri Økt appetitt	Utvikling eller forverring av diabetes av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene 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	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lunge-		

		emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse ⁹		
Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørrhet.	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 Alopesi		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				
	Erekttil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			
Undersøkelser				
Forhøyede plasmaprolakt	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰	Forhøyet total bilirubin		

innivåer ⁸	Høy kreatinfosfokinase ¹ ¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰			
-----------------------	--	--	--	--

¹ Det ble observert klinisk signifikant vektøkning i alle baseline Body Mass Index (BMI)- kategorier. Etter kortsiktig behandling (median varighet 47 dager) var en vektøkning på $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), $\geq 15\%$ var vanlig (4,2 %) og $\geq 25\%$ var mindre vanlig (0,8 %). Pasienter som la på seg $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ av baseline kroppsvekt ved langtidsseponering (minst 48 uker) var svært vanlig (henholdsvis $\geq 64,4\%$, 31,7 % og 12,3 %).

² Gjennomsnittlig økning i fastende lipidverdier (total kolesterol, LDL kolesterol og triglycider) var høyere hos pasienter uten bevis på lipid dysregulering ved baseline.

³ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 5,17$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l). Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) til høye ($\geq 6,2$ mmol/l) var svært vanlige.

⁴ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 5,56$ mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Endringer i fastende glukose fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlige.

⁵ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 1,69$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l). Endringer 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 vanlige.

⁶ I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos pasienter som fikk behandling med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Olanzapin-behandlede pasienter hadde lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljerte opplysninger om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelsesforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, tremor, kvalme og brekninger er rapportert ved plutselig 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.

Langtidsseponering (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 9-12 måneder med terapi sakket økningsgraden i gjennomsnittlig blodsukker etter ca. 6 måneder.

Ytterligere informasjon om spesielle pasientpopulasjoner

I kliniske studier på eldre pasienter med demens var behandling med olanzapin forbundet med høyere mortalitet og cerebrovaskulære bivirkninger sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger forbundet med bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormalt ganglag og fall. Pneumoni, økt kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens ble rapportert som vanlig.

I kliniske studier med 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 kan være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat førte til økte verdier ($\geq 10\%$) av tremor, munntørrehet, økt appetitt og vektøkning. Taleforstyrrelser ble også rapportert som vanlige.

Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproex forekom det en økning i kroppsvekt fra baseline på $\geq 7\%$ hos 17,4 % av pasienter som fikk akutt behandling (opptil 6 uker).

Langtidsbehandling (opptil 12 måneder) med olanzapin for forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse var forbundet med en økning på $\geq 7\%$ i baseline kroppsvekt hos 39,9 % av pasienter.

Pediatrisk populasjon

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

Selv om det ikke er utført kliniske studier utformet for å sammenligne ungdom med voksne, er data fra studier på ungdom sammenlignet med data fra studier på voksne pasienter.

Følgende tabell oppsummerer bivirkninger som ble rapportert med større hyppighet hos ungdomspasienter (13-17 år) enn hos voksne pasienter, eller bivirkninger kun identifisert i kortsiktige kliniske studier på ungdomspasienter.

Klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) later til å forekomme med større hyppighet hos ungdomspopulasjonen sammenlignet med voksne med lignende eksponering. Omfanget av vektøkningen og andelen av ungdomspasienter som hadde klinisk signifikant vektøkning var større ved langtids- (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

Bivirkningene vises med synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering. Frekvenskonvensjonen defineres som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer <i>Svært vanlige:</i> Vektøkning ¹³ , forhøyede triglycidverdier ¹⁴ , økt appetitt. <i>Vanlige:</i> Forhøyede kolesterolverdier 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> Forhøyelse av leveraminotransferaser (ALT/AST; se pkt. 4.4).
Undersøkelser

¹³ Etter kortsiktig behandling (median varighet 22 dager) var en vektøkning på $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), $\geq 15\%$ av baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og $\geq 25\%$ var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker), økte kroppsvekten hos 89,4 % med $\geq 7\%$, 55,3 % hadde en økning på $\geq 15\%$ og 29,1 % hadde en økning av baseline kroppsvekt på $\geq 25\%$.

¹⁴ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 1,016$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 1,467$ mmol/l) og endringer i fastende triglycider fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) til høye ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) ble observert som vanlige. Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høye ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlige.

¹⁶ Forhøyelse av prolaktinnivåer i plasma ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasienter.

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 overdosering (forekomst $> 10\%$) inkluderer takykardi, agitasjon/aggresjon, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer, og nedsatt bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinske signifikante følger av overdosering er delirium, konvulsjon, koma, mulig nevroleptisk malignt syndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi ($< 2\%$ av overdosetilfeller) og kardiopulmonal stans. Det er rapportert om dødelig utgang ved akutte overdoser så lave som 450 mg, men det er også rapportert overlevelse etter akutt overdosering med ca. 2 g oral olanzapin.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin. Induksjon av emese anbefales ikke.

Standardprosedyrer for behandling av overdose kan være indisert (dvs. ventrikkelskylling, administrasjon av aktivt kull). Samtidig administrasjon av aktivt kull har vist seg å redusere den orale biotilgjengelighet av OLANZAPIN med mellom 50 og 60 %.

Symptomatisk behandling og monitorering av vitale funksjoner skal startes uavhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt og opprettholdelse av åpne luftveier.

Bruk ikke epinefrin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler ved beta-agonist aktivitet da beta-stimulering kan forverre hypotensjon.

Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og monitorering skal fortsette til pasienten kommer seg igjen.

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 på tvers av 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 muskarinreseptorer M₁-M₅; α_1 adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer.

Dyreatferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT, dopamin- og kolinerg-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen.

Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂ reseptorer *in vitro* og større 5HT₂-aktivitet enn D₂-aktivitet *in vivo*.

Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner mens den kun hadde liten effekt på de striatale (A9) banene involvert i motorisk funksjon.

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 "angstdrepende" test.

I en peroral enkeltdose (10 mg) positron emisjons tomografi (PET) studie med friske frivillige, 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 lavere striatal D₂ bindingsgrad enn visse andre pasienter som responderte på antipsykotika og risperidon, mens den var sammenlignbar med pasienter som responderte på klozapin.

Klinisk effekt

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

I en multinasjonal, dobbeltblind komparativ studie av schizofreni, schizoaffektive og relaterte sykdommer med over 1481 pasienter med varierende grad av assosierte depressive symptomer (baseline gjennomsnitt på 16,6 på Montgomery-Åsberg graderingsskala for depresjon -MADRS), viste en prospektiv sekundær analyse av endringer i skår fra baseline til endepunkt en statistisk signifikant forbedring av sykdommen ($p = 0,001$) i favør av olanzapin (- 6,0) vs. haloperidol (- 3,1). Hos pasienter med maniske eller blandede episoder av bipolar lidelse viste olanzapin en overlegen effekt i forhold til placebo og valproat seminatrium (divalproex) med hensyn til en reduksjon i maniske symptomer over 3 uker. Olanzapin viste også sammenlignbar effekt med haloperidol hva angår andelen av pasienter med symptomatisk remisjon fra mani og depresjon etter 6 og 12 uker.

I en kombinasjonsstudie på pasienter behandlet med litium eller valproat i minimum 2 uker, resulterte tillegg av olanzapin 10 mg (kombinert med litium eller valproat) i en større reduksjon av manisymptomer 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, viste olanzapin statistisk signifikant overlegenhet overfor placebo for det primære endepunkt for bipolart tilbakefall. Olanzapin viste også statistisk signifikant fordel fremfor placebo når det gjaldt forebygging av tilbakefall til mani eller depresjon.

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

I en 18-måneders kombinasjonsbehandlingsstudie pasienter med maniske eller blandingsepisoder som var stabilisert på olanzapin pluss en stemningsstabilisator (litium eller valproat), var langsiktig behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller valproat ikke statistisk signifikant overlegen til litium eller valproat alene når det gjaldt utsettelse av bipolart tilbakefall, definert i overensstemmelse med syndromkriterier (diagnostiske).

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, triglyserider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større blant ungdommer enn hos voksne. Det foreligger ikke kontrollerte data vedrørende opprettholdelse av effekt eller langtidssikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8). Informasjon om langtidssikkerhet er primært begrenset til åpne, ikke-kontrollerte data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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-hjernebarrieren. 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 administrert til friske forsøkspersoner varierte avhengig av alder og kjønn.

Hos friske eldre (65 år og over) vs. yngre forsøkspersoner var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid forlenget (51,8 vs. 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 vs. 18,2 l/t). Farmakokinetisk variasjon observert hos eldre ligger innenfor området observert hos yngre pasienter. Av 44 pasienter med schizofreni > 65 år var dosering mellom 5 og 20 mg per dag ikke forbundet med noen klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Hos kvinnelige versus mannlige forsøkspersoner var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid noe forlenget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance redusert (18,9 versus 27,3 l/t). Olanzapin (5-20 mg) viste imidlertid en sammenlignbar sikkerhetsprofil hos kvinnelige (n = 467) som hos mannlige (n = 869) pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 10 ml/min) versus friske personer var det ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/t). En masse-balanse studie viste at ca. 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-røykende versus røykende forsøkspersoner (menn og kvinner) var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid forlenget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance redusert (18,6 versus 27,7 l/t).

Plasma clearance av olanzapin er lavere hos eldre enn hos yngre personer, hos kvinner versus menn og hos ikke-røykere versus røykere. Betydningen av alder, kjønn og røyking på clearance og halveringstid av olanzapin er imidlertid liten sammenlignet med den generelle variasjonen mellom individer.

I en studie med kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner var det ingen forskjeller i farmakokinetiske parametre mellom de tre populasjonene.

Pediatrik populasjon

Ungdom (13 - 17 år):

Farmakokinetikken til olanzapin er lignende mellom ungdom og voksne. I kliniske studier var gjennomsnittlig eksponering av olanzapin ca. 27 % høyere hos ungdom. Demografiske forskjeller mellom ungdom og voksne er blant annet lavere gjennomsnittlig kroppsvekt, og færre av ungdommene var røykere. Det er mulig at slike faktorer bidrar til høyere gjennomsnittlig eksponering hos ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på oral toksisitet 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 inkluderte sedasjon, ataksi, tremor, økt hjerterefrekvens, anstrengt respirasjon, miose og anoreksi. Hos aper førte perorale enkeltdoser på opp til 100 mg/kg til utmattelse og høyere doser medførte halvt bevisstløs tilstand.

Gjentatt-dose toksisitet

I studier med opp til 3 måneders varighet på mus og på opp til 1 år på rotter og hunder, var de dominerende effekter CNS-depresjon, antikolinerge effekter, og perifere hematologiske forstyrrelser. Det ble utviklet toleranse overfor CNS-depresjon. Vekstparametre var lavere ved høye doser. Reversible virkninger i overensstemmelse med forhøyet prolaktin hos rotter omfattet redusert vekt av ovarier og uterus og morfologiske endringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet:

Påvirkning av 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 funnet tegn på benmargstoksitet.

Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos noen hunder som fikk 8 eller 10 mg/kg/dag (total OLANZAPIN eksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduktiv toksisitet:

Olanzapin hadde ingen teratogen effekt. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Brunstperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose) og reproduksjonsparametre 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.

Mutagenitet

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

Karsinogenitet

På grunnlag av resultater fra studier på mus og rotter ble det konkludert at olanzapin ikke er karsinogen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose
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 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/592/004
EU/1/09/592/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 10.12.2009
Siste fornyelse: 06.08.2014

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

Olazax Disperzi 20 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder 20 mg olanzapin

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver smeltetablett inneholder 0,92 mg aspartam

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett

Gule, runde, flate smeltetabletter 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 opprettholder effektivt klinisk bedring ved vedlikeholdsbehandling hos pasienter som innledningsvis har vist behandlingsrespons.

Olanzapin er indisert ved behandling av moderat til alvorlig manisk episode. Olanzapin er indisert til forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse som har vist respons på behandling 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 én enkel daglig dose ved monoterapi eller 10 mg daglig ved kombinasjonsterapi (se pkt. 5.1).

Forebygging av tilbakefall 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 tilbakefall med samme dosering. Hvis en ny manisk, blandet eller depressiv episode oppstår, bør behandling med olanzapin fortsette (med dosejustering etter behov), med tilleggssbehandling for behandling av sinnsstemningssymptomer, som klinisk indisert.

Under behandling for schizofreni, manisk episode og forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse kan den daglige dosen deretter justeres basert på individuell klinisk status innenfor området

5-20 mg/dag. En økning av dosen utover den anbefalte startdosen tilrådes kun etter relevant klinisk revurdering og bør generelt ikke skje i intervaller på mindre enn 24 timer.

Olanzapin kan gis uten hensyn til måltider ettersom absorpsjonen ikke påvirkes av matinntak. En gradvis dosereduksjon bør vurderes ved seponering av olanzapin.

Olazax Disperzi smeltetabletter skal plasseres i munnen hvor de raskt vil oppløses i spytt slik at de lett kan svelges. Som et alternativ kan de løses opp i et helt glass vann eller annen passende drikk (appelsinjuice, eplejuice, melk eller kaffe) umiddelbart før de administreres.

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Røykere

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

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

(Se pkt. 4.5 og 5.2.)

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 forbedringer i pasientenes kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter skal monitoreres nøye i denne perioden.

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

Olanzapin er ikke godkjent for behandling av demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser og anbefales ikke brukt hosi denne spesielle pasientgruppen med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser p.g.a. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult.

I placebokontrollerte kliniske studier (6-12 ukers varighet) av eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser var det en dobling i mortalitet hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Denne økte mortaliteten var ikke forbundet med dosen av olanzapin (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller behandlingens varighet. Risikofaktorer som kan predisponere denne pasientgruppen for økt mortalitet er blant annet alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og

dehydrering, lungesykdommer (f. eks. pneumoni, med eller uten aspirasjon), eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Det var imidlertid flere dødsfall blant pasienter som fikk behandling med olanzapin enn i placebogruppen, uavhengig av disse risikofaktorer.

I de samme kliniske studier ble det rapportert cerebrovaskulære uønskede hendelser (*cerebrovascular adverse events*, CVAE, f. eks. slag, transitorisk iskemisk anfall) inkludert dødsfall. Det var en tredobbel forekomst i CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % versus 0,4 %). Alle olanzapin- og placebobehandlede pasienter som opplevde en cerebrovaskulær uønsket hendelse hadde pre-eksisterende risikofaktorer. Aldersgruppen > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer for CVAE i forbindelse med Olanzapinbehandling. Effekten av olanzapin ble ikke fastsatt i disse studiene.

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin anbefales ikke i behandling av dopaminassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert som svært vanlige og oftere enn med placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse studiene ble pasientene innledningsvis stabilisert på laveste effektive dose av anti-Parkinson legemidler (dopaminagonist) og forble på samme anti-Parkinson produkter og doser gjennom hele studien. Startdosen av olanzapin var 2,5 mg/dag, titrert til maksimalt 15 mg/dag etter utprøverens skjønn.

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS)

NMS er en potensielt livstruende sykdom forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også mottatt i forbindelse med olanzapin. Kliniske manifestasjoner av NMS er hyperpyreksi, stive muskler, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan være 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, må alle antipsykotika, inkludert OLANZAPIN seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

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

Lipidendringer

Uønskede lipidendringer er sett hos olanzapinbehandlede pasienter i placebokontrollerte studier (se pkt.4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert olanzapin, 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 erfaringer fra kliniske studier lav forekomst av relaterte hendelser. Klinisk erfaring med olanzapin til pasienter med andre samtidige sykdommer er imidlertid begrenset, og det tilrådes forsiktighet ved forskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede sykdommer.

Leverfunksjon

Forbigående asymptomatiske økninger i leveraminotransferaser, alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) har vært en vanlig observasjon, spesielt på tidlig tidspunkt i behandlingen. Det bør utvises forsiktighet 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 potensielt hepatotoksiske legemidler. Ved en eventuell hepatitt-diagnose (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) skal behandling med olanzapin seponeres.

Neutropeni

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofil tall uansett årsak, hos pasienter som får legemidler kjent for å forårsake neutropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargssuppresjon forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller cellegift og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom.

Neutropeni er vanlig rapportert når olanzapin og valproat administreres samtidig (se pkt. 4.8).

Avslutning av behandling

Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, tremor, angst, kvalme eller brekninger er rapportert i sjeldne tilfeller ($\geq 0,01$ % og $< 0,1$ %) ved plutselig 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 signifikante forskjeller 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 CNS-aktivitet

Ettersom olanzapin har en primær effekt på sentralnervesystemet skal det utvises forsiktighet når den brukes i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Krampeanfall

Olanzapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall eller som er utsatt for faktorer som kan senke krampeterskelen. Krampeanfall er som mindre vanlig rapportert hos pasienter som får behandling med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene ble det rapportert tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier på opp til ett års varighet var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid ved langtidsseponering. Dersom det forekommer tegn og symptomer på tardiv dyskinesi hos pasienter som bruker olanzapin bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan midlertidig forverres eller endog oppstå etter avsluttet behandling.

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.

Pediatrisk populasjon

Olanzapin er ikke indisert til bruk i behandling av barn og ungdom. Studier på pasienter mellom 13 og 17 år viste forskjellige bivirkninger, inkludert vektøkning, endring i metabolske parametre og økte prolaktinnivåer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Fenylalanin

Olazax Disperzi smeltetabletter 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 kun utført på voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2, kan stoffer som spesifikt induserer eller hemmer dette isoenzymet påvirke farmakokinetikken til olanzapin.

Induksjon av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan induseres av røyking og karbamazepin, som kan føre til redusert konsentrasjon av olanzapin. Det er kun observert mild til moderat økning i olanzapin clearance. Kliniske konsekvenser av dette er trolig begrenset, men klinisk monitorering anbefales og en økning av Olanzapindosen kan overveies om nødvendig (se pkt. 4.2).

Hemming av CYP1A2

Fluvoxamin, en spesifikk CYP1A2-hemmer, er vist å hemme metabolismen av olanzapin signifikant. Gjennomsnittlig økning i olanzapin C_{max} etter fluvoxamininntak 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 med olanzapin bør overveies hos pasienter som bruker fluvoxamin eller andre CYP1A2-hemmere som f. eks. ciprofloxacin. En reduksjon i olanzapin -dosen bør overveies dersom det initieres behandling med en CYP1A2-hemmer.

Redusert 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

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter som drikker alkohol eller som får legemidler som kan forårsake depresjon 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

Det skal utvises forsiktighet hvis olanzapin administreres samtidig med legemidler kjent for å øke QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate eller velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter skal rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide mens de får behandling med olanzapin. Siden erfaring med mennesker er begrenset skal olanzapin kun brukes under graviditet dersom potensielle fordeler rettferdiggjør den potensielle risiko 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 med ammende friske kvinner ble olanzapin skilt ut i brystmelk. Gjennomsnittlig eksponering (mg/kg) for barn ved steady state ble estimert til 1,8 % av morens olanzapin -dose.

Pasienter skal rådes til ikke å 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 og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Ettersom olanzapin kan forårsake søvnighet og svimmelhet skal pasienter rådes til å utvise forsiktighet ved bruk av maskiner, inkludert motorkjøretøyer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (observert hos ≥ 1 % av pasienter) rapporterte bivirkningene forbundet med bruk av olanzapin i kliniske studier var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyde prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglycridverdier (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi,

parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (s pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående symptomatiske forhøyninger av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, tretthet, feber, leddsmerte, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapporter og kliniske studier. Bivirkningene vises med synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering. Frekvenskonvensjonen defineres 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 $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Hypersensitivitet ¹¹		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				
Vektøkning ¹	Forhøyede kolesterolnivåer ^{2,3} Forhøyede glukosenivåer ⁴ Forhøyede triglyseridnivåer ^{2,5} Glukosuri Økt appetitt	Utvikling eller forverring av diabetes av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesi ⁶	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene 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	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7, 12}	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT _c -forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon ¹⁰		Tromboembolisme (inkludert lungeemboli og dyp		

		venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse ⁹		
Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørhet.	Abdominal distensjon ⁹ 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 Alopesi		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				
	Erekttil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ brystforstørrelse hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni Utmattethet Ødem Feber ¹⁰			
Undersøkelser				
Forhøyede plasmaprolaktin	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰	Forhøyet total bilirubin		

nivåer ⁸	Høy kreatinfosfokinase ¹ ¹ Høy Gamma glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰			
---------------------	--	--	--	--

¹ Det ble observert klinisk signifikant vektøkning i alle baseline Body Mass Index (BMI)- kategorier. Etter kortsiktig behandling (median varighet 47 dager) var en vektøkning på $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), $\geq 15\%$ var vanlig (4,2 %) og $\geq 25\%$ var mindre vanlig (0,8 %). Pasienter som lå på seg $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 25\%$ av baseline kroppsvekt ved langtidseksponering (minst 48 uker) var svært vanlig (henholdsvis $\geq 64,4\%$, $31,7\%$ og $12,3\%$).

² Gjennomsnittlig økning i fastende lipidverdier (total kolesterol, LDL kolesterol og triglycider) var høyere hos pasienter uten bevis på lipid dysregulering ved baseline.

³ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 5,17$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 6,2$ mmol/l). Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) til høye ($\geq 6,2$ mmol/l) var svært vanlige.

⁴ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 5,56$ mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Endringer i fastende glukose fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlige.

⁵ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 1,69$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 2,26$ mmol/l). Endringer 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 vanlige.

⁶ I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos pasienter som fikk behandling med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Olanzapin-behandlede pasienter hadde lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljerte opplysninger om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelsesforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

⁷ Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, tremor, kvalme og brekninger er rapportert ved plutselig 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 signifikante endringer i vektøkning, glukose, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycider økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte 9-12 måneder med terapi sakket økningsgraden i gjennomsnittlig blodsukker etter ca. 6 måneder.

Ytterligere informasjon om spesielle pasientpopulasjoner

I kliniske studier på eldre pasienter med demens var behandling med olanzapin forbundet med høyere mortalitet og cerebrovaskulære bivirkninger sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger forbundet med bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormalt ganglag og fall. Pneumoni, økt kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens ble rapportert som vanlig.

I kliniske studier med 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 kan være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat førte til økte verdier ($\geq 10\%$) av tremor, munntørrehet, økt appetitt og vektøkning. Taleforstyrrelser ble også rapportert som vanlige.

Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproex forekom det en økning i kroppsvekt fra baseline på $\geq 7\%$ hos 17,4 % av pasienter som fikk akutt behandling (opptil 6 uker).

Langtidsbehandling (opptil 12 måneder) med olanzapin for forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse var forbundet med en økning på $\geq 7\%$ i baseline kroppsvekt hos 39,9 % av pasienter.

Pediatrisk populasjon

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

Selv om det ikke er utført kliniske studier utformet for å sammenligne ungdom med voksne, er data fra studier på ungdom sammenlignet med data fra studier på voksne pasienter.

Følgende tabell oppsummerer bivirkninger som ble rapportert med større hyppighet hos ungdomspasienter (13-17 år) enn hos voksne pasienter, eller bivirkninger kun identifisert i kortsiktige kliniske studier på ungdomspasienter.

Klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$) later til å forekomme med større hyppighet hos ungdomspopulasjonen sammenlignet med voksne med lignende eksponering. Omfanget av vektøkningen og andelen av ungdomspasienter som hadde klinisk signifikant vektøkning var større ved langtids- (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

Bivirkningene vises med synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering. Frekvenskonvensjonen defineres som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer <i>Svært vanlige:</i> Vektøkning ¹³ , forhøyede triglyceridverdier ¹⁴ , økt appetitt. <i>Vanlige:</i> Forhøyede kolesterolverdier 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> Forhøyelse av leveraminotransferaser (ALT/AST; se pkt. 4.4).
Undersøkelser <i>Svært vanlige:</i> Nedsatt total bilirubin, forhøyd GGT, økte prolaktinnivåer i plasma ¹⁶

¹³ Etter kortsiktig behandling (median varighet 22 dager) var en vektøkning på $\geq 7\%$ av baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), $\geq 15\%$ av baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og $\geq 25\%$ var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker), økte kroppsvekten hos 89,4 % med $\geq 7\%$, 55,3 % hadde en økning på $\geq 15\%$ og 29,1 % hadde en økning av baseline kroppsvekt på $\geq 25\%$.

¹⁴ Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($< 1,016$ mmol/l) som økte til høye verdier ($\geq 1,467$ mmol/l) og endringer i fastende triglycerider fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) til høye ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra normale ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høye verdier ($\geq 5,17$ mmol/l) ble observert som vanlige. Endringer i totale fastende kolesterolnivåer fra grensetilfeller ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høye ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlige.

¹⁶ Forhøyelse av prolaktinnivåer i plasma ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasienter.

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 overdosering (forekomst $> 10\%$) inkluderer takykardi, agitasjon/aggresjon, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer, og nedsatt bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinsk signifikante følger av overdosering er delirium, konvulsjon, koma, mulig nevroleptisk malignt syndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi ($< 2\%$ av overdosetilfeller) og kardiopulmonal stans. Det er rapportert om dødelig utgang ved akutte overdoser så lave som 450 mg, men det er også rapportert overlevelse etter akutt overdosering med ca. 2 g oral olanzapin.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin. Induksjon av emese anbefales ikke. Standard Prosedyrer for behandling av overdose kan være indisert (dvs. ventrikkelskylling, administrasjon av aktivt kull). Samtidig administrasjon av aktivt kull har vist seg å redusere den orale biotilgjengelighet av OLANZAPIN med mellom 50 og 60 %.

Symptomatisk behandling og monitorering av vitale funksjoner skal startes uavhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt og opprettholdelse av åpne luftveier.

Bruk ikke epinefrin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler ved beta-agonist aktivitet da beta-stimulering kan forverre hypotensjon.

Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og monitorering skal fortsette til pasienten kommer seg igjen.

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 på tvers av 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 muskarinreseptorer M₁-M₅; α_1 adrenerge reseptorer og histamin H₁ reseptorer.

Dyreatferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT, dopamin- og kolinerg-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen.

Olanzapin viste større affinitet til serotonin 5HT₂ enn til dopamin D₂ reseptorer *in vitro* og større 5HT₂-aktivitet enn D₂-aktivitet *in vivo*.

Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner mens den kun hadde liten effekt på de striatale (A9) banene involvert i motorisk funksjon.

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 "angstdrepende" test.

I en peroral enkeltdose (10 mg) positron emisjons tomografi (PET) studie med friske frivillige, 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 lavere striatal D₂ bindingsgrad enn visse andre pasienter som responderte på antipsykotika og risperidon, mens den var sammenlignbar med pasienter som responderte på klozapin.

Klinisk effekt

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

I en multinasjonal, dobbeltblind komparativ studie av schizofreni, schizoaffektive og relaterte sykdommer med over 1481 pasienter med varierende grad av assosierte depressive symptomer (baseline gjennomsnitt på 16,6 på Montgomery-Åsberg graderingsskala for depresjon -MADRS), viste en prospektiv sekundær analyse av endringer i skår fra baseline til endepunkt en statistisk signifikant forbedring av sykdommen ($p = 0,001$) i favør av olanzapin (- 6,0) vs. haloperidol (- 3,1). Hos pasienter med maniske eller blandede episoder av bipolar lidelse viste olanzapin en overlegen effekt i forhold til placebo og valproat seminatrium (divalproex) med hensyn til en reduksjon i maniske symptomer over 3 uker. Olanzapin viste også sammenlignbar effekt med haloperidol hva angår andelen av pasienter med symptomatisk remisjon fra mani og depresjon etter 6 og 12 uker.

I en kombinasjonsstudie på pasienter behandlet med litium eller valproat i minimum 2 uker, resulterte tillegg av olanzapin 10 mg (kombinert med litium eller valproat) i en større reduksjon av manisymptomer 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, viste olanzapin statistisk signifikant overlegenhet overfor placebo for det primære endepunkt for bipolart tilbakefall. Olanzapin viste også

statistisk signifikant fordel fremfor placebo når det gjaldt forebygging av tilbakefall til mani eller depresjon.

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

I en 18-måneders kombinasjonsbehandlingsstudie pasienter med maniske eller blandingsepisoder som var stabilisert på olanzapin pluss en stemningsstabilisator (litium eller valproat), var langsiktig behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller valproat ikke statistisk signifikant overlegen til litium eller valproat alene når det gjaldt utsettelse av bipolart tilbakefall, definert i overensstemmelse med syndromkriterier (diagnostiske).

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, triglyserider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større blant ungdommer enn hos voksne. Det foreligger ikke kontrollerte data vedrørende opprettholdelse av effekt eller langtidssikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8). Informasjon om langtidssikkerhet er primært begrenset til åpne, ikke-kontrollerte data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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-hjernebarrieren. 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 administrert til friske forsøkspersoner varierte avhengig av alder og kjønn.

Hos friske eldre (65 år og over) vs. yngre forsøkspersoner var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid forlenget (51,8 vs. 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 vs. 18,2 l/t). Farmakokinetisk variasjon observert hos eldre ligger innenfor området observert hos yngre pasienter. Av 44 pasienter med schizofreni > 65 år var dosering mellom 5 og 20 mg per dag ikke forbundet med noen klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Hos kvinnelige versus mannlige forsøkspersoner var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid noe forlenget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance redusert (18,9 versus 27,3 l/t). Olanzapin (5-20 mg) viste imidlertid en sammenlignbar sikkerhetsprofil hos kvinnelige ($n = 467$) som hos mannlige ($n = 869$) pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 10 ml/min) versus friske personer var det ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/t). En masse-balanse studie viste at ca. 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-røykende versus røykende forsøkspersoner (menn og kvinner) var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid forlenget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance redusert (18,6 versus 27,7 l/t).

Plasma clearance av olanzapin er lavere hos eldre enn hos yngre personer, hos kvinner versus menn og hos ikke-røykere versus røykere. Betydningen av alder, kjønn og røyking på clearance og halveringstid av olanzapin er imidlertid liten sammenlignet med den generelle variasjonen mellom individer.

I en studie med kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner var det ingen forskjeller i farmakokinetiske parametre mellom de tre populasjonene.

Pediatrisk populasjon

Ungdom (13 - 17 år):

Farmakokinetikken til olanzapin er lignende mellom ungdom og voksne. I kliniske studier var gjennomsnittlig eksponering av olanzapin ca. 27 % høyere hos ungdom. Demografiske forskjeller mellom ungdom og voksne er blant annet lavere gjennomsnittlig kroppsvekt, og færre av ungdommene var røykere. Det er mulig at slike faktorer bidrar til høyere gjennomsnittlig eksponering hos ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på oral toksisitet 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 inkluderte sedasjon, ataksi, tremor, økt hjerterefrekvens, anstrengt respirasjon, miose og anoreksi. Hos aper førte perorale enkeltdoser på opp til 100 mg/kg til utmattelse og høyere doser medførte halvt bevisstløs tilstand.

Gjentatt-dose toksisitet

I studier med opp til 3 måneders varighet på mus og på opp til 1 år på rotter og hunder, var de dominerende effekter CNS-depresjon, antikolinerge effekter, og perifere hematologiske forstyrrelser. Det ble utviklet toleranse overfor CNS-depresjon. Vekstparametre var lavere ved høye doser. Reversible virkninger i overensstemmelse med forhøyet prolaktin hos rotter omfattet redusert vekt av ovarier og uterus og morfologiske endringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet

Påvirkning av 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 funnet tegn på benmargstoksitet.

Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos noen hunder som fikk 8 eller 10 mg/kg/dag (total OLANZAPIN eksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduktiv toksisitet:

Olanzapin hadde ingen teratogen effekt. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Brunstperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose) og reproduksjonsparametre 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.

Mutagenitet

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

Karsinogenitet

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose
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 tabletter per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/592/005
EU/1/09/592/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 10.12.2009
Siste fornyelse: 06.08.2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (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)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

Olazax Disperzi 5 mg smeltetabletter
Olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 5 mg olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablett

28 smeltetabletter
56 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI

Tabletten skal løses opp i munnen eller i en drikk.
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 Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/592/001
EU/1/09/592/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Olazax Disperzi 5 mg smeltetabletter

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 STRIPPÅ**Aluminium blisterpakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olazax Disperzi 5 mg smeltetabletter

Olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE**

KARTONG, TABLETTER I BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olazax Disperzi 10 mg smeltetabletter

Olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 10 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablett

28 smeltetabletter

56 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI

Tabletten skal løses opp i munnen eller i en drikk.

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 Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/592/003
EU/1/09/592/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Olazax Disperzi 10 mg smeltetabletter

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**

Olazax Disperzi 10 mg smeltetabletter

Olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

Olazax Disperzi 15 mg smeltetabletter
Olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 15 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablett

28 smeltetabletter
56 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI

Tabletten skal løses opp i munnen eller i en drikk.
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 Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/592/004
EU/1/09/592/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Olazax Disperzi 15 mg smeltetabletter

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**Aluminium blisterpakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Olazax Disperzi 15 mg smeltetabletter

Olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

Olazax Disperzi 20 mg smeltetabletter

Olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder 20 mg olanzapin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablett

28 smeltetabletter

56 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI

Tabletten skal løses opp i munnen eller i en drikk.

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 Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/592/005
EU/1/09/592/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Olazax Disperzi 20 mg smeltetabletter

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**

Olazax Disperzi 20 mg smeltetabletter

Olanzapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Olazax Disperzi 5 mg smeltetabletter
Olazax Disperzi 10 mg smeltetabletter
Olazax Disperzi 15 mg smeltetabletter
Olazax Disperzi 20 mg smeltetabletter

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

1. Hva Olazax Disperzi er og hva det brukes mot

- Olazax Disperzi 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, ualminnelig mistenksomhet og tilbaketrukkethet. Personer med denne sykdommen kan også føle seg deprimerte, engstelige eller ansente.
- Moderate til alvorlige maniske episoder som er tilstander med symptomer som opphisselse og oppstemthet.

Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi

Bruk ikke Olazax Disperzi

- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor olanzapin eller noen 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 må du kontakte lege.
- Hvis du tidligere har fått vite at du har øyesykdommer som visse typer glaukom (forhøyet trykk i øyet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk deg med lege eller apotek før du bruker Olazax Disperzi

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

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

- Slag eller 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 regelmessig kontrolleres av legen din hvis du er over 65 år.

Barn og ungdom

Olazax Disperzi er ikke beregnet til pasienter under 18 år.

Andre legemidler og Olazax Disperzi

Du må kun bruke andre legemidler mens du tar Olazax Disperzi hvis legen din sier at det er i orden. Du kan komme til å føle deg søvnig du tar Olazax Disperzi sammen med legemidler mot depresjon eller legemidler som brukes til behandling av angst eller søvnløshet (beroligende midler).

Snakk med leg 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 Olazax Disperzi-dose.

Inntak av Olazax Disperzi sammen med alkohol

Ikke drikk noen form for alkohol under behandling med Olazax Disperzi ettersom det sammen med alkohol kan gjøre deg døsig.

Graviditet og amming

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

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt Olazax Disperzi 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 risiko for at kan komme til å føle deg døsig når du bruker Olazax Disperzi. Hvis det skjer må du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner. Informer legen din om dette.

Olazax Disperzi inneholder en fenylalaninkilde.

Pasienter som ikke tåler fenylalanin bør merke seg at Olazax Disperzi inneholder aspartam, som omdannes til fenylalanin. Det kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

3. Hvordan du bruker Olazax Disperzi

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 Olazax Disperzi smeltetabletter du skal ta og hvor lenge du skal fortsette å ta dem. Den daglige dosen av Olazax Disperzi er mellom 5 mg and 20 mg. Rådfør deg med legen hvis symptomene kommer tilbake, men ikke slutt å ta Olazax Disperzi med mindre du får beskjed av legen om det.

Du skal ta Olazax Disperzi smeltetabletter en gang om dagen på legens anvisning. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Det spiller ingen rolle om du tar dem med eller uten mat. Olazax Disperzi smeltetabletter er til peroral bruk.

Putt tablettene i munnen. Den vil løses opp direkte i munnen slik at den lett kan svelges.

Du kan også plassere tablettene i et fullt glass eller en full kopp med vann, appelsinjuice, eplejuice, melk eller kafee or røre om. Drikk det med en gang.

Dersom du tar for mye av Olazax Disperzi

Pasienter som har tatt mer Olazax Disperzi enn de skulle har opplevd følgende symptomer: raske hjerteslag, opprørthet/aggresjon, problemer med å snakke, uvanlige bevegelser (spesielt i ansikt eller tunge) og nedsatt bevissthetsnivå. Andre symptomer kan være: akutt forvirring, krampeanfall (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, raskere pust, svetting, stive muskler og døsighet eller søvnighet, sakte pust, aspirasjon, høyt blodtrykk eller lavt blodtrykk, unormal hjerterytme. Kontakt legen din eller sykehus med en gang dersom du får noen av symptomene ovenfor. Vis legen pakningen med tabletter.

Dersom du har glemt å ta Olazax Disperzi

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

Dersom du avbryter behandlingen med Olazax Disperzi

Du må ikke slutte å ta tablettene bare fordi du føler deg bedre. Det er viktig at du fortsetter å ta Olazax Disperzi så lenge legen din sier at du skal.

Hvis du plutselig avbryter behandlingen med Olazax Disperzi, kan det oppstå symptomer som svetting, søvnløshet, skjelving, angst eller kvalme og brekninger. Legen din kan foreslå en gradvis nedtrapping av dosen før du slutter med behandlingen.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Kontakt lege umiddelbart dersom du får:

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

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

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

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) omfatter overfølsomhet (f.eks hevelse i munn og hals, kløe og utslett), diabetes eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma, kramper, vanligvis i tilfeller med tidligere krampeanfall (epilepsi), muskelstivhet eller rykninger (inkludert øyebevegelser), restless legs, problemer med å snakke, stamming, langsom hjerterytme, følsomhet for sollys, neseblødning, oppblåst mage, sikling; hukommelsestap eller glemsomhet, urinlekkasje, vannlatingsproblemer, hårtapfravær 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, leversykdom som viser seg som gulfarging av huden og det hvite deler av øyet muskelsykdom i form av uforklarlig verk og smerte og forlenget og/eller smertefull ereksjon.

Enkelte pasienter har opplevd 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 pasienter med demens være utsatt for slag, lungebetennelse, urininkontinens, fall, ekstrem tretthet, synshallusinasjoner, økt kroppstemperatur, rødhet i huden og problemer med å gå. Det er rapportert enkelte dødsfall i denne spesielle pasientgruppen. Hos pasienter med Parkinsons sykdom kan Olazax Disperzi forverre symptomene.

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 Olazax Disperzi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på eske og blisterpakning etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Olazax Disperzi

- Virkestoffet er olanzapin
- Hver Olazax Disperzi smeltetablett inneholder 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg olanzapin
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E 421), mikrokrySTALLinsk cellulose, aspartam (E 951), krysspovidon, magnesiumstearat

Hvordan Olazax Disperzi ser ut og innholdet i pakningen

Olazax Disperzi 5 mg leveres som: Gule, runde, flate smeltetabletter med skråkant og merket med 'B' på den ene siden.

Olazax Disperzi 10 mg leveres som: Gule, runde, flate smeltetabletter med skråkant og merket med 'OL' på den ene siden og merket med 'D' på den andre siden.

Olazax Disperzi 15 mg leveres som: Gule, runde, flate smeltetabletter med skråkant og merket med 'OL' på den ene siden og merket med 'E' på den andre siden

Olazax Disperzi 20 mg leveres som: Gule, runde, flate smeltetabletter med skråkant og merket med 'OL' på den ene siden og merket med 'F' på den andre siden

Olazax Disperzi 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg er tilgjengelige i aluminiumsfolie blisterpakninger på 28, 56 smeltetabletter

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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>

VEDLEGG IV

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

Vitenskapelige konklusjoner

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

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

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

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).