

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olanzapine Accord 2,5 mg filmdrasjerte tabletter
Olanzapine Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter
Olanzapine Accord 7,5 mg filmdrasjerte tabletter
Olanzapine Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter
Olanzapine Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter
Olanzapine Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

For 2,5 mg:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg olanzapin.
Hjelpestoff med kjent effekt: Laktose 58,61 mg

For 5 mg:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 5 mg olanzapin.
Hjelpestoff med kjent effekt: Laktose 56,24 mg

For 7,5 mg:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 7,5 mg olanzapin.
Hjelpestoff med kjent effekt: Laktose 84,36 mg

For 10 mg:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10mg olanzapin.
Hjelpestoff med kjent effekt: Laktose 112,48 mg

For 15 mg:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 15 mg olanzapin.
Hjelpestoff med kjent effekt: Laktose 168,72 mg

For 20 mg:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg olanzapin.
Hjelpestoff med kjent effekt: Laktose 224,96 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

For 2,5 mg:

Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter på 5,6 mm, glatt på begge sider.

For 5 mg:

Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter på 6,4 mm, gravert med 'O1' på én side og glatt på den andre siden.

For 7,5 mg:

Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter på 7,2 mm, gravert med 'O2' på én side og glatt på den andre siden.

For 10 mg:

Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter på 8,0 mm, gravert med 'O3' på én side og glatt på den andre siden.

For 15 mg:

Lyseblå, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter på 8,8 mm, glatt på begge sider.

For 20 mg:

Lyserosa, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter på 9,6 mm, glatt på begge sider.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

- Olanzapine Accord er indisert for behandling av schizofreni.
- Olanzapine Accord opprettholder effektivt klinisk bedring ved kontinuerlig behandling hos pasienter som innledningsvis har vist behandlingsrespons.
- Olanzapine Accord er indisert for behandling av moderat til alvorlig manisk episode.
- Olanzapine Accord indisert for forebygging av tilbakefall hos pasienter med bipolar lidelse, som har respondert på behandling med Olanzapine Accord i manisk fase (se pkt. 5.1).

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

Schizofreni: Den anbefalte startdosen av Olanzapine Accord er 10 mg/dag.

Manisk episode: Startdosen er 15 mg som en enkelt daglig dose i monoterapi eller 10 mg daglig i kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

Forhindre tilbakefall ved bipolar lidelse: Den anbefalte startdosen er 10 mg/dag. For pasienter som har fått Olanzapine Accord for behandling av manisk episode, fortsettes forebygging av tilbakefall med samme dose. Hvis en ny manisk, blandet eller depressiv episode oppstår, bør behandlingen med Olanzapine Accord fortsettes (med dosejustering ved behov), med supplerende terapi for å behandle stemningssymptomer, som klinisk indisert.

Ved behandling av schizofreni, manisk episode, og forebygging av tilbakefall av bipolar lidelse, kan daglig dose justeres innenfor 5-20 mg/dag på grunnlag av individuell klinisk status. Doseøkning utover anbefalt startdose anbefales kun etter adekvat klinisk revurdering og bør generelt ikke gjøres i intervaller på mindre enn 24 timer. Olanzapine Accord kan gis uten hensyn til måltider da absorpsjonen ikke påvirkes av mat. Gradvis dosereduksjon bør vurderes ved seponering av olanzapin.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter: En lavere startdose (5 mg/dag) er ikke rutinemessig indisert, men bør vurderes for pasienter er 65 år eller eldre når kliniske faktorer tilsier det (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon: En lavere startdose (5 mg) bør vurderes for slike pasienter. I tilfeller av moderat leverinsuffisiens (cirrhose, Child-Pugh klasse A eller B), bør startdosen være 5 mg og kun økes med forsiktighet.

Røykere: Startdosen og doseringsområdet trenger ikke å rutinemessig endres for ikke-røykere i forhold til røykere. Røyking kan indusere metabolismen av olanzapin. Klinisk oppfølging er anbefalt, og en økning av olanzapindosen kan vurderes ved behov (se pkt. 4.5).

Når det foreligger flere enn én faktor som kan resultere i tregere metabolisme (kvinne, eldre, ikke-røyker), bør det vurderes å redusere startdosen. Doseøkning bør være konservativ hos disse pasientene.

(Se pkt. 4.5 og pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Olanzapin anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt. En større andel av vektøkning og større lipid- og prolaktinforandringer har vært rapportert i korttidsstudier med unge pasienter enn i studier med voksne pasienter (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Pasienter med kjent risiko for trangvinkelglaukom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Under antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta flere dager til noen uker. Pasienter bør overvåkes nøye i denne perioden.

Demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser

Olanzapin er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med demensrelatert psykose og/eller adferdsforstyrrelser på grunn av en økning i dødeligheten og risikoen for cerebrovaskulær sykdom. I placebokontrollerte kliniske studier (6-12 ukers varighet) av eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller forstyrret atferd, var det en 2-folds økning i forekomsten av dødsfall blant olanzapinbehandlede pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Den høyere forekomsten av død var ikke assosiert med olanzapindosen (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller varighet av behandlingen. Risikofaktorer som kan være predisponerende for økt dødelighet i denne pasientgruppen, inkluderer alder > 65 år, dysfasi, sedasjon, feilernæring og dehydrering, lungesykdom (f.eks. lungebetennelse, med eller uten aspirasjon) eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Forekomsten av død var imidlertid høyere blant olanzapinbehandlede enn blant placebobehandlede pasienter uavhengig av disse risikofaktorene.

I de samme kliniske studiene ble cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE, f.eks. hjerneslag, TIA), inkludert dødsfall, rapportert. Det var en 3-folds økning i CVAE hos pasienter behandlet med olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % og 0,4 %). Alle olanzapin- og placebobehandlede pasienter som opplevde en cerebrovaskulær hendelse, hadde preeksisterende risikofaktorer. Alder > 75 år og vaskulær/blandet type demens ble identifisert som risikofaktorer for CVAE i forbindelse med olanzapinbehandling. Effekten av olanzapin var ikke fastslått i disse studiene.

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonist-relatert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom, er ikke anbefalt. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonspasienters symptomer og hallusinasjoner rapportert som svært vanlig og hyppigere enn med placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mer effektivt enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse studiene måtte pasienter i utgangspunktet være stabil på laveste effektive

dose av antiparkinsonmidler (dopaminagonist) og forbli på samme antiparkinsonmidler og doser gjennom hele studien. Startdosen av olanzapin var 2,5 mg/dag, som ble titrert til maksimalt 15 mg/dag basert på skjønn.

Malignt nevroleptikasyndrom (NMS)

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

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, noen ganger forbundet med ketoacidose eller koma, har blitt rapportert mindre vanlig, inkludert noen fatale tilfeller (se pkt. 4.8). I noen tilfeller har en tidligere økning i kroppsvekt blitt rapportert, noe som kan være en disponerende faktor.

Passende klinisk overvåkning anbefales i samsvar med vanlige antipsykotiske retningslinjer, f.eks. måling av blodsukker ved baseline, 12 uker etter igangsatt olanzapinbehandling og deretter årlig.

Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert Olanzapine Accord, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (for eksempel polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus eller med risikofaktorer for diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig med hensyn til forverring av glukosekontroll. Vekt bør monitoreres regelmessig, f.eks. ved baseline, 4, 8 og 12 uker etter behandlingsstart med olanzapine og deretter hvert kvartal.

Lipidendringer

Uønskede endringer i lipider er observert hos olanzapinbehandlede pasienter i placebokontrollerte kliniske studier (se pkt. 4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk hensiktsmessig, særlig hos dyslipidemiske pasienter og hos pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidforstyrrelser. Hos pasienter som behandles med hvilket som helst antipsykotikum, inkludert Olanzapine Accord, bør lipider monitoreres regelmessig i samsvar med vanlige retningslinjer for antipsykotika, f.eks. ved baseline, 12 uker etter behandlingsstart med olanzapin og deretter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet

Olanzapin viste antikolinerg aktivitet *in vitro*, men erfaring fra de kliniske studiene viser en lav forekomst av relaterte hendelser. Siden den kliniske erfaringen med olanzapin hos pasienter med andre samtidige sykdommer er begrenset, anbefales det å utvise forsiktighet ved forskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede tilstander.

Leverfunksjon

Forbigående, asymptomatiske forhøyninger av leveraminotransferaser, ALAT, ASAT, er en svært vanlig observasjon, spesielt tidlig i behandlingen. Forsiktighet bør utvises og oppfølging igangsettes hos pasienter med forhøyet ALAT og/eller ASAT, hos pasienter med tegn og symptomer på nedsatt leverfunksjon, hos pasienter med preeksisterende tilstander forbundet med begrenset leverfunksjon, og hos pasienter som behandles med potensielt levertoksiske legemidler. Ved forhøyet ALAT og/eller ASAT under behandling, bør oppfølging organiseres og dosereduksjon bør vurderes. I tilfeller hvor hepatitt (inkludert

hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) er diagnostisert, bør olanzapinbehandlingen avsluttes.

Nøytropeni

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lave leukocyt- og/eller nøytrofilverdier, hos pasienter som får legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med en historie med legemiddelindusert benmargssuppresjon/-toksisitet, hos pasienter med benmargssuppresjon forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller kjemoterapi, og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller med myeloproliferativ sykdom. Nøytropeni er ofte rapportert når olanzapin og valproat brukes samtidig (se pkt. 4.8).

Seponering av behandling

Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, skjelving, angst, kvalme eller oppkast har sjelden blitt rapportert ($\geq 0,01\%$ og $< 0,1\%$) når olanzapin blir seponert brått.

QT-intervall

I kliniske studier var klinisk relevant QTc-forlengelse (Fridericia QT-korreksjon [QTcF] ≥ 500 millisekunder [msek] på et hvilket som helst tidspunkt etter baseline hos pasienter med baseline QTcF < 500 ms) mindre vanlig ($0,1\%$ til 1%) hos pasienter behandlet med olanzapin. Det var ingen signifikant forskjell i relaterte hjerte-episoder sammenlignet med placebo. Forsiktighet bør utvises når olanzapin forskrives sammen med legemidler kjent for å øke QTc-intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt lang QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme

Sammenfallende venøs tromboembolisme og olanzapinbehandling har blitt rapportert mindre vanlig ($\geq 0,1\%$ og $< 1\%$). Årsakssammenheng mellom forekomst av venøs tromboembolisme og behandling med olanzapin er ikke klarlagt. Siden pasienter med schizofreni ofte har ervervede risikofaktorer for venøs tromboembolisme, bør imidlertid alle mulige risikofaktorer for VTE, f.eks. immobilisering av pasienter, identifiseres og forebyggende tiltak gjennomføres.

Generell effekt på sentralnervesystemet

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

Kramper

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

Tardiv dyskinesi

I sammenligningsstudier på ett års varighet eller mindre, var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid med langvarig eksponering, og derfor burde dosereduksjon eller seponering vurderes dersom tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi oppstår hos en pasient på olanzapin. Disse symptomene kan midlertidig forverres eller oppstå etter seponering av behandlingen.

Postural hypotensjon

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

Plutselig hjertedød

I rapporter om olanzapin etter markedsføring er tilfeller med plutselig hjertedød rapportert hos pasienter med olanzapin. I en retrospektiv observasjonell kohortstudie var risikoen for antatt plutselig hjertedød hos pasienter behandlet med olanzapin omtrent dobbelt så høy som risikoen hos pasienter som ikke brukte antipsykotika. I studien var risikoen med olanzapin sammenlignbar med risikoen med atypiske antipsykotika, som var inkludert i en gruppert analyse.

Pediatrisk populasjon

Olanzapin er ikke indisert til behandling av barn og ungdom. Studier med pasienter i alderen 13-17 år viste forskjellige bivirkninger, blant annet vektøkning, forandringer i metabolske parametre og en økning i prolaktinnivåene (se pkt. 4.8 og 5.1).

Laktose

Olanzapine Accord filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin

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

Induksjon av CYP1A2

Olanzapins metabolisme kan induseres av røyking og karbamazepin, noe som kan føre til reduserte olanzapinkonsentrasjoner. Bare svak til moderat økning i olanzapin clearance er blitt observert. De kliniske konsekvenser er trolig begrensede, men klinisk overvåkning anbefales og en økning av olanzapindosen kan vurderes hvis det er nødvendig (se pkt. 4.2).

Hemming av CYP1A2

Fluvoksamin, en spesifikk CYP1A2-hemmer, har vist seg å gi vesentlig hemming av metabolismen til olanzapin. Den gjennomsnittlige økningen i C_{max} for olanzapin, inntatt etter fluvoksamin, var 54 % hos kvinnelige ikke-røykere og 77 % hos mannlige røykere. Den gjennomsnittlige økningen av AUC for olanzapin var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdose av olanzapin bør vurderes hos pasienter som bruker fluvoksamin eller andre CYP1A2-hemmere, som for eksempel ciprofloksacin. En reduksjon i olanzapindosen bør vurderes dersom behandling med en hemmer av CYP1A2 er initiert.

Nedsatt biotilgjengelighet

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

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

Olanzapins potensielle innvirkning på andre legemidler

Olanzapin kan antagonisere effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450-isoenzymene *in vitro* (dvs. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Derfor er ingen spesiell interaksjon forventet. Dette er bekreftet i *in vitro* studier, der ingen hemming av metabolismen av følgende aktive substanser ble funnet: trisykliske

antidepressiva (hovedsakelig via CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

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

Terapeutisk monitorering av plasmanivået av valproat indikerte ikke at det er nødvendig med dosejustering av valproat etter introduksjon av kombinasjonsbehandling med olanzapin.

Generell CNS-aktivitet

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som konsumerer alkohol eller tar legemidler som kan forårsake CNS-depresjon.

Samtidig bruk av olanzapin og antiparkinsonmidler hos pasienter med Parkinsons sykdom og demens, er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

QTc-intervall

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen adekvate eller velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter bør anmodes om å informere legen sin hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravid under behandling med olanzapin. Siden human erfaring er begrenset, bør olanzapin brukes under graviditet kun hvis den potensielle nytten rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte som utsettes for antipsykotika (inkludert olanzapin) i tredje trimester av svangerskapet, har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer med varierende alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det har vært rapportert om uro, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, respirasjonsbesvær eller spiseproblemer. Derfor må nyfødte overvåkes nøye.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ettersom olanzapin kan forårsake søvnighet og svimmelhet, bør pasientene advares om betjening av maskiner, inkludert motorkjøretøyer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

De hyppigst (sett hos ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkningene assosiert med bruk av olanzapin i kliniske studier, var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyede prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glykosuri, økt appetitt, svimmelhet,

akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, pyreksi, leddsmerter, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Tabell over bivirkninger

Følgende tabell viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser fra spontanrapporter og i kliniske studier. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensvilkårene oppført er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjente
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Nøytropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Overfølsomhet 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 er noen ganger forbundet med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt. 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Nevrologiske sykdommer				
Søvnlighet	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 Tardive dyskinesier ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamming ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt nevroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) ¹² Seponeringssymptomer ^{7,12}	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QTc-forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikkeltakykardi/-flimmer, plutselig død (se pkt. 4.4) ¹¹	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon ¹⁰			Tromboembolisme (herunder lungeemboli og dyp venetrombose)	

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, asymptomatisk økning av levertransaminaser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt. 4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) ¹¹	
Hud- og underhudssykdommer				
	Utslett	Fotosensibilitetsreaksjon, alopesi		Legemidde lindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (frekvens ikke kjent)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Sykdommer i nyre og urinveier				
		Urininkontinens, urinretensjon Urinhesitasjon ¹¹		
Svangerskap, barseltid og perinatale tilstander				
				Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
	Erektile dysfunksjon hos menn, nedsatt libido hos menn og kvinner	Amenoré, forstørrede bryster, galaktoré hos kvinner, gynekomasti/forstørrede bryster hos menn	Priapisme ¹²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni, utmattethet, ødem, pyreksi ¹⁰			
Undersøkelser				

Forhøyede plasmaprolaktinnivåer ⁸	Forhøyet alkalisk fosfatase ¹⁰ Høy kreatinfosfokinase ¹¹ Høy gamma-glutamyltransferase ¹⁰ Høy urinsyre ¹⁰	Forhøyet total bilirubin		
--	--	--------------------------	--	--

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

²Gjennomsnittlig økning i fastende lipidverdier (totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider) var større hos pasienter uten tegn på lipidforstyrrelser ved baseline.

³Observert for fastende normale nivåer ved baseline ($<5,17$ mmol/l) som økte til høye ($\geq 6,2$ mmol/l). Endringer i fastende totalkolesterolnivåer fra borderline ved baseline ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) til høye ($\geq 6,2$ mmol/l) var veldig vanlig.

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

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

⁶I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos olanzapinbehandlede pasienter numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Pasienter behandlet med olanzapin hadde lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. Siden det ikke finnes detaljert informasjon om pasienters tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelsesforstyrrelser, kan man i dag ikke konkludere med at olanzapin medfører mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

⁷Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, skjelving, angst, kvalme eller oppkast har blitt rapportert når olanzapin har blitt brått seponert.

⁸I kliniske studier på opptil 12 uker overskred plasmakonsentrasjoner av prolaktin den øvre grensen for det normale området i ca. 30 % av olanzapinbehandlede pasienter med normal prolaktinverdi ved baseline. Hos størsteparten av disse pasientene var forhøyelsene generelt milde og holdt seg under to ganger den øvre grensen for det normale området.

⁹Bivirkning identifisert fra kliniske studier i Olanzapine Integrated Database.

¹⁰Som vurdert av målte verdier fra kliniske studier i Olanzapine Integrated Database.

¹¹Bivirkning identifisert fra spontan rapportering etter markedsføring med frekvens bestemt ved å benytte Olanzapine Integrated Database.

¹²Bivirkning identifisert fra spontan rapportering etter markedsføring med frekvens anslått til den øvre grensen for 95 % konfidensintervall ved å benytte Olanzapine Integrated Database.

Langvarig eksponering (minst 48 uker)

Andelen pasienter som hadde negative, klinisk signifikante endringer i vektøkning, glukose, total-/LDL-/HDL- kolesterol eller triglyserider, økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte 9-12 måneders behandling, bremset økningen i gjennomsnittlig blodsukker etter ca 4-6 måneder.

Ytterligere informasjon om spesielle pasientgrupper

I kliniske studier med eldre pasienter med demens, var olanzapinbehandling assosiert med en høyere forekomst av død og cerebrovaskulære bivirkninger sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger forbundet med bruk av olanzapin i denne pasientgruppen, var unormal gange og fall. Det var vanlig at lungebetennelse, økt kroppstemperatur, letargi, erytem, visuelle hallusinasjoner og urininkontinens ble observert.

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

I en klinisk studie med pasienter med bipolar mani ga kombinasjonsbehandling av olanzapin og valproat, en insidens av nøytropeni på 4,1 %. En mulig medvirkende årsak kan være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økt frekvens (≥ 10 %) av skjelving, munntørrehet, økt appetitt og vektøkning. Taleforstyrrelser ble også rapportert som vanlig. Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproex, økte kroppsvekten med ≥ 7 % av baseline hos 17,4 % av pasientene under akutt behandling (opp til 6 uker). Langtidsbehandling med olanzapin (opptil 12 mnd) for forebygging av nye episoder hos pasienter med bipolar lidelse, var assosiert med en økning av kroppsvekt på ≥ 7 % av baseline hos 39,9% av pasientene.

Barn og ungdom

Olanzapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdom under 18 år. Ingen kliniske studier designet for å sammenligne ungdom med voksne har vært gjennomført, men data fra studiene med ungdom ble sammenlignet med studiene med voksne.

Følgende tabell oppsummerer bivirkningene rapportert hyppigere hos unge pasienter (alder 13-17 år) enn hos voksne pasienter, eller bivirkninger kun identifisert i løpet av kortvarig kliniske studier med unge pasienter. Klinisk signifikant vektøkning (≥ 7 %) oppstår hyppigere hos unge enn hos voksne med sammenlignbare eksponeringer. Grad av vektøkning og andelen av unge pasienter som opplevde klinisk signifikant vektøkning, var større ved langvarig eksponering (minst 24 uker) enn ved kortvarig eksponering.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenskategoriene er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $1 < 1/10$).

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

Undersøkelser

Svært vanlige: Økt totalnivå av bilirubin, økt GGT, økte plasmaprolaktinnivåer¹⁶.

¹³ Etter korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning på ≥ 7 % av baseline kroppsvekt (kg) svært vanlig (40,6 %), ≥ 15 % av baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og ≥ 25 % var vanlig (2,5 %). Ved langvarig eksponering (minst 24 uker) gikk 89,4 % opp ≥ 7 %, 55,3 % gikk opp ≥ 15 % og 29,1 % gikk opp ≥ 25 % av baseline kroppsvekt.

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

¹⁵ Endringer i fastende totalkolesterollnivåer fra normal ved baseline ($< 4,39$ mmol/l) til høyt ($\geq 5,17$ mmol/l) ble observert som vanlig. Endringer i fastende totalkolesterollnivåer fra borderline ved baseline ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) til høyt ($\geq 5,17$ mmol/l) var svært vanlig.

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

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Svært vanlige symptomer ved overdosering (> 10 % insidens) inkluderer takykardi, agitasjon/aggressivitet, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer og redusert nivå av bevissthet fra sedasjon til koma.

Andre medisinsk signifikante følger av overdosering inkluderer delirium, kramper, koma, mulig malignt nevroleptikasyndrom, respirasjonsdepresjon, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi (< 2 % av overdoseringstilfellene) og sirkulatorisk kollaps. Fatale utfall er rapportert for akutte overdoseringer så lave som 450 mg, men overlevelse er også rapportert etter akutt overdose på ca. 2 g oral olanzapin.

Behandling av overdose

Det finnes ingen spesifikk motgift for olanzapin. Induksjon av brekninger anbefales ikke. Standard prosedyrer for behandling av overdoser kan være aktuelt (dvs. ventrikkelskylling, administrering av aktivt kull). Samtidig administrering av aktivt kull ble vist å redusere oral biotilgjengelighet av olanzapin med 50 til 60 %.

Symptomatisk behandling og monitorering av vital organfunksjon skal iverksettes i henhold til klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt samt respirasjonsstøtte. Ikke bruk adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med betaagonistaktivitet, siden betastimulering kan forverre hypotensjon. Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og monitorering bør fortsette inntil pasienten kommer seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Farmakodynamiske effekter

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende middel som har en bred farmakologisk profil på tvers av en rekke reseptorsystemer.

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet (K_i ; $< 100\text{nM}$) for serotonin $5\text{HT}_{2A/2C}$ -, 5HT_3 -, 5HT_6 -reseptorer; dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 -reseptorer; kolinerge muskarinreseptorer m_1 - m_5 ; alfa₁-adrenerge reseptorer og histamin H_1 -reseptorer. Dyrestudier med olanzapin indikerte 5HT- og dopamin-antagonisme og kolinerg antagonisme, i samsvar med reseptorbindende profil. Olanzapin viste en høyere *in vitro* affinitet for serotonin 5HT_2 -reseptorer enn dopamin D_2 -reseptorer og høyere 5HT_2 - enn D_2 -aktivitet i *in vivo*-modeller. Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte avfyring i mesolimbiske (A10) dopaminerge nevroner, mens de har liten effekt på striatale (A9) baner involvert i motorisk funksjon. Olanzapin reduserte en betinget unngåelsesrespons, en test som indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser enn de som fremkaller katalepsi, en effekt som indikerer motoriske bivirkninger. I motsetning til visse andre antipsykotika, øker olanzapin responsen i en test av angstdemping.

I en positronemisjonstomografi (PET) studie med en enkelt oral dose (10mg) til friske frivillige viste at, olanzapin ga høyere okkupasjon av 5HT_{2A} -reseptorer enn av dopamin D_2 -reseptorer. Dessuten avslørte en SPECT-studie (Single Photon Emission Computed Tomography) av schizofrene pasienter at pasienter som responderte på olanzapin hadde lavere striatal D_2 -bindingsgrad enn visse andre pasienter som responderte på antipsykotika og risperidon, men var sammenlignbar med D_2 -bindingsgraden hos pasienter som responderte på klozapin.

Klinisk effekt

I to av to placebo-kontrollerte og to av tre komparative studier med over 2900 schizofrene pasienter med både positive og negative symptomer, ble olanzapin assosiert med statistisk signifikant større forbedringer ($p = 0,001$) av negative og positive symptomer.

I en multinasjonal, dobbeltblind, komparativ studie av schizofreni, schizoaffektive og relaterte lidelser, som inkluderte 1481 pasienter med varierende grad av relaterte depressive symptomer (gjennomsnitt ved start var 1,6 på Montgomery-Asbergs depresjonsskala), viste en prospektiv sekundær analyse av baseline til endepunkt endring av stemningsleie-score en statistisk signifikant bedring ($p = 0,001$) i favør av olanzapin (-6,0) vs. haloperidol (-3,1).

Hos pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar lidelse, demonstrerte olanzapin overlegen effekt i forhold til placebo og dinatriumvalproat (divalproex) med hensyn til reduksjon av maniske symptomer over en periode på tre uker. Olanzapin viste også sammenlignbar effekt i forhold til haloperidol med hensyn til andelen av pasientene med symptomatisk bedring av mani og depresjon etter 6 og 12 uker. I en kombinasjonsbehandlingsstudie med pasienter behandlet med litium eller valproat i minst to uker, resulterte supplerings med olanzapin 10 mg (samtidig behandling med litium eller valproat) en større reduksjon i symptomer på mani enn kun litium eller valproat etter 6 uker.

I en 12-måneders studie av forebygging av tilbakefall av manisk episode hos pasienter som fikk bedring med olanzapin og deretter ble randomisert til olanzapin eller placebo, viste olanzapin seg å være statistisk signifikant bedre enn placebo med hensyn til det primære endepunktet tilbakefall av bipolar lidelse. Olanzapin viste også en statistisk signifikant fordel fremfor placebo i forhold til å forebygge enten tilbakefall av mani eller tilbakefall av depresjon.

I en annen 12-måneders studie av forebygging av tilbakefall av manisk episode hos pasienter som fikk bedring med en kombinasjon av olanzapin og litium og deretter ble randomisert til olanzapin eller litium alene, var olanzapin statistisk ikke dårligere enn litium med hensyn til det primære endepunktet tilbakefall ved bipolar lidelse (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %; $p = 0,055$).

I en 18-måneders kombinasjonsbehandlingsstudie med pasienter med maniske eller blandede episoder, stabilisert på olanzapin og en stemningsstabilisator (litium eller valproat) var langtids kombinasjonsbehandling med olanzapin og litium eller valproat ikke statistisk signifikant bedre enn litium eller valproat alene, med hensyn til å utsette tilbakefall av bipolar lidelse, definert ved syndromkriterier (diagnostisk).

Pediatrisk populasjon

Kontrollerte effektdata hos unge (alderen 13 til 17 år) er begrenset til data på korttidsstudier av schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolar lidelse type I (3 uker), som omfatter mindre enn 200 unge. Olanzapin ble brukt i en fleksibel dose fra 2,5 til 20 mg/dag. Under behandling med olanzapin hadde unge en betydelig høyere vektøkning enn voksne. Graden av endringer i fastende totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større hos unge enn hos voksne. Det er ingen kontrollerte data på vedlikeholdseffekt og på 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 oral administrasjon, og oppnår maksimal plasmakonsentrasjon innen 5 til 8 timer. Absorpsjonen blir ikke påvirket av mat. Absolutt oral biotilgjengelighet i forhold til intravenøs administrasjon er ikke fastslått.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen til olanzapin var omtrent 93 % over konsentrasjonsområdet på omtrent 7 til omtrent 1000 ng/ml. Olanzapin bindes hovedsakelig til albumin og α_1 -syre-glykoprotein.

Biotransformasjon

Olanzapin metaboliseres i lever ved konjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodet er 10-N-glukuronid som ikke passerer blod-/hjernebarrieren. Cytokrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrar til dannelsen av N-desmetyl- og 2-hydroksymetylmeterolittene som begge viste signifikant lavere farmakologisk aktivitet *in vivo* enn olanzapin i dyrestudier. Den farmakologiske aktiviteten stammer hovedsakelig fra modersubstansen olanzapin. Olanzapins gjennomsnittlige terminale eliminasjonshalveringstid etter oral administrasjon til friske forsøkspersoner varierte avhengig av alder og kjønn.

Eliminasjon

Hos friske eldre (65 år) vs. yngre personer, ble gjennomsnittlig halveringstid forlenget (51,8 vs. 33,8 timer) og clearance ble redusert (17,5 vs. 18,2 l/time). Den farmakokinetiske variabiliteten observert hos eldre er innenfor samme område som hos andre pasientgrupper. Hos 44 pasienter > 65 år med schizofreni, var dosering fra 5 til 20 mg/dag ikke forbundet med noen spesiell bivirkningsprofil.

Hos kvinner vs. menn var den gjennomsnittlige halveringstiden noe forlenget (36,7 vs. 32,3 timer) og clearance var redusert (18,9 vs. 27,3 l/time). Men olanzapin (5-20 mg) viste en tilsvarende sikkerhetsprofil hos kvinnelige (n = 467) som i mannlige pasienter (n = 869).

Nyrelidelser

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min) vs. friske forsøkspersoner, var det ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig halveringstid (37,7 vs. 32,4 timer) eller clearance (21,2 vs. 25,0 l/time). En massebalansestudie 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 %).

Røykere

Hos ikke-røykere vs. røykere (menn og kvinner) ble gjennomsnittlig halveringstid forlenget (38,6 vs. 30,4 timer) og clearance ble redusert (18,6 vs. 27,7 l/time).

Plasmaclearance av olanzapin er lavere hos eldre enn yngre pasienter, hos kvinner vs. menn og hos ikke-røykere vs. røykere. Effekten av alder, kjønn eller røyking på clearance og halveringstid for olanzapin er imidlertid liten i forhold til den totale variabiliteten mellom individer.

I en studie med kaukasiere, japanere og kinesere, var det ingen forskjeller i de farmakokinetiske parametre mellom de tre populasjonene.

Pediatrisk populasjon

Unge (alder 13 til 17 år): Farmakokinetikken til olanzapin er lik for ungdom og voksne. I kliniske studier var gjennomsnitteksponeringen for olanzapin ca. 27 % høyere hos unge. Demografiske forskjeller mellom unge og voksne inkluderer en lavere gjennomsnittlig kroppsvekt og færre unge var røykere. Det er mulighet for at slike faktorer bidrar til den høyere gjennomsnittlige eksponeringen observert hos ungdommer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt (enkeltdose) toksisitet

Tegn på oral toksisitet hos gnagere var karakterisert for potente nevroleptiske forbindelser: hypoaktivitet, koma, skjelving, kloniske kramper, spyttsekresjon og hemmet vektøkning. Median letal dose var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotte). Hunder tolererte perorale enkeltdoser på opptil 100 mg/kg uten mortalitet. Kliniske tegn inkluderte sedasjon, ataksi, skjelvinger, økt puls, tung pust, miose og anoreksi. Hos aper resulterte perorale enkeltdoser på opptil 100 mg/kg i utmattelse, og høyere doser ga delvis bevisstløshet.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I studier på mus med varighet opptil 3 måneder og på rotter og hunder med opptil 1 års varighet, var hovedeffektene CNS-depresjon, antikolinerge effekter og perifere hematologiske lidelser. Toleranse overfor CNS-depresjon ble utviklet. Vekstparametre ble redusert ved høye doser. Reversible effekter i overensstemmelse med forhøyet prolaktin hos rotter, omfattet redusert ovarie- og uterusvekt og morfologiske forandringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet

Effekter på hematologiparametre ble funnet i alle arter, herunder doserelatert reduksjon i sirkulerende leukocytter hos mus og ikke-spesifikk reduksjon av sirkulerende leukocytter hos rotter. Det ble imidlertid ikke observert tegn på benmargscytotoksisitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos noen få hunder behandlet med 8 eller

10 mg/kg/dag (total eksponering for olanzapin [AUC] er 12 til 15 ganger større enn hos en mann som får en 12 mg dose). Hos cytopeniske hunder var det ingen bivirkninger på progenitorceller og prolifererende celler i beinmargen.

Reproduksjonstoksisitet

Olanzapin hadde ingen teratogene effekter. Sedasjon påvirket paringsytelse 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 fikk olanzapin, ble det observert forsinket fosterutvikling og forbigående redusert aktivitetsnivå hos avkommet.

Mutagenitet

Olanzapin var ikke mutagent eller klastogent i et komplett utvalg av standardtester, som inkluderte bakterielle mutasjonstester og *in vitro* og *in vivo* tester på pattedyr.

Karsinogenitet

Basert på resultatene fra studier på mus og rotter, ble det konkludert med at olanzapin ikke er kreftfremkallende.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Hydroksypropylcellulose

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

For 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg:

Hypromellose (E464)

Makrogol

Titandioksid (E171)

Polysorbat 80 (E433)

For 15 mg:

Hypromellose (E464)

Makrogol

Titandioksid (E171)

Polysorbat 80 (E433)

Indigokarmin (E132)

For 20 mg:

Hypromellose (E464)

Makrogol

Titandioksid (E171)

Polysorbat 80 (E433)

Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 15 mg: Alu/Alu blister med 15, 28, 30, 35, 56 eller 70 tabletter.

7,5 mg og 20 mg: Alu/Alu blister med 28, 30, 35, 56 eller 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg: 08-6080

5 mg: 08-6081

7,5 mg: 08-6082

10 mg: 08-6083

15 mg: 08-6084

20 mg: 08-6085

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

22.09.2010

10 OPPDATERINGSDATO

07.05.2021