

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olanzapine Accord 2,5 mg filmomhulde tabletten
Olanzapine Accord 5 mg filmomhulde tabletten
Olanzapine Accord 10 mg filmomhulde tabletten
Olanzapine Accord 15 mg filmomhulde tabletten
Olanzapine Accord 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voor 2,5 mg:

Elk filmomhulde tablet bevat 2,5 mg olanzapine.
Hulpstof met bekend effect: Lactose 58,61 mg

Voor 5 mg:

Elk filmomhulde tablet bevat 5 mg olanzapine.
Hulpstof met bekend effect: Lactose 56,24 mg

Voor 10 mg:

Elk filmomhulde tablet bevat 10 mg olanzapine.
Hulpstof met bekend effect: Lactose 112,48 mg

Voor 15 mg:

Elk filmomhulde tablet bevat 15 mg olanzapine.
Hulpstof met bekend effect: Lactose 168,72 mg

Voor 20 mg:

Elk filmomhulde tablet bevat 20 mg olanzapine.
Hulpstof met bekend effect: Lactose 224,96 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Voor 2,5 mg:

Witte tot gebroken witte ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten van 5,6 mm, aan beide zijden glad.

Voor 5 mg:

Witte tot gebroken witte ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten van 6,4 mm, met een gestanste 'O1' op de ene zijde en de andere zijde glad.

Voor 10 mg:

Witte tot gebroken witte ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten van 8,0 mm, met een gestanste 'O3' op de ene zijde en de andere zijde glad.

Voor 15 mg:

Lichtblauw gekleurde, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten van 8,8 mm, aan beide zijden glad.

Voor 20 mg:

Lichtroze gekleurde, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten van 9,6 mm, aan beide zijden glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Olanzapine Accord is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.
- Olanzapine Accord is werkzaam in het behoud van de klinische verbetering tijdens een voortgezette therapie bij patiënten die een reactie hebben getoond op de aanvankelijke behandeling.
- Olanzapine Accord is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episode.
- Patiënten bij wie de manische episode heeft gereageerd op de behandeling met Olanzapine Accord, wordt Olanzapine Accord geïndiceerd ter voorkoming van recidivering bij patiënten met bipolaire stoornis (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Schizofrenie: De aanbevolen aanvangsdosis voor Olanzapine Accord is 10 mg/dag.

Manische episode: De aanvangsdosis is 15 mg als enkele dagelijkse dosis in monotherapie of 10 mg per dag in combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

Voorkoming van recidivering bij bipolaire stoornis: De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg/dag. Zet, bij patiënten die Olanzapine Accord toegediend hebben gekregen voor de behandeling van manische episode, de therapie ter preventie van recidivering met dezelfde dosis voort. Indien zich een nieuwe manische, gemengde of depressieve episode voordoet, dient de therapie met Olanzapine Accord te worden voortgezet (met optimalisering van de dosis indien noodzakelijk) met aanvullende therapie om de stemmingssymptomen te behandelen, op geleide van het klinisch beeld.

Tijdens de behandeling voor schizofrenie, manische episode en preventie van recidivering bij bipolaire stoornis, kan de dagelijkse dosis vervolgens worden aangepast op basis van de individuele klinische status, binnen de grenzen van 5-20 mg/dag. Een verhoging tot een dosis die hoger is dan de aanbevolen aanvangsdosis, wordt alleen geadviseerd na een passende klinische herbeoordeling en moet in het algemeen plaatsvinden met tussenpozen van niet minder dan 24 uur.

Olanzapine Accord kan worden toegediend onafhankelijk van maaltijden, omdat de absorptie niet wordt beïnvloed door voedsel. Geleidelijk afbouwen van de dosering dient te worden overwogen wanneer de behandeling met olanzapine wordt gestaakt.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

Een lagere aanvangsdosis (5 mg/dag) wordt niet routinematig geïndiceerd maar moet voor personen ouder dan 65 jaar worden overwogen als klinische factoren dat vereisen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie

Voor deze patiënten moet een lagere aanvangsdosis (5 mg) worden overwogen. Bij gevallen van matig gestoorde leverfunctie (cirrose, Child Pugh klasse A of B) moet de aanvangsdosis 5 mg zijn en slechts voorzichtig worden verhoogd.

Rokers

De aanvangsdosis en het dosisbereik hoeven voor rokers in vergelijking met niet-rokers niet routinematig te worden aangepast.

Het metabolisme van olanzapine kan door roken worden bevorderd. Het wordt aanbevolen om deze patiënten klinisch te volgen en indien nodig kan worden overwogen om de dosis olanzapine te verhogen (zie rubriek 4.5).

Indien meer dan één factor die een vertraagd metabolisme teweeg kan brengen (vrouwelijk geslacht, geriatrische leeftijd, niet-roken status), aanwezig is, moet worden overwogen om de aanvangsdosis te verlagen. Verhoging van de dosis, indien geïndiceerd, moet terughoudend zijn bij deze patiënten.

(Zie rubrieken 4.5 en 5.2.)

Pediatrische patiënten:

Olanzapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar als gevolg van een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Een grotere mate van gewichtstoename, veranderingen in lipiden en prolactine zijn gemeld in kortetermijnonderzoeken bij adolescente patiënten, vergeleken met onderzoeken bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten waarbij een bekend risico voor nauwehoekglaucoom bestaat.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens de antipsychotische behandeling kan een verbetering in de klinische toestand van de patiënt meerdere dagen tot enkele weken duren. Gedurende deze periode moeten de patiënten nauwlettend worden geobserveerd.

Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen als gevolg van een stijging in de mortaliteit en gevaar voor een cerebrovasculair accident. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (met een duur van 6-12 weken) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met dementiegerelateerde psychose en/of gestoord gedrag, kwam het 2 keer vaker voor dat patiënten overleden wanneer ze met olanzapine werden behandeld vergeleken met placebo (3,5% versus 1,5%). De hogere incidentie van sterfgevallen was niet gerelateerd aan de dosis olanzapine (gemiddelde dagelijkse dosis 4,4 mg) of de duur van de behandeling. Tot de risicofactoren die deze patiëntenpopulatie vatbaar maken voor verhoogde mortaliteit horen leeftijd > 65 jaar, dysfagie, sedatie, ondervoeding en uitdroging, longaandoeningen (bijv. longontsteking, met of zonder aspiratie), of gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen. De incidentie van sterfgevallen was echter, onafhankelijk van deze risicofactoren, hoger bij patiënten die behandeld werden met olanzapine dan bij patiënten die met het placebo werden behandeld.

Vanuit dezelfde klinische onderzoeken is ook melding gemaakt van cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld CVA, TIA), waaronder fatale gevallen. Er was een drievoudige toename van het aantal cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten die met olanzapine werden behandeld in vergelijking met patiënten uit de placebobehandeling (respectievelijk 1,3% versus 0,4%). Bij alle met olanzapine en placebo behandelde patiënten waarbij een CVA optrad, waren de risicofactoren al van te voren aanwezig. Een leeftijd > 75 jaar en vasculair/gemengd type dementie zijn, in verband met behandeling met olanzapine, vastgesteld als risicofactoren voor cerebrovasculaire bijwerkingen. De werkzaamheid van olanzapine is in deze onderzoeken niet vastgesteld.

De ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine voor de behandeling van met dopamineagonist verbonden psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson, wordt niet aanbevolen. Bij klinische onderzoeken zijn versterking van de Parkinson symptomatologie en hallucinaties zeer vaak gemeld en frequenter dan bij de placebobehandeling (zie rubriek 4.8). Olanzapine was niet werkzamer dan de placebo bij de behandeling van psychotische symptomen. In deze onderzoeken moesten de patiënten bij aanvang stabiel zijn op de laagste effectieve dosis van antiparkinsongeneesmiddelen (dopamineagonist) en moest hun gedurende het gehele onderzoek hetzelfde antiparkinsongeneesmiddel in dezelfde dosering worden toegediend. De aanvangsdosis olanzapine was 2,5 mg/dag en deze werd verhoogd tot een maximum van 15 mg/dag op basis van de beoordeling van de onderzoeker.

Maligne Neurolepticasyndroom (MNS)

MNS is een in potentiële levensbedreigende toestand die verband houdt met antipsychotische geneesmiddelen. Zeldzame gevallen die als MNS zijn gemeld, zijn ook bekend in verband met olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale status, en verschijnselen van autonome instabiliteit (onregelmatige pols of wisselende bloeddruk, tachycardie, diaforese en cardiale dysritmie). Aanvullende verschijnselen kunnen een verhoogde creatinefosfokinase, myoglobinerurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen zijn. Wanneer een patiënt symptomen, die op MNS duiden, vertoont, of plotseling onverklaarbare hoge koorts heeft, zonder aanvullende klinische verschijnselen van MNS, moet de toediening van alle antipsychotische geneesmiddelen, met inbegrip van olanzapine, worden gestaakt.

Hyperglykemie en diabetes

Van hyperglykemie en/of het ontstaan of de verergering van diabetes, soms gepaard gaand met ketoacidose of coma, waaronder enkele fatale gevallen, wordt soms melding gemaakt (zie rubriek 4.8). In enkele gevallen is een voorafgaande toename in lichaamsgewicht gemeld, wat mogelijk een risicoverhogende factor is.

Toepasselijke klinische observatie is aan te bevelen in overeenstemming met de toe te passen richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld door het meten van bloedglucose bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna jaarlijks.

Patiënten die worden behandeld met antipsychotische geneesmiddelen, Olanzapine Accord inbegrepen, moeten onder observatie worden gehouden voor symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus moeten regelmatig worden gecontroleerd op verslechtering van de glucoseregulatie. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd, bijvoorbeeld bij baseline, 4, 8 en 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna ieder kwartaal.

Lipidenveranderingen

Ongewenste veranderingen in de lipiden zijn gezien bij met olanzapine behandelde patiënten in placebogecontroleerde klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Lipidenveranderingen moeten klinisch juist worden behandeld, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten die worden behandeld met een antipsychoticum, Olanzapine Accord inbegrepen, moeten regelmatig worden onderzocht op lipiden in overeenstemming met de toegepaste richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna iedere 5 jaar.

Anticholinergische activiteit

Hoewel olanzapine in vitro anticholinergische activiteit vertoonde, bleek uit ervaringen tijdens de klinische onderzoeken slechts een lage incidentie van daaraan gerelateerde voorvallen. Daar de klinische ervaring met olanzapine bij patiënten met concomitante ziekte echter beperkt is, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven aan patiënten met prostaathypertrofie of paralytische ileus en daaraan gerelateerde aandoeningen.

Hepatische functie

Voorbijgaande, asymptomatische verhoging van de lever aminotransferasen ALAT en ASAT zijn vaak waargenomen, vooral vroeg in de behandeling. Voorzichtigheid is geboden en de waarden dienen periodiek te worden gecontroleerd bij patiënten met verhoogd ALAT en/of ASAT, bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen, bij patiënten met reeds bestaande problemen die verband houden met een beperkte reserve in de leverfunctie en bij patiënten die worden behandeld met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen waarbij hepatitis (waaronder hepatocellulaire, cholestatische of gemengde leverbeschadiging) is gediagnosticeerd, moet de behandeling met olanzapine worden gestaakt.

Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een laag aantal leukocyten en/of neutrofielen, om welke reden dan ook, bij patiënten die geneesmiddelen toegediend krijgen waarvan bekend is dat zij neutropenie veroorzaken, bij patiënten met een verleden van door geneesmiddelen veroorzaakte beenmergdepressie/toxiciteit, bij

patiënten met beenmergdepressie veroorzaakt door concomitante ziekte, radiotherapie of chemotherapie en bij patiënten met hypereosinofiele aandoeningen of met myeloproliferatieve ziekte. Neutropenie wordt vaak gemeld bij gelijktijdig gebruik van olanzapine en valproaat (zie rubriek 4.8).

Beëindiging van de behandeling

Acute symptomen zoals zweten, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of overgeven zijn zelden gemeld ($\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$) bij abrupt staken van de behandeling met olanzapine.

QT-interval

In klinisch onderzoek kwamen QTc-prolongaties (Fridericia QT-correctie [QTcF] ≥ 500 milliseconden [msec] op enig moment post baseline bij patiënten met een baseline QTcF < 500 msec) van klinische betekenis soms voor (0,1% tot 1%) bij patiënten die behandeld werden met olanzapine, zonder significante verschillen in daarmee verband houdende cardiale voorvallen in vergelijking met het placebo. Echter, men moet voorzichtig zijn met het voorschrijven van olanzapine bij geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengen, vooral bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, harthypertrofie, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

Trombo-embolie

Een tijdelijk verband tussen behandeling met olanzapine en veneuze trombo-embolie is soms gerapporteerd ($\geq 0,1\%$ en $< 1\%$). Een oorzakelijk verband tussen het optreden van veneuze trombo-embolie en behandeling met olanzapine is niet vastgesteld. Omdat patiënten met schizofrenie zich echter vaak met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie presenteren, moeten alle mogelijke risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld immobilisatie van patiënten, worden vastgesteld en preventieve maatregelen worden genomen.

Algemene werking op het centrale zenuwstelsel

Aangezien olanzapine voornamelijk op het centrale zenuwstelsel werkt, is voorzichtigheid geboden wanneer het in combinatie met andere centraalwerkende geneesmiddelen dan wel alcohol wordt gebruikt. Daar het in vitro dopamineantagonisme vertoont, zou olanzapine de uitwerking van directe en indirecte dopamineagonisten kunnen tegengaan.

Convulsies

Olanzapine moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of voor wie factoren gelden die de convulsiedrempel kunnen verlagen. Het optreden van convulsies is soms gemeld bij patiënten die worden behandeld met olanzapine. In de meeste van deze gevallen werden een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld.

Tardieve dyskinesie

In vergelijkend onderzoek gedurende één of minder dan één jaar, is een verband gemeld tussen olanzapine en een statistisch significant lagere incidentie van tijdens de behandeling optredende dyskinesie. Het risico op tardieve dyskinesie neemt echter toe met blootstelling gedurende langere tijd en daarom moet worden overwogen om de dosis te verlagen of de behandeling te staken als zich bij patiënten die olanzapine

gebruiken klachten of symptomen van tardieve dyskinesie voordoen. Deze symptomen kunnen tijdelijk sterker worden of zelfs pas optreden nadat de behandeling is stopgezet.

Orthostatische hypotensie

Orthostatische hypotensie is weinig frequent waargenomen bij ouderen in klinisch onderzoeken met olanzapine. Aanbevolen wordt om de bloeddruk bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar periodiek te meten.

Plotselinge hartdood

In rapporten na het op de markt brengen van olanzapine is het optreden van plotselinge hartdood gerapporteerd bij patiënten met olanzapine. In een retrospectieve observationele cohortstudie was de kans op vooronderstelde plotselinge hartdood bij patiënten behandeld met olanzapine ongeveer twee keer zo groot als bij patiënten die geen antipsychotica gebruikten. In de studie was het risico van olanzapine vergelijkbaar met het risico van atypische antipsychotica die in een samengevoegde analyse waren geïnccludeerd.

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor gebruik bij behandeling van kinderen en adolescenten. Onderzoeken bij patiënten in de leeftijd van 13-17 jaar lieten verschillende bijwerkingen zien waaronder gewichtstoename, veranderingen in metabole parameters en verhoogde prolactineniveaus (zie de rubrieken 4.8 en 5.1).

Lactose

Olanzapine Accord filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, personen met totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoeken naar interacties zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Mogelijke interacties die olanzapine beïnvloeden

Aangezien olanzapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2, kunnen stoffen die dit isoenzym specifiek kunnen induceren of remmen de farmacokinetiek van olanzapine beïnvloeden.

Inductie van CYP1A2

De omzetting van olanzapine kan worden geïnduceerd door roken en carbamazepine, wat kan leiden tot verlaagde olanzapine concentraties. Alleen een lichte tot gematigde verhoging van de klaring van olanzapine is waargenomen. De klinische gevolgen zijn waarschijnlijk beperkt, maar klinische controle wordt aanbevolen en verhoging van de dosis olanzapine kan, indien nodig, worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Remming van CYP1A2

Van fluvoxamine, een specifieke CYP1A2-remmer, is aangetoond dat dit de omzetting van olanzapine significant remt. De grootste toename in olanzapine C_{max} na fluvoxamine was 54% bij vrouwelijke niet-rokers en 77% bij mannelijke rokers. De gemiddelde toename in olanzapine AUC was respectievelijk 52% en 108%. Een lagere aanvangsdosis olanzapine moet worden overwogen bij patiënten die fluvoxamine gebruiken of enige andere CYP1A2-remmers, zoals ciprofloxacine. Een afname in de

dosis olanzapine moet worden overwogen indien met een behandeling met een CYP1A2-remmer wordt begonnen.

Verminderde biologische beschikbaarheid

Actief kool vermindert de biologische beschikbaarheid van oraal olanzapine met 50 tot 60% en moet ten minste 2 uur voor of na het innemen van olanzapine worden ingenomen.

Van fluoxetine (een remmer van CYP2D6), een enkelvoudige dosis antacidum (aluminium, magnesium) of cimetidine is aangetoond dat deze de farmacokinetiek van olanzapine niet significant beïnvloeden.

Mogelijkheden van olanzapine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Olanzapine zou antagonistisch kunnen werken op de directe en indirecte werking van dopamineagonisten.

Olanzapine remt in vitro de belangrijkste CYP450-iso-enzymen (bijvoorbeeld 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) niet. Derhalve is geen specifieke interactie te verwachten, zoals door in vivo onderzoek is bevestigd, waarbij geen remming van het metabolisme van de volgende actieve stoffen is aangetoond: tricyclische antidepressiva (die merendeels het CYP2D6-pad vertegenwoordigen), warfarine (CYP2C9), theofylline (CYP1A2) of diazepam (CYP3A4 en 2C19).

Olanzapine vertoonde geen interactie wanneer het tegelijk werd toegediend met lithium of biperideen.

Therapeutische controle van de plasmaniveaus van valproaat wees niet uit dat aanpassing van de dosis van valproaat nodig is na de introductie van concomitant olanzapine.

Algemene werking op het zenuwstelsel

Er moet voorzichtig worden omgegaan met patiënten die alcohol consumeren of geneesmiddelen gebruiken die een depressie van het centrale zenuwstelsel kunnen veroorzaken.

Het gelijktijdige gebruik van olanzapine met antiparkinsongeneesmiddelen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

QTc-interval

Voorzichtigheid is geboden als olanzapine tegelijk wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QTc-interval doen toenemen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen adequaat en goed gecontroleerd onderzoek gedaan bij zwangere vrouwen. Patiënten moet worden aangeraden om hun arts te vertellen dat ze zwanger zijn geworden of van plan zijn zwanger te worden tijdens de behandeling met olanzapine. Omdat de ervaring bij mensen beperkt is, moet olanzapine niet tijdens de zwangerschap

worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Neonaten die worden blootgesteld aan antipsychotica (waaronder olanzapine) tijdens het derde trimester van de zwangerschap, lopen risico op bijwerkingen waaronder extrapiramidale verschijnselen en/of ontwenningverschijnselen na de geboorte, met verschillende graden van ernst en van verschillende duur. Er zijn meldingen geweest van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, ademnood, of voedingsstoornissen. Pasgeborenen moeten dan ook zorgvuldig worden gemonitord.

Borstvoeding

Tijdens een onderzoek onder gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, werd olanzapine uitgescheiden in de moedermelk. De gemiddelde blootstelling van de baby (mg/kg) in de “steady-state” werd geschat op 1,8% van de dosis olanzapine (mg/kg) van de moeder. Patiënten moet worden geadviseerd hun baby geen borstvoeding te geven indien zij olanzapine innemen.

Vruchtbaarheid

Effecten op de vruchtbaarheid zijn niet bekend (zie rubriek 5.3 voor preklinische informatie).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Omdat olanzapine slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, moeten patiënten worden gewaarschuwd over het bedienen van machines, motorvoertuigen inbegrepen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

De meest frequent (gezien bij $\geq 1\%$ van de patiënten) gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met olanzapine in klinisch onderzoek waren slaperigheid, gewichtstoename, eosinofilie, verhoogd prolactine-, cholesterol-, glucose- en triglyceridespiegels (zie rubriek 4.4), glucosurie, grotere eetlust, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, leukopenie, neutropenie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, orthostatische hypotensie, anticholinerge effecten, voorbijgaande asymptomatische verhogingen van lever aminotransferasen (zie rubriek 4.4), uitslag, asthenie, vermoeidheid, koorts, artralgie, verhoogde alkalische fosfatase, hoog gamma glutamyltransferase, hoog urinezuur, hoge creatinine fosfokinase en oedeem.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel staan de bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken verzameld uit spontane meldingen en klinische onderzoeken. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De vermelde frequentietermen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|--|---|---|---|-------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | | |
| | Eosinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰ | | Trombocytopenie | |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | | |
| | | Overgevoeligheid ¹¹ | | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | | |
| Gewichtstoename ¹ | Verhoogde cholesterolspiegels ^{2,3} Verhoogde glucosespiegels ⁴ Verhoogde triglyceridespiegels ^{2,5} Glucosurie Toegenomen eetlust | Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4) ¹¹ | Onderkoeling | |
| Zenuwstelselaandoeningen | | | | |
| Slaperigheid | Duizeligheid Acathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesie ⁶ | Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld is. ¹¹ Dystonie (inclusief oogdraaiingen) ¹¹ Tardieve dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysartrie, Stotteren ¹¹ Rusteloze benen syndroom ¹¹ | Maligne Neurolepticasyndroom (MNS) (zie rubriek 4.4) Ontwenningverschijnselen ⁷ | |
| Hartaandoeningen | | | | |
| | | Bradycardie QTc-verlenging (zie rubriek 4.4) | Ventriculaire tachycardie/fibrillatie, plotselinge dood (zie rubriek 4.4) ¹¹ | |
| Bloedvataandoeningen | | | | |
| Orthostatische hypotensie ¹⁰ | | Trombo-embolie (inclusief longembolie en diepe veneuze trombose) (zie rubriek 4.4) | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | | |
| | | Epistaxis ⁹ | | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | | | | |
| | Milde, voorbijgaande anticholinerge verschijnselen waaronder constipatie en een droge mond | Opgezwollen buik ⁹ Hypersalivatie ¹¹ | Pancreatitis ¹¹ | |
| Lever- en galaandoeningen | | | | |
| | Vorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4) | | Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) ¹¹ | |

| | | | | |
|--|---|--|----------------------------|--|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | | |
| | Uitslag | Fotosensitieve reactie Haaruitval | | Geneesmiddelen met eosinofiele systemische sensitisering (DRESS) |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | | | |
| | Artralgie ⁹ | | Rabdomyolyse ¹¹ | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | | |
| | | Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagdeurineren ¹¹ | | |
| Zwangerschap, perinatale periode en puerperium | | | | |
| | | | | Ontwenningssymptomen neonaten (zie ook) |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | | | |
| | Erectiestoornis bij mannen Verminderd libido bij mannen en vrouwen | Amenorroe Vergroting van de borsten Galactorroe bij vrouwen Gynecomastie/vergroting van de borsten bij mannen | Priapisme ¹² | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | | |
| | Asthenie, vermoeidheid, oedeem, koorts ¹⁰ | | | |
| Onderzoeken | | | | |
| Verhoogde plasmapolactinespiegels ⁸ | Verhoogde alkalische fosfatase ¹⁰ Hoge creatinefosfokinase ¹¹ Hoge gamma glutamyltransferase ¹⁰ Hoog urinezuurs ¹⁰ | Verhoogd totaal bilirubine | | |

¹ Klinisch significante gewichtstoename is waargenomen bij alle categorieën baseline Body Mass Index (BMI). Na kortetermijnbehandeling (mediane behandelingsduur 47 dagen) kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling zeer vaak voor (22,2%), $\geq 15\%$ van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling kwam vaak voor (4,2%) en gewichtstoename van $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling kwam soms voor (0,8%). Bij langdurige blootstelling (ten minste 48 weken) kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 25\%$ zeer vaak voor (respectievelijk 64,4%, 31,7% en 12,3%).

² Gemiddelde verhogingen in nuchtere lipidenwaarden (totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden) waren groter bij patiënten zonder bewijs van dysregulatie van lipiden bij aanvang.

³ Er werd gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($< 5,17$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 6,2$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($\geq 5,17$ mmol/l – $< 6,2$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 6,2$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁴ Er werd gezien dat normale nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($< 5,56$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen (≥ 7 mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere

glucosespiegels bij aanvang ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) naar een hoge spiegel (≥ 7 mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁵ Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($< 1,69$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 2,26$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($\geq 1,69$ mmol/l – $< 2,26$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 2,26$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁶ In klinische onderzoeken was de incidentie van parkinsonisme en dystonie bij patiënten die behandeld werden met olanzapine numeriek hoger maar statistisch niet significant verschillend van de placebo. Patiënten die met olanzapine werden behandeld, hadden een lagere incidentie van parkinsonisme, acathisie en dystonie in vergelijking met getitreerde doses van haloperidol. Bij gebrek aan gedetailleerde informatie over de al bestaande historie van individuele acute en tardieve extrapiramidale bewegingsstoornissen, kan nu nog niet worden geconcludeerd dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapiramidale syndromen teweegbrengt.

⁷ Acute symptomen zoals zweten, slaperigheid, tremor, angst, misselijkheid of overgeven zijn gemeld bij abrupt staken van de behandeling met olanzapine.

⁸ In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmaprolactineconcentraties de bovenste limiet van de normale range bij ongeveer 30% van de met olanzapine behandelde patiënten met een normale uitgangsprolactinewaarde. Bij de meerderheid van deze patiënten waren de verhogingen in het algemeen bescheiden en bleven beneden twee keer de bovenste limiet van de normale range.

⁹ Bijwerking is geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.

¹⁰ Beoordeeld via gemeten waarden in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.

¹¹ Bijwerking is geïdentificeerd uit spontane post-marketing meldingen waarbij de frequentie is vastgesteld met gebruik van de geïntegreerde olanzapinedatabase.

¹² Bijwerking geïdentificeerd uit spontane post-marketing meldingen met een frequentie geschat op de bovenste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval, gebruikmakend van de geïntegreerde olanzapinedatabase.

Blootstelling op lange termijn (minimaal 48 weken)

Het aandeel patiënten dat bijwerkingen had in de vorm van klinisch significante veranderingen in gewichtstoename, glucose, totaal/LDL-/HDL-cholesterol of triglyceriden, nam in de tijd toe. Bij volwassen patiënten die een therapie van 9-12 maanden afronden, vertraagde de mate waarin het gemiddelde bloedglucose steeg na ongeveer 6 maanden.

Aanvullende informatie over speciale bevolkingsgroepen

Bij klinische onderzoeken met oudere patiënten met dementie is een verband gelegd tussen de behandeling met olanzapine en een hogere incidentie van sterfgevallen en cerebrovasculaire bijwerkingen in vergelijking met een placebo (zie rubriek 4.4). Zeer

vaak voorkomende bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van olanzapine in deze patiëntengroep waren een abnormaal looppatroon en vallen. Pneumonie, verhoogde lichaamstemperatuur, lethargie, erytheem, visuele hallucinaties en urine-incontinentie werden vaak waargenomen.

In klinische onderzoeken bij patiënten met een geneesmiddelgeïnduceerde (dopamineagonist) psychose in relatie met de ziekte van Parkinson werd een verergering van de parkinsonsymptomatie en hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo.

In één klinisch onderzoek met patiënten met bipolaire manie resulteerde de combinatietherapie van valproaat met olanzapine in een incidentie van neutropenie van 4,1%; mogelijk hebben hoge valproaatspiegels hiertoe bijgedragen. Olanzapine gaf, in combinatie met lithium of valproaat, een toename ($\geq 10\%$) van tremor, droge mond, toename in eetlust en gewicht. Spraakstoornis werd eveneens vaak gerapporteerd. Tijdens de behandeling met olanzapine in combinatie met lithium of valproaat, werd een gewichtstoename van 7% of meer gezien ten opzichte van het lichaamsgewicht bij de start van de behandeling bij 17,4% van de patiënten tijdens acute therapie (tot 6 weken). Langetermijnbehandeling met olanzapine (tot 12 maanden) ter preventie van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis werd in verband gebracht met een gewichtstoename van 7% of meer ten opzichte van het lichaamsgewicht bij de start van de behandeling bij 39,9% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Hoewel er geen klinische onderzoeken, opgezet ter vergelijking van adolescenten en volwassenen, zijn uitgevoerd, zijn gegevens van onderzoeken bij adolescenten vergeleken met die van onderzoeken bij volwassenen.

De volgende tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen die met grotere frequentie zijn gemeld bij adolescenten (leeftijd 13-17 jaar) dan bij volwassen patiënten of bijwerkingen die enkel gemeld zijn tijdens kortdurend klinisch onderzoek met adolescenten. Klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$) lijkt vaker op te treden in de adolescenten populatie in vergelijking met volwassenen met een vergelijkbare blootstelling. De omvang van de gewichtstoename en het aandeel van de adolescenten die een klinisch significante gewichtstoename hadden waren groter na langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) dan na blootstelling gedurende korte tijd.

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De terminologie van de frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

| |
|---|
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen |
| <i>Zeer vaak:</i> Gewichtstoename ¹³ , verhoogde triglyceridespiegels ¹⁴ , grotere eetlust. |
| <i>Vaak:</i> Verhoogde cholesterolspiegels ¹⁵ |
| Zenuwstelselaandoeningen |
| <i>Zeer vaak:</i> Sedatie (waaronder hypersomnie, lethargie, slaperigheid) |

| |
|---|
| Maagdarmstelselaandoeningen |
| <i>Vaak:</i> Droge mond |
| Lever- en galaandoeningen |
| <i>Zeer vaak:</i> Verhogingen van de lever aminotransferasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4). |
| Onderzoeken |
| <i>Zeer vaak:</i> Afname totaal bilirubine, toename van GGT, verhoogde plasmaprolactinespiegels ¹⁶ . |

¹³ Na kortetermijnbehandeling (mediane duur 22 dagen) kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het lichaamsgewicht (kg) bij aanvang zeer vaak voor (40,6%), $\geq 15\%$ van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (7,1 %) en $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (2,5%). Bij langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) kwam $89,4\% \geq 7\%$, $55,3\% \geq 15\%$ en $29,1\% \geq 25\%$ van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling, aan.

¹⁴ Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($< 1,016$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 1,467$ mmol/l), en dat borderline nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($\geq 1,016$ mmol/l – $< 1,467$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Er werd vaak gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($< 4,39$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 5,17$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($\geq 4,39$ mmol/l – $< 5,17$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 5,17$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

¹⁶ Verhoogde plasmaprolactinespiegels zijn gemeld voor 47,4% van de adolescente patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

Zeer vaak voorkomende symptomen bij overdosering (incidentie $> 10\%$) zijn tachycardie, agitatie/agressiviteit, dysartrie, verschillende extrapiramidale symptomen en een verminderd bewustzijn variërend van sedatie tot coma.

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn delirium, convulsie, coma, mogelijke maligne neurolepticasyndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmieën ($< 2\%$ van de gevallen van overdosering) en hart- en ademstilstand. Dodelijke aflopen zijn gemeld bij acute overdoses vanaf 450

mg, maar overleving is ook gemeld na een acute overdosis van ongeveer 2 g olanzapine oraal.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen olanzapine. Het induceren van braken wordt niet aanbevolen. De standaardprocedures voor de behandeling van overdosering kunnen geïndiceerd zijn (dat wil zeggen maagspoeling, toediening van geactiveerde kool). Het is aangetoond dat de gelijktijdige toediening van geactiveerde kool de orale biologische beschikbaarheid van olanzapine met 50 tot 60% vermindert.

Symptomatische behandeling en controle van de vitale orgaanfuncties dienen te worden ingesteld op geleide van het klinisch beeld, waaronder behandeling van hypotensie en circulatoire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine of andere sympathicomimetica met bèta-agonistische activiteit, omdat stimulering van de bètareceptoren de hypotensie kan verergeren. Het volgen van de cardiovasculaire functies is noodzakelijk om mogelijke aritmieën te detecteren. Zorgvuldige medische supervisie en monitoring dienen te worden voortgezet totdat de patiënt is hersteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, diazepines, oxazepines, thiazepines en oxepines. **ATC-code:** N05A H03.

Farmacodynamische effecten

Olanzapine is een antipsychotisch, antimanisch en stemmingstabiliserend middel met een breed farmacologisch profiel over een aantal receptorsystemen.

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten ($K_i < 100$ nM) voor serotonine 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃- en 5HT₆-receptoren, dopamine D₁-, D₂-, D₃-, D₄- en D₅-receptoren, cholinerge muscarinereceptoren (M₁-M₅), α_1 -adrenerge receptoren, en histamine H₁-receptoren.

Diergedragsonderzoeken met olanzapine duiden op 5HT-, dopamine en cholinerg antagonisme, consistent met het receptorbindingsprofiel. Olanzapine vertoonde een hogere *in vitro*-affiniteit voor serotonine 5HT₂- dan dopamine D₂-receptoren en grotere 5HT₂-activiteit dan D₂-activiteit in *in vivo*modellen. Elektrofysiologische onderzoeken toonden aan dat olanzapine selectief het afvuren van de mesolimbische (A10) dopaminerge neuronen reduceert, terwijl het weinig effect heeft op de striatale (A9) banen betrokken bij motorische functies. Olanzapine verlaagde een geconditioneerde vermijdingsreactie, een test die voorspellend is voor antipsychotische activiteit, bij doses lager dan die welke katalepsie veroorzaken, een effect dat wijst op motorische bijwerkingen. Anders dan bij sommige andere antipsychotica neemt bij olanzapine de respons toe in een “anxiolytische” test.

In een Positron Emissie Tomografie (PET) onderzoek bij gezonde vrijwilligers met een éénmalige orale dosis (10 mg) had olanzapine een grotere 5HT_{2A}-receptorbezetting dan dopamine D₂-receptorbezetting. Bovendien bleek uit een Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) onderzoek in schizofrene patiënten dat patiënten, responsief op olanzapine, een lagere striatale D₂-bezetting hadden dan patiënten

responsief op sommige andere antipsychotica en risperidon, terwijl deze vergelijkbaar waren met patiënten responsief op clozapine.

Klinische werkzaamheid

In twee van twee placebogecontroleerde en twee van drie gecontroleerde vergelijkende onderzoeken met meer dan 2900 schizofreniepatiënten die zowel positieve als negatieve symptomen vertoonden, bestond er een verband tussen olanzapine en statistisch significant grotere verbeteringen in negatieve zowel als positieve symptomen.

In een multinationaal, dubbelblind, vergelijkend onderzoek naar schizofrenie, schizoaffectieve en verwante aandoeningen met 1481 patiënten met verschillende mate van gerelateerde depressieve symptomen (baseline gemiddelde van 16,6 op de Montgomery-Asberg Depression Rating (depressieschaal)), vertoonde een prospectieve secundaire analyse van de verandering in de stemmingscore vanaf de baseline tot het eindpunt een statistisch significante verbetering ($P = 0,001$), in het voordeel van olanzapine (-6,0) versus haloperidol (-3,1).

Bij patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis, vertoonde olanzapine een betere werkzaamheid ten opzichte van het placebo en valproaatseminatrium (divalproex) in de reductie van manische symptomen in 3 weken. Olanzapine vertoonde eveneens in vergelijking met haloperidol vergelijkbare werkzaamheidsresultaten, weergegeven als het aandeel van de patiënten met remissie van symptomen van manie en depressie na 6 en 12 weken. In een onderzoek naar een combinatietherapie bij patiënten die werden behandeld met lithium of valproaat gedurende ten minste 2 weken resulteerde de toevoeging van olanzapine 10 mg (co-medicatie met lithium of valproaat) in een grotere vermindering van de symptomen van manie dan een monotherapie met lithium of valproaat na 6 weken.

In een onderzoek naar recidiefpreventie gedurende 12 maanden bij patiënten met manische episode, waarbij met olanzapine remissie werd bereikt, en die vervolgens gerandomiseerd overgingen op olanzapine of een placebo, toonde olanzapine op het primaire eindpunt van recidief van bipolariteit, een statistisch significante superioriteit ten opzichte van het placebo. Olanzapine vertoonde eveneens een statistisch significant voordeel ten opzichte van het placebo gemeten aan de preventie van ofwel recidief van manie of recidief van depressie.

In een tweede onderzoek gedurende 12 maanden naar recidiefpreventie bij patiënten met manische episode die met een combinatie van olanzapine en lithium remissie bereikten en vervolgens gerandomiseerd overgingen op alleen olanzapine of alleen lithium, was olanzapine statistisch niet inferieur aan lithium op het primaire eindpunt van recidief van bipolariteit (olanzapine 30,0%, lithium 38,3%; $p = 0,055$).

In een onderzoek gedurende 18 maanden naar combinatietherapie bij patiënten met manische of gemengde episode die met olanzapine plus een stemmingsstabilisator (lithium of valproaat) waren gestabiliseerd, was een langetermijncombinatietherapie met olanzapine en lithium of valproaat niet statistisch significant beter dan lithium of valproaat afzonderlijk in het uitstellen van recidief van bipolariteit, gedefinieerd overeenkomstig syndroomdiagnostische criteria.

Pediatrie patiënten

Gecontroleerde gegevens over de werkzaamheid voor adolescenten (leeftijd van 13 tot 17 jaar) zijn beperkt tot korte-termijnstudies bij schizofrenie (6 weken) en manie, gerelateerd aan bipolaire I-stoornis (3 weken) waarbij minder dan 200 adolescenten waren betrokken. Olanzapine werd gebruikt als een flexibele dosis, te beginnen met 2,5 mg en toenemend tot 20 mg/dag. Tijdens de behandeling met olanzapine namen de adolescenten in vergelijking met volwassenen significant meer in gewicht toe. De grootte van de veranderingen in totaal nuchter cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en prolactine (zie de rubrieken 4.4 en 4.8) waren groter bij adolescenten dan bij volwassenen. Er zijn geen gecontroleerde gegevens over het handhaven van de effecten of over de veiligheid op lange termijn (zie de rubrieken 4.4 en 4.8). Gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn voornamelijk beperkt tot open-label, ongecontroleerde gegevens.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Olanzapine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening. Het bereikt de piek in de plasmaconcentratie binnen 5 tot 8 uur. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De absolute orale biologische beschikbaarheid in vergelijking met intraveneuze toediening is niet bepaald.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van olanzapine bedroeg ongeveer 93% over het concentratiebereik van ongeveer 7 tot ongeveer 100 ng/ml. Het wordt voornamelijk gebonden aan albumine en α_1 -zure glycoproteïne.

Biotransformatie

Olanzapine wordt in de lever gemetaboliseerd via conjugatieve en oxidatieve paden. Het belangrijkste metaboliet is het 10-N-glucuronide, dat de bloed-hersenbarrière niet passeert. De cytochromen P450-CYP1A2 en P450-CYP2D6 dragen bij aan de vorming van de N-desmethyl- en 2-hydroxymethylmetabolieten, die beide *in vivo* in dierproeven significant minder farmacologische activiteit vertoonden dan olanzapine. De voornaamste farmacologische activiteit is afkomstig van de uitgangsstof, olanzapine.

Eliminatie

Na orale toediening varieerde de gemiddelde terminale halfwaardetijd van olanzapine in gezonde proefpersonen op basis van leeftijd en geslacht.

Bij gezonde ouderen (65 jaar en ouder) versus niet-oude proefpersonen was de gemiddelde halfwaardetijd verlengd (51,8 versus 33,8 uur) en de klaring was verminderd (17,5 versus 18,2 l/uur). De farmacokinetische variabiliteit, waargenomen bij ouderen ligt binnen de grenzen voor de niet-ouderen. Bij 44 patiënten met schizofrenie > 65 jaar hield een dosering van 5 tot 20 mg/dag geen verband met een onderscheidend bijwerkingenprofiel.

Bij vrouwelijke versus mannelijke proefpersonen was de gemiddelde halfwaardetijd enigszins verlengd (36,7 versus 32,3 uur) en de klaring was verminderd (18,9 versus 27,3 l/uur). Olanzapine (5-20 mg) vertoonde echter een vergelijkbaar veiligheidsprofiel bij vrouwelijke (n = 467) en mannelijke patiënten (n = 869).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min) versus gezonde proefpersonen was er geen significant verschil in de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (37,7 versus 32,4 uur) of klaring (21,2 versus 25,0 l/uur). Een massaevenwichtsonderzoek toonde aan dat ongeveer 57% van het radioactief gelabelde olanzapine in de urine werd teruggevonden, hoofdzakelijk als metabolieten.

Leverfunctiestoornis

Een kleine studie naar het effect van een leverfunctiestoornis bij 6 personen met klinisch significante cirrose (Child-Pugh score A (n = 5) en B (n = 1)) toonde weinig effect aan op de farmacokinetiek van oraal toegediend olanzapine (enkelvoudige dosis van 2,5 – 7,5 mg): personen met een milde tot matige leverfunctiestoornis hadden een licht verhoogde systemische klaring en een snellere eliminatiehalfwaardetijd in vergelijking met personen zonder leverfunctiestoornis (n = 3). Er waren meer rokers onder de personen met cirrose (4/6; 67%) dan onder personen zonder leverfunctiestoornis (0/3; 0%).

Rokers

Bij niet-rokende versus rokende proefpersonen (mannen en vrouwen) was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd verlengd (38,6 versus 30,4 uur) en de klaring was verminderd (18,6 versus 27,7 l/uur).

De plasmaklaring van olanzapine is lager bij oudere versus jongere proefpersonen, bij vrouwen versus mannen, en bij niet-rokers versus rokers. Echter, de grootte van de invloed van leeftijd, sekse of roken op de klaring en halfwaardetijd van olanzapine is klein in vergelijking met de totale variabiliteit tussen de individuen.

In een onderzoek van Kaukasische, Japanse en Chinese proefpersonen waren er geen verschillen in de farmacokinetische parameters tussen de drie populaties.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar): De farmacokinetiek van olanzapine is voor adolescenten en volwassenen hetzelfde. In klinisch onderzoek was de gemiddelde olanzapineblootstelling bij adolescenten ongeveer 27% hoger. Tot de demografische verschillen tussen adolescenten en volwassenen horen een lager gemiddeld lichaamsgewicht en er waren minder rokers onder de adolescenten. Zulke factoren dragen mogelijk bij tot de, bij adolescenten waargenomen, hogere gemiddelde blootstelling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit (na eenmalige dosis)

De verschijnselen van orale toxiciteit bij knaagdieren waren kenmerkend voor de krachtige neuroleptische bestanddelen: hypoactiviteit, coma, tremoren, clonische convulsies, speekselvloed en gereduceerde gewichtstoename. De mediane lethale doses waren bij benadering 210 mg/kg (muizen) en 175 mg/kg (ratten). Honden verdroegen enkelvoudige orale doses tot 100 mg/kg zonder mortaliteit. Onder de klinische verschijnselen vielen sedatie, ataxie, tremoren, verhoogde hartslag, moeizame respiratie, miosis en anorexia. Bij apen veroorzaakten eenmalige orale doses tot 100 mg/kg prostratie, en in hogere doses, een verlaagd bewustzijn

Toxiciteit na herhaalde toediening

In onderzoeken met een duur tot 3 maanden bij muizen en tot 1 jaar bij ratten en honden, waren de overheersende effecten: depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS), anticholinerge effecten en perifere hematologische aandoeningen. Er ontstond tolerantie voor de CZS-depressie. Bij hoge doses waren de groeiparameters verlaagd. Tot de reversibele effecten die overeenkomen met verhoogd prolactine bij ratten behoorden een lager gewicht van ovaria en uterus en morfologische veranderingen in het vaginaal epitheel en in de borstklieren.

Hematologische toxiciteit

Effecten op hematologische parameters werden gevonden in alle species, waaronder dosisafhankelijke afnamen in circulerende leukocyten in muizen en aspecifieke verlagingen van circulerende leukocyten in ratten; er was echter geen beenmergcytotoxiciteit aantoonbaar. Reversibele neutropenie, trombocytopenie of anemie traden op bij enkele honden die werden behandeld met 8 of 10 mg/kg/dag (de totale blootstelling aan olanzapine [AUC] is 12 tot 15 maal groter dan dat van een mens aan wie een dosis van 12 mg wordt verstrekt). Bij cytopenische honden werden geen bijwerkingen waargenomen op progenitorcellen en prolifererende cellen in het beenmerg.

Voortplantingstoxiciteit

Olanzapine had geen teratogene effecten. Sedatie had invloed op de paringsprestatie van mannelijke ratten. Oestruscycli werden aangetast bij doses van 1,1 mg/kg (3 keer de maximale menselijke dosis) en de reproductieparameters werden beïnvloed bij ratten die 3 mg/kg toegediend kregen (9 keer zoveel als de maximale humane dosis). Bij de nakomelingen van ratten die olanzapine toegediend kregen, zijn vertragingen in de foetale ontwikkeling en voorbijgaande vermindering in het activiteitsniveau van de nakomelingen waargenomen.

Mutageniciteit

Olanzapine was niet mutageen of clastogeen in een volledige reeks standaardonderzoeken, waaronder mutatieproeven bij bacteriën en *in vitro*- en *in vivo*-proeven met zoogdieren.

Carcinogeniteit

Op grond van de resultaten van onderzoeken met muizen en ratten is geconcludeerd dat olanzapine niet carcinogeen is.

6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactose monohydraat

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Voor 2,5 mg, 5 mg, 10 mg:

Hypromellose (E464)

Macrogol

Titaniumdioxide (E171)

Polysorbaat 80 (E433)

Voor 15 mg:

Hypromellose (E464)

Macrogol

Titaniumdioxide (E171)

Polysorbaat 80 (E433)

Indigokarmijnaluminiumlak (E132)

Voor 20 mg:

Hypromellose (E464)

Macrogol

Titaniumdioxide (E171)

Polysorbaat 80 (E433)

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 15 mg: Alu/Alu-blisterverpakking à 15, 28, 30, 35, 56 of 70 tabletten.

20 mg: Alu/Alu-blisterverpakking à 28, 30, 35, 56 of 70 tabletten..

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Olanzapine Accord 2,5 mg filmomhulde tabletten: RVG 102968
Olanzapine Accord 5 mg filmomhulde tabletten: RVG 102969
Olanzapine Accord 10 mg filmomhulde tabletten: RVG 102971
Olanzapine Accord 15 mg filmomhulde tabletten: RVG 102972
Olanzapine Accord 20 mg filmomhulde tabletten: RVG 102973

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 2010
Datum van laatste verlenging: 28 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 5.2: 7 mei 2021