

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olanzapine Neuraxpharm 2,5 mg filmomhulde tabletten.
Olanzapine Neuraxpharm 5 mg filmomhulde tabletten.
Olanzapine Neuraxpharm 7,5 mg filmomhulde tabletten.
Olanzapine Neuraxpharm 10 mg filmomhulde tabletten.
Olanzapine Neuraxpharm 15 mg filmomhulde tabletten.
Olanzapine Neuraxpharm 20 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olanzapine Neuraxpharm 2,5 mg filmomhulde tabletten. Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg olanzapine. Hulpstoffen met bekend effect:

60,385 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.
0,060 mg sojalecithine per filmomhulde tablet.

Olanzapine Neuraxpharm 5 mg filmomhulde tabletten. Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg olanzapine. Hulpstoffen met bekend effect:

120,770 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.
0,120 mg sojalecithine per filmomhulde tablet.

Olanzapine Neuraxpharm 7,5 mg filmomhulde tabletten. Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg olanzapine. Hulpstoffen met bekend effect:

181,155 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.
0,180 mg sojalecithine per filmomhulde tablet.

Olanzapine Neuraxpharm 10 mg filmomhulde tabletten. Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olanzapine. Hulpstoffen met bekend effect:

241,540 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.
0,240 mg sojalecithine per filmomhulde tablet.

Olanzapine Neuraxpharm 15 mg filmomhulde tabletten. Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg olanzapine. Hulpstoffen met bekend effect:

362,31 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.
0,36 mg sojalecithine per filmomhulde tablet.

Olanzapine Neuraxpharm 20 mg filmomhulde tabletten. Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olanzapine. Hulpstoffen met bekend effect:

483,08 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.
0,48 mg sojalecithine per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten:

- Olanzapine Neuraxpharm 2,5 mg: ronde, witte, biconvexe tabletten. De tabletten hebben een diameter van 6,00-6,30 mm.
- Olanzapine Neuraxpharm 5 mg: ronde, witte, biconvexe tabletten met aan een zijde de inscriptie "5". De tabletten hebben een diameter van 7,50-7,80 mm.
- Olanzapine Neuraxpharm 7,5 mg: ronde, witte, biconvexe tabletten met aan een zijde de inscriptie "7,5". De tabletten hebben een diameter van 9,00-9,30 mm.
- Olanzapine Neuraxpharm 10 mg: ronde, witte, biconvexe tabletten met aan een zijde de inscriptie "10". De tabletten hebben een diameter van 10,00-10,30 mm.
- Olanzapine Neuraxpharm 15 mg: rechthoekige, blauwe, biconvexe tabletten met aan een zijde de inscriptie "15". De tabletten hebben een maximale diameter van 14,9-17,1 mm en een minimale diameter van 6,5-7,5 mm.
- Olanzapine Neuraxpharm 20 mg: rechthoekige, roze, biconvexe tabletten met aan een zijde de inscriptie "20". De tabletten hebben een maximale diameter van 15,8-18,2 mm en een minimale diameter van 7,9-9,1 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Olanzapine is bestemd voor de behandeling van schizofrenie.

Olanzapine is effectief bij het handhaven van de klinische verbetering bij voortgezette behandeling van patiënten die in het beginstadium reageerden op de behandeling.

Olanzapine is bestemd voor de behandeling van matig tot ernstige manische episode.

Bij patiënten wier manische episode heeft gereageerd op behandeling met olanzapine, is olanzapine bestemd ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Schizofrenie: de aanbevolen startdosering voor olanzapine is 10 mg per dag.

Manische episode: de startdosering is 15 mg als eenmaal daagse dosis bij monotherapie of 10 mg dagelijks bij combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

Ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis: de aanbevolen startdosering is 10 mg per dag. Bij patiënten die olanzapine hebben gekregen voor de behandeling van een manische episode, dient een behandeling ter voorkoming van een recidief worden voortgezet met dezelfde dosis. Indien zich een nieuwe manische, gemengde of depressieve episode voordoet, dient de therapie met olanzapine te worden voortgezet (met optimalisering van de dosis indien noodzakelijk), met aanvullende therapie om de stemmingssymptomen te behandelen, op geleide van het klinische beeld.

Tijdens de behandeling van schizofrenie, een manische episode en ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis, kan de dagelijkse dosis worden aangepast op basis van het individuele klinische beeld binnen een bereik van 5-20 mg per dag. Een verhoging tot een dosering groter dan de aanbevolen startdosering wordt enkel aanbevolen na een juiste medische herbeoordeling en dient normaal gesproken alleen plaats te vinden met intervallen van niet minder dan 24 uur. Olanzapine

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

Ouderen

Een lagere startdosering (5 mg/dag) wordt niet routinematig aanbevolen, maar dient overwogen te worden voor personen van 65 jaar en ouder indien klinische factoren dit rechtvaardigen (zie rubriek 4.4).

Verminderde nier- en/of leverfunctie

Een lagere startdosering (5 mg) dient overwogen te worden voor deze patiënten. In geval van matige leverinsufficiëntie (cirrose, Child-Pugh Klasse A of B) dient de startdosering 5 mg te zijn en slechts met voorzichtigheid te worden verhoogd.

Rokers

De startdosering en het doseringsbereik hoeven niet routinematig aangepast te worden voor niet- rokers t.o.v. rokers. Het metabolisme van olanzapine kan geïnduceerd worden door roken. Klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging van de olanzapinedosis kan, indien nodig, overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Wanneer meer dan 1 factor aanwezig is die kan leiden tot een trager metabolisme (vrouwelijk geslacht, bejaarden, niet-rokerstatus) dient overwogen te worden de startdosering te verlagen. Een verhoging in dosering, indien aangewezen, dient bij deze patiënten met de nodige voorzichtigheid plaats te vinden.

(Zie rubrieken 4.5 en 5.2)

Pediatrische patiënten

Olanzapine wordt op grond van het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid ervan, afgeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Een grotere gewichtstoename, veranderingen in lipiden en prolactine zijn gemeld in korte termijn onderzoeken 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten met een bekend risico op nauwekamerhoekglaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens behandeling met antipsychotica kan het meerdere dagen tot enkele weken duren voordat de klinische toestand van de patiënt verbetert. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden tijdens deze periode.

Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

Door een toename in mortaliteit en het risico op CVA (cerebrovasculair accident) wordt olanzapine niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (6-12 weken durend) 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 overlijden was niet gerelateerd aan de dosis olanzapine (gemiddelde dagdosering 4,4 mg) of de duur van de behandeling. Risicofactoren die deze patiëntenpopulatie vatbaar kunnen maken voor verhoogde mortaliteit zijn: leeftijd > 65 jaar, dysfagie,

sedatie, ondervoeding en dehydratatie, longaandoeningen (bijvoorbeeld pneumonie, met of zonder aspiratie) of gelijktijdig gebruik van benzodiazepines. Echter, de hogere incidentie van overlijden in de groep die behandeld werd met olanzapine vergeleken met de met placebo behandelde patiënten was onafhankelijk van deze risicofactoren.

In dezelfde klinische onderzoeken waren cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld CVA, beroerte, transient ischemic attack (TIA), waaronder gevallen met dodelijke afloop, gemeld. Er was een 3-voudige toename in cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten behandeld met olanzapine vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld (1,3% versus 0,4 %, respectievelijk). Alle olanzapine- en placebobehandelde patiënten die een cerebrovasculaire bijwerking hadden ervaren, hadden voorafgaand aan deze bijwerking bestaande risicofactoren. Leeftijd > 75 jaar en vasculair/gemengde dementie werden geïdentificeerd als risicofactoren voor cerebrovasculaire bijwerkingen geassocieerd met olanzapinebehandeling. De werkzaamheid van olanzapine werd in deze onderzoeken niet bewezen.

Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen voor de behandeling van door geneesmiddelengeïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In klinische onderzoeken werd verergering van de parkinsonsymptomen en -hallucinaties zeer vaak gemeld, vaker dan bij placebo (zie rubriek 4.8), en olanzapine was niet effectiever dan placebo in de behandeling van psychotische symptomen. In deze onderzoeken was het vereist dat patiënten in het begin stabiel waren op de laagste effectieve dosis van antiparkinsongeneesmiddelen (dopamineagonist) en gedurende het gehele onderzoek dezelfde antiparkinsongeneesmiddelen bleven gebruiken, in dezelfde dosering. Olanzapine werd gestart met 2,5 mg/dag en opgebouwd tot een maximum van 15 mg/dag, gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

Maligne Neuroleptisch Syndroom (MNS)

MNS is een potentieel levensbedreigende aandoening die geassocieerd wordt met antipsychotica. In zeldzame gevallen is ook melding gemaakt van MNS in verband met het gebruik van olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde geestestoestand en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en cardiale dysritmie). Bijkomende verschijnselen kunnen zijn een verhoogd creatinefosfokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Wanneer een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die duiden op MNS, of onverklaarde hoge koorts heeft zonder aanvullende klinische verschijnselen van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief olanzapine, gestaakt te worden.

Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of ontwikkeling van of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, is soms gemeld, waaronder enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor zijn. Geadviseerd wordt om patiënten klinisch adequaat te volgen zoals beschreven wordt in de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld door het meten van bloedglucose bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna jaarlijks. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief Olanzapine Neuraxpharm, dienen te worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte). Patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op tekenen van verslechtering van de glucosecontrole. Daarnaast dient ook regelmatig het gewicht te 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 placebogecontroleerd klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen klinisch adequaat gereguleerd te worden, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief Olanzapine Neuraxpharm, dienen regelmatig gecontroleerd te worden op lipiden in

overeenstemming met gebruikte 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* een anticholinerge activiteit vertoonde, bleek uit de klinische onderzoeken een lage incidentie van gerelateerde gevallen. Aangezien klinische ervaring met olanzapine bij patiënten die lijden aan een bijkomende aandoening beperkt is, wordt geadviseerd dit met voorzichtigheid voor te schrijven aan patiënten met prostaathypertrofie of paralytische ileus en aanverwante aandoeningen.

Leverfunctie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT) werden vaak waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden en deze waarden dienen periodiek te worden gecontroleerd bij patiënten met verhoogde ALAT en/of ASAT; bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen; bij patiënten met reeds bestaande aandoeningen met beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die behandeld worden met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen waarin hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) is gediagnosticeerd dient de behandeling te worden gestaakt.

Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een laag aantal leukocyten en/of neutrofielen, om welke reden dan ook, bij patiënten met comedatie waarvan bekend is dat deze neutropenie kan veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddel-geïnduceerde beenmergdepressie/toxiciteit, bij patiënten met beenmergdepressie ten gevolge van een gelijktijdige ziekte, radiotherapie of chemotherapie en bij patiënten met hypereosinofilie of met myeloproliferatieve ziekte. Bij gelijktijdige toediening van olanzapine met valproaat is vaak neutropenie gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Beëindiging van de behandeling

Acute symptomen zoals transpireren, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of braken zijn zelden gemeld ($\geq 0,01\%$ en $<0,1\%$) wanneer olanzapine abrupt wordt gestaakt.

QT-interval

In klinisch onderzoek werd een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF] ≥ 500 milliseconden [msec] op een willekeurig moment na baseline bij patiënten met een baseline QTcF < 500 msec) soms (0,1 tot 1 %) gemeld bij patiënten behandeld met olanzapine zonder een significant verschil in cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met placebo behandelde patiënten. Zoals bij andere antipsychotica, is echter voorzichtigheid geboden wanneer olanzapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen die het QTc- interval verlengen, vooral bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

Trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuzetrombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Olanzapine Neuraxpharm onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Algemene werking op het zenuwstelsel

Aangezien olanzapine voornamelijk op het centrale zenuwstelsel werkt, is voorzichtigheid geboden wanneer het in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen dan wel alcohol wordt gebruikt. Omdat het *in vitro* dopamineantagonisme vertoont, kan olanzapine de effecten van directe en indirecte dopamineagonisten tegenwerken.

Convulsies

Olanzapine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen of voor wie factoren gelden die de drempel voor het krijgen van een toeval 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 vergelijkende onderzoeken van één jaar of korter werd olanzapine geassocieerd met een statistisch significant lagere incidentie van behandeling gerelateerde dyskinesie. Het risico van tardieve dyskinesie neemt echter toe bij langdurige therapie; als er daarom klachten of symptomen van tardieve dyskinesie optreden bij een patiënt die olanzapine gebruikt, dient een verlaging van de dosering of staking overwogen te worden. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs verschijnen na het staken van de behandeling.

Orthostatische hypotensie

Tijdens klinische studies met olanzapine werd posturale hypotensie niet vaak waargenomen bij ouderen. Zoals bij andere antipsychotica is het aanbevolen de bloeddruk regelmatig te meten bij patiënten ouder dan 65 jaar.

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 de behandeling van kinderen en adolescenten. Onderzoeken bij patiënten tussen 13-17 jaar lieten diverse ongewenste bijwerkingen zien, zoals gewichtstoename, veranderingen in metabole parameters en toename van prolactinespiegels (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Lactose

Olanzapine Neuraxpharm tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose- intolerantie, personen met Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sojalecithine

Olanzapine Neuraxpharm tabletten bevatten sojalecithine. Patiënten die allergisch zijn voor pindanoten of soja dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Mogelijke interacties met invloed op olanzapine

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

Inductie van CYP1A2

Het metabolisme van olanzapine kan geïnduceerd worden door roken en carbamazepine, wat kan leiden tot verminderde concentraties van olanzapine. Slechts lichte tot matige verhoging van de klaring van olanzapine is waargenomen. De klinische consequenties zijn waarschijnlijk beperkt, maar klinische controle wordt aanbevolen en een toename van de dosis olanzapine kan, indien noodzakelijk, overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Remming van CYP1A2

Van fluvoxamine, een specifieke CYP1A2-remmer, is aangetoond dat het metabolisme van olanzapine significant remt. De gemiddelde toename in de C_{max} van olanzapine, volgend op fluvoxamine, was 54% bij vrouwelijke niet-rokers en 77% bij mannelijke rokers. De gemiddelde toename van de AUC van olanzapine, was respectievelijk 52% en 108%. Een lagere startdosis van olanzapine moet worden overwogen bij patiënten die fluvoxamine of enige andere CYP1A2-remmers gebruiken, zoals ciprofloxacin. Een lagere dosis olanzapine moet worden overwogen als wordt begonnen met een behandeling met een remmer van CYP1A2.

Verminderde biologische beschikbaarheid

Geactiveerde kool vermindert de biologische beschikbaarheid van oraal olanzapine met 50 tot 60% en moet tenminste 2 uur voor of na olanzapine worden ingenomen.

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

Mogelijkheid van olanzapine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Olanzapine kan een antagonistisch effect hebben op directe en indirecte dopamineagonisten. Olanzapine remt niet de belangrijkste CYP450 iso-enzymen *in vitro* (bijvoorbeeld 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Er wordt dus geen specifieke interactie verwacht, zoals gecontroleerd met behulp van *in vivo* studies waar geen remming van het metabolisme van de volgende actieve stoffen werd gevonden: tricyclische antidepressiva (die voornamelijk de CYP2D6 route vertegenwoordigen), warfarine (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) of diazepam (CYP3A4 en 2C19). Olanzapine liet geen interactie zien wanneer het gelijktijdig werd toegediend met Lithium of biperiden. Therapeutische controle van de valproaatplasma'spiegels gaf een indicatie dat aanpassing van de valproaatdosis noodzakelijk is na de start van gelijktijdige toediening van olanzapine.

Algemene werking op het zenuwstelsel

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die alcohol gebruiken of geneesmiddelen krijgen die depressie van het centrale zenuwstelsel kunnen veroorzaken.

Gelijktijdig 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 wanneer olanzapine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate, goed-gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen beschikbaar. Patiënten dienen te worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij zwanger raken, of zwanger willen worden tijdens de behandeling met olanzapine. Niettemin, omdat de humane ervaring beperkt is, dient olanzapine slechts gebruikt te worden tijdens de zwangerschap wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Pasgeboren kinderen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder olanzapine), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapyramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

In een onderzoek bij gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, werd olanzapine uitgescheiden in de

moedermelk. De gemiddelde blootstelling van het kind (mg/kg) in "steady-state" werd geschat op 1,8% van de maternale olanzapine dosis (mg/kg). Patiënten dienen te worden geadviseerd het kind geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van olanzapine.

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. Aangezien olanzapine slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, dienen patiënten gewaarschuwd te worden voor het gebruik van machines, waaronder motorvoertuigen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

De meest frequent (gezien bij ≥ 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, toegenomen eetlust, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, leukopenie, neutropenie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, orthostatische hypotensie, anticholinerge effecten, voorbijgaande asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (zie rubriek 4.4), huiduitslag, asthenie, moeheid, en oedeem.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft een overzicht met bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die zijn gemeld via spontane meldingen en tijdens de klinische onderzoeken. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. De frequenties 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 lymfestelsel-aandoeningen				
	Eosinofilie Leukopenie Neutropenie		Trombocyto- Penie ¹¹	
Immuunsysteemaandoeningen				
		Overgevoeligheid ¹¹		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen				

Gewichtstoename ¹	Verhoogde cholesterol-spiegels ^{2,3} Verhoogde glucose-spiegels ⁴ Verhoogde triglyceride-spiegels ^{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)	Onderkoeling ¹² .	
Zenuwstelselaandoeningen				
Somnolentie	Duizeligheid ⁶ Acathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesie ⁶	Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen, een voorgeschieden is van toevallen of risicofactoren voor convulsies gemeld is ¹¹ . Dystonie (inclusief oogdraaiingen) ¹¹ Tardieve dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysartrie Stotteren ¹¹ Rusteloze benen syndroom	Maligne Neuroleptica-syndroom (MNS) (zie rubriek 4.4) Ontwenning-verschijnselen ^{7,12}	Ontwenning-verschijnselen ⁷
Hartaandoeningen				
		Bradycardie QTc-verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fibrillatie plotselinge dood (zie rubriek 4.4) ¹¹	¹
Bloedvataandoeningen				
Orthostatische hypotensie ¹⁰		Trombo-embolie (inclusief		
		longembolie en diepe veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				

		Epistaxis ⁹		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief constipatie en droge mond.	Opgezwollen buik ⁹ Hypersalivatie ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Lever- en galaandoeningen				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferases (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie 4.4)		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) ¹¹	
Huid- en onderhuid- aandoeningen				
	Huiduitslag	Fotosensitieve reactie Alopecia		Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
	Artralgie ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Nier- en urineweg- aandoeningen				
		Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagde Urinelozing ¹¹		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				
				Neonataal geneesmiddel-onttrekkingsyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				

	Erectiestoornis bij mannen Verminderd libido bij mannen en vrouwen	Amenorroe Vergroting van de borsten Galactorroe bij vrouwen Gynaecomastie / vergroting van de borsten bij mannen	Priapisme ¹²	
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen				
	Asthenie Moeheid Oedeem Koorts ¹⁰			
Onderzoeken				
Verhoogde plasma-prolactine-spiegels ⁸	Verhoogde Alkalinefosfatase ¹⁰ Hoge creatinefoskokinase ¹¹ Hoge gammaglutamyl-transferase ¹⁰ Hoog urinezuur ¹⁰	Verhoogde totale bilirubine		

¹ Klinisch significante gewichtstoename werd gezien bij alle Body Mass Index (BMI)-categorieën. 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 (tenminste 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 disregulatie 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) kwam 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 behandeld

met olanzapine numeriek hoger, maar niet statistisch significant verschillend van placebo. Patiënten behandeld met olanzapine hadden een lagere incidentie van parkinsonisme, acathisie en dystonie vergeleken met getitreerde doses van haloperidol. Door gebrek aan gedetailleerde informatie over de voorgeschiedenis van individuele acute en tardieve extrapiramidale bewegingsstoornissen, kan men op dit ogenblik niet concluderen dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapiramidale syndromen voortbrengt.

⁷ Acute symptomen zoals zweten, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid en overgeven zijn gemeld wanneer olanzapine plotseling wordt gestaakt.

⁸ In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmaprolactine concentraties 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 het normale bereik.

⁹ Bijwerking geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.

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

¹¹ Bijwerking 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.

Langdurige blootstelling (tenminste 48 weken)

Het aandeel van de patiënten die klinische significante negatieve veranderingen ondervonden met betrekking tot gewichtstoename, glucose, totaal/LDL/HDL-cholesterol of triglyceriden nam in de loop van de tijd toe. Bij volwassen patiënten die gedurende 9-12 maanden werden behandeld, was de snelheid wanneer de gemiddelde bloedglucose toenam, vertraagd na ongeveer 6 maanden.

Aanvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties

In klinische onderzoeken bij oudere patiënten met dementie werd behandeling met olanzapine in verband gebracht met een hogere incidentie van mortaliteit en cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo (zie ook 4.4).

Zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerkingen 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 (1-10%) waargenomen.

Uit klinische onderzoeken bij patiënten met een geneesmiddelgeïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij de ziekte van Parkinson werd een verergering van de parkinsonsymptomatologie en -hallucinaties zeer vaak gemeld, vaker dan bij placebo.

In één klinisch onderzoek bij patiënten met bipolaire manie resulteerde de combinatietherapie van valproaat met olanzapine in een neutropenie incidentie 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 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 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 zijn uitgevoerd om adolescenten te vergelijken met volwassenen, zijn gegevens uit onderzoeken met adolescenten vergeleken met die uit onderzoeken met volwassenen.

De volgende tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen die met grotere frequentie zijn gemeld bij adolescente patiënten (leeftijd 13-17 jaar) dan bij volwassen patiënten of bijwerkingen die enkel gemeld zijn tijdens klinisch onderzoek op korte termijn met adolescente patiënten. Klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$) lijkt vaker op te treden in de adolescente populatie in vergelijking met volwassenen met een vergelijkbare blootstelling. De omvang van de gewichtstoename en het aandeel van de adolescente patiënten 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 Ze ¹³ er vaak: Gewichtstoename ¹³ , verhoogde triglyceridespiegels ¹⁴ , toegenomen eetlust. Vaak: Verhoogde cholesterolspiegels ¹⁵
Zenuwstelselaandoeningen Ze ¹³ er vaak: Sedatie (met inbegrip van: hyposomnie, lethargie, slaperigheid).
Maagdarmstelselaandoeningen Vaak: Droge mond
Lever- en galaandoeningen Ze ¹³ er vaak: Verhogingen van de levertransaminasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4).
Onderzoeken Ze ¹³ er vaak: Afgenomen totaal bilirubine, toegenomen 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 triglyceridespiegels bij aanvang ($< 1,016$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 1,467$ mmol/l), en dat borderline nuchtere triglyceridespiegels 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 werden gemeld in 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen

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

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn delirium, convulsie, coma, mogelijk maligne neuroleptica syndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmieën (< 2% van de gevallen van overdosering) hart- en ademstilstand. Dodelijke aflopen zijn gemeld bij acute overdoses vanaf 450 mg maar overleving is ook gemeld na 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 van toepassing 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 klinische beeld, waaronder behandeling van hypotensie en circulatoire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine, of andere sympathomimetica 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 monitoren dient 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: N05AN03.

Farmacodynamische effecten

Olanzapine is een antipsychoticum, een middel tegen manie en een stemmingsstabilisator dat een breed farmacologisch profiel vertoont in een aantal receptorsystemen.

In preklinische studies vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten (K_i ; <100 nM) voor serotonine 5HT_{2A/2C}, 5HT₁, 5HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerge muscarinereceptoren (M₁–M₅); α_1 adrenerge; en histamine-H₁-receptoren. Diergedragsstudies met olanzapine duiden op 5HT₂, 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 5HT_{1A} activiteit in *in vivo*-modellen. Elektrofysiologische studies toonden aan dat olanzapine selectief het vuren 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 catalepsie 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 PET-studie (positronemissietomografie) bij gezonde vrijwilligers met een eenmalige orale dosis (10 mg) had olanzapine een grotere 5HT_{2A} receptorbezetting dan dopamine 5HT_{2A} receptorbezetting. Bovendien bleek uit een SPECT studie in schizofrene patiënten dat patiënten gevoelig voor olanzapine een lagere striatale 5HT_{2A} bezetting hadden dan patiënten gevoelig voor sommige andere antipsychotica en risperidone, terwijl deze vergelijkbaar waren met patiënten gevoelig voor clozapine.

Klinische werkzaamheid

In 2 op 2 placebo en 2 op 3 gecontroleerde vergelijkende studies met meer dan 2900 schizofrene patiënten die zowel positieve als negatieve symptomen vertoonden, werd olanzapine geassocieerd met statistisch significant grotere verbeteringen van zowel negatieve als positieve symptomen.

In een multinationale, dubbelblinde, vergelijkende studie van schizofrenie, schizoaffectieve en aanverwante stoornissen, waarbij 1481 patiënten met verschillende graad van geassocieerde depressieve symptomen (gemiddelde uitgangswaarde van 16,6 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MADRS) betrokken waren, toonde een prospectieve secundaire analyse een statistisch significante verbetering aan ($p=0,001$) in de verandering van de gemoedsscore van uitgangswaarde tot eindwaarde, in het voordeel van olanzapine (-6,0) ten opzichte van haloperidol (-3,1).

Bij patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis vertoonde olanzapine superieure effectiviteit ten opzichte van placebo en valproaatseminatrium, in afname van manische symptomen over een periode van 3 weken. Olanzapine vertoonde vergelijkbare resultaten in effectiviteit ten opzichte van haloperidol, uitgedrukt in de proportie van patiënten die een symptomatische remissie van manie en depressie hadden bij 6 en 12 weken. In een comedicationonderzoek waarbij patiënten tenminste 2 weken werden behandeld met lithium of valproaat, resulteerde de gelijktijdige toediening van 10 mg olanzapine (co-medicatie met lithium of valproaat) in een grotere afname van symptomen van manie dan met lithium- of valproaat-monotherapie na 6 weken.

In een 12 maanden durende recidiefpreventiestudie bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine en vervolgens gerandomiseerd werden naar olanzapine of placebo, liet olanzapine een statistisch significante superioriteit boven placebo zien, gemeten volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief. Olanzapine liet ook een statistisch significant voordeel boven placebo zien in termen van preventie van ofwel een recidief van manie ofwel een recidief van depressie.

In een tweede 12 maanden durende recidiefpreventiestudie bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met een combinatie van olanzapine en lithium en vervolgens gerandomiseerd werden naar enkel olanzapine of lithium, was olanzapine statistisch non-inferieur aan lithium volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief (olanzapine 30,0%, lithium 38,3%; $p = 0,055$).

In een 18 maanden durende studie met combinatietherapie bij patiënten met een manische of gemengde episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine in combinatie met een stemmingsstabilisator (lithium of valproaat), was olanzapine combinatietherapie met lithium of valproaat op lange termijn niet statistisch significant superieur ten opzichte van enkel lithium of valproaat in het uitstellen van een bipolair recidief, gedefinieerd volgens (diagnostische) criteria van het syndroom.

Pediatrische patiënten

De ervaring met adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar) is beperkt tot werkzaamheidsgegevens voor de korte termijn bij schizofrenie (6 weken) en manie geassocieerd met bipolaire I-stoornis (3 weken), waar minder dan 200 adolescenten bij betrokken waren. Olanzapine werd gebruikt in een flexibele dosering beginnend met 2,5 en oplopend tot 20 mg/dag. Tijdens de behandeling met olanzapine namen de adolescenten significant veel meer in gewicht toe dan volwassenen. De omvang van veranderingen in nuchter totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en prolactine (zie rubriek 4.4 en 4.8) was groter bij adolescenten dan bij volwassenen. Er zijn geen gecontroleerde gegevens over het behoud van effect of over de veiligheid op de lange termijn (zie rubriek 4.4 en 4.8). Informatie over langetermijnveiligheid is primair beperkt tot open label, ongecontroleerde data.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Olanzapine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening, waarbij de piekplasmaconcentraties worden bereikt na 5 tot 8 uur. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De absolute orale biologische beschikbaarheid t.o.v. intraveneuze toediening is niet vastgesteld.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van olanzapine bedroeg ongeveer 93% over het concentratiebereik van ongeveer 7 tot ongeveer 1000 ng/ml. Het wordt voornamelijk gebonden aan albumine en α 1-zure glycoproteïne.

Biotransformatie

Olanzapine wordt gemetaboliseerd in de lever via conjugatie en oxidatie. De belangrijkste metaboliet is het 10-N-glucuronide, dat de bloed-hersenbarrière niet passeert. Cytochroom P450-CYP1A2 en P450-CYP2D6 dragen bij tot de vorming van de N-desmethyl- en 2-hydroxymethylmetabolieten, die beide significant minder in vivo farmacologische activiteit vertoonden dan olanzapine in dierstudies. De overheersende farmacologische activiteit komt van de moederstof olanzapine.

Eliminatie

Na orale toediening varieerde de terminale eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine bij gezonde personen met leeftijd en geslacht.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine is bij gezonde ouderen (65 jaar en ouder) verlengd vergeleken met niet-ouderen (51,8 uur t.o.v. 33,8 uur), en de klaring was afgenomen (17,5 t.o.v. 18,2 l/uur). De farmacokinetische variabiliteit waargenomen bij ouderen valt binnen de variabiliteit bij niet-ouderen. Bij 44 schizofrene patiënten ouder dan 65 jaar was een dosis van 5 tot 20 mg niet geassocieerd met een afwijkend profiel van ongewenste effecten.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine is bij vrouwen enigszins verlengd (36,7 uur t.o.v. 32,3 uur) vergeleken met mannen en de klaring was afgenomen (18,9 t.o.v. 27,3 l/uur). Echter, olanzapine (5-20 mg) vertoonde een vergelijkbaar veiligheidsprofiel bij zowel vrouwelijke (n=467) als bij mannelijke patiënten (n=869).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min) was er ten opzichte van gezonde personen geen significant verschil in gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (37,7 t.o.v. 32,4 uur) of klaring (21,2 t.o.v. 25,0 l/uur). Een massa-balansstudie toonde aan dat ongeveer 57% van radiogelabeld olanzapine in de urine verscheen, 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 (0/2; 0%).

Rokers

Bij niet-rokers was t.o.v. de rokers (mannen en vrouwen) de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (38,6 uur t.o.v. 30,4 uur) verlengd en de klaring (18,6 t.o.v. 27,7 l/uur) afgenomen.

De plasmaklaring van olanzapine is lager in ouderen dan in jongeren, in vrouwen dan in mannen, en in niet-rokers dan in rokers. Echter, de grootte van de invloed van leeftijd, geslacht of roken op de klaring en halfwaardetijd van olanzapine is klein in vergelijking met de totale interindividuele variabiliteit.

In een onderzoek van Kaukasische, Japanse en Chinese personen waren er geen verschillen in de farmacokinetische parameters tussen de 3 populaties.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar): De farmacokinetiek van olanzapine is vergelijkbaar tussen adolescenten en volwassenen. In klinisch onderzoek was de gemiddelde olanzapine blootstelling bij adolescenten ongeveer 27 % hoger. Demografische verschillen tussen adolescenten en volwassenen omvatten een lager gemiddeld lichaamsgewicht en er waren minder rokers onder de adolescenten. Dergelijke factoren dragen mogelijk bij aan een hogere gemiddelde blootstelling bij adolescenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit (na eenmalige dosis)

De symptomen van toxiciteit bij knaagdieren na orale toediening waren karakteristiek voor potente neuroleptica: hypo-activiteit, coma, tremor, clonische toevallen, speekselvloed, en gereduceerde gewichtstoename. De mediane letale doses waren ongeveer 210 mg/kg (muizen) en 175 mg/kg (ratten). Honden verdroegen eenmalige orale doses tot 100 mg/kg zonder mortaliteit. De klinische symptomen omvatten sedatie, ataxie, tremor, verhoging van de hartfrequentie, bemoeilijkte ademhaling, miose, en anorexia. Bij apen veroorzaakten eenmalige orale doses tot 100 mg/kg prostratie, en in hogere doses, een verlaagd bewustzijn.

Toxiciteit na herhaalde toediening

Bij studies met een duur tot 3 maanden bij muizen en tot 1 jaar bij ratten en honden werden voornamelijk depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS), anticholinerge effecten, en perifere hematologische stoornissen gezien. Er ontwikkelde zich tolerantie voor de CZS-depressie. Groeiparameters verminderden bij hoge doses. Bij ratten zijn reversibele effecten gezien passend bij een verhoogde prolactinespiegel. Zij omvatten een gewichtsvermindering van de ovaria en uterus, en morfologische veranderingen in het vaginaal epitheel en in borstklieren.

Hematologische toxiciteit

Effecten op hematologische parameters werden gevonden in alle species, waaronder dosisafhankelijke afnames in circulerende leukocyten in muizen en specifieke verlagingen van circulerende leukocyten in ratten; er was echter geen beenmergcytotoxiciteit aantoonbaar. Er ontwikkelde zich bij enkele honden die behandeld werden met 8 of 10 mg/kg/dag (totale olanzapine blootstelling [AUC] is 12-15 maal de dosis van 12 mg aan de mens) reversibele neutropenie, trombocytopenie of anemie. Bij cytopenische honden werden geen ongewenste effecten waargenomen op moedercellen en prolifererende cellen in het beenmerg.

Voortplantingstoxiciteit

Olanzapine had geen teratogene effecten. Sedatie beïnvloedde de paringsprestatie van mannelijke ratten. Bij ratten werden de oestruscycli beïnvloed bij doses van tenminste 1,1 mg/kg (3 maal de maximale dosis bij de mens) en de voortplantingsparameters werden beïnvloed bij doses van tenminste 3 mg/kg (9 maal de maximale dosis bij de mens). De nakomelingen van met olanzapine behandelde ratten bleken in foetale ontwikkeling vertraagd te zijn en bij deze werden voorbijgaande dalingen in activiteit gezien.

Mutageniciteit

In een volledige reeks van standaardtesten, waaronder bacteriële mutatietesten en *in vitro* en *in vivo* zoogdier testen, was olanzapine niet mutageen noch veroorzaakte het chromosoombreuk.

Carcinogeniteit

Op basis van de resultaten van studies bij muizen en ratten werd geconcludeerd dat olanzapine niet carcinogeen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Olanzapine Neuraxpharm 2,5mg, 5 mg, 7,5 mgen 10 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
E460
Laag gesubstitueerd
Hydroxypropylcellulose (E463) Crospovidon
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat E470

Omhulling van tablet

Polyvinylalcohol Titaniumdioxide E171Talk
Sojalecithine E322
Xanthaangom E415

Olanzapine Neuraxpharm 15 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Lactosemonohydraat Microkristallijne
cellulose E460
Laag gesubstitueerd
Hydroxypropylcellulose (E463)
Crospovidon
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat E470

Omhulling van tablet

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide E171
Talk
Sojalecithine E322
Xanthaangom E415
Indigokarmijn E-132

Olanzapine Neuraxpharm 20 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose E460
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose (E463)
Crospovidon
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat E470

Omhulling van tablet

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide E171
Talk
Sojalecithine E322
Xanthaangom E415
IJzeroxide Rood E- 1 72

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Al/PVC/Al blisterverpakking

Olanzapine Neuraxpharm 2,5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in PA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen, in doosjes van 28, 35, 56 of 70 tabletten per doosje.
Olanzapine Neuraxpharm 5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in PA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen, in doosjes van 28, 35, 56 of 70 tabletten per doosje.
Olanzapine Neuraxpharm 7,5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in PA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen, in doosjes van 28, 35, 56 of 70 tabletten per doosje.
OLANZAPINE NY"ZOL 10 mg tabletten zijn verkrijgbaar in PA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen, in doosjes van 7, 28, 35, 56 of 70 tabletten per doosje.
Olanzapine Neuraxpharm 15 mg tabletten zijn verkrijgbaar in PA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen, in doosjes van 28, 35, 56 of 70 tabletten per doosje.
Olanzapine Neuraxpharm 20 mg tabletten zijn verkrijgbaar in PA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen, in doosjes van 28, 35, 56 of 70 tabletten per doosje.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert Straße 23
40764 Langenfeld
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR NET IN DE HANDEL BRENGEN

Olanzapine Neuraxpharm 2,5 mg: RVG 35012
Olanzapine Neuraxpharm 5 mg: RVG 35013
Olanzapine Neuraxpharm 7,5 mg: RVG 35014
Olanzapine Neuraxpharm 10 mg: RVG 35015
Olanzapine Neuraxpharm 15 mg: RVG 103398
Olanzapine Neuraxpharm 20 mg: RVG 103399

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 september 2009
Datum van hernieuwing van de vergunning: 12 januari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1 en 7: 15 juni 2023.