

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 1 van 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Malanxin 2,5 mg, filmomhulde tabletten
 Malanxin 5 mg, filmomhulde tabletten
 Malanxin 7,5 mg, filmomhulde tabletten
 Malanxin 10 mg, filmomhulde tabletten
 Malanxin 15 mg, filmomhulde tabletten
 Malanxin 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg en 20 mg olanzapine.

Hulpstoffen met bekend effect:

- de 2,5 mg filmomhulde tablet bevat 58,3 mg lactose.
- de 5 mg filmomhulde tablet bevat 116,6 mg lactose.
- de 7,5 mg filmomhulde tablet bevat 174,9 mg lactose.
- de 10 mg filmomhulde tablet bevat 233,2 mg lactose.
- de 15 mg filmomhulde tablet bevat 228,2 mg lactose.
- de 20 mg filmomhulde tablet bevat 304,3 mg lactose.
- sojalecithine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Filmomhulde tablet 2,5 mg:

Ronde, bolronde, witte filmomhulde tablet van 6 mm doorsnede, met "O" aan één zijde.

Filmomhulde tablet 5 mg:

Ronde, bolronde, witte filmomhulde tablet van 8 mm doorsnede, met "O1" aan één zijde.

Filmomhulde tablet 7,5 mg:

Ronde, bolronde, witte filmomhulde tablet van 9 mm doorsnee, met "O2" aan één zijde.

Filmomhulde tablet 10 mg:

Ronde, bolronde, witte filmomhulde tablet van 10 mm doorsnede, met "O3" aan één zijde.

Filmomhulde tablet 15 mg:

Ovale, bolronde, lichtblauwe filmomhulde tablet van 7,35 mm x 13,35 mm doorsnede, met "O" aan één zijde.

Filmomhulde tablet 20 mg:

Ovale, bolronde, lichtroze filmomhulde tablet van 7,5 mm x 14,5 mm doorsnede, met "O" aan één zijde.

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 2 van 20

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Olanzapine is bestemd voor de behandeling van schizofrenie.

Olanzapine is effectief in 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 een matige 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

Dosering

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 kortetermijn onderzoeken bij adolescente patiënten, vergeleken met onderzoeken bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Volwassenen

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

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

Ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis: de aanbevolen aanvangsdosis 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 te 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 klinisch 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 klinisch beeld binnen een bereik van 5-20 mg per dag. Een verhoging tot een dosering hoger dan de aanbevolen startdosering wordt uitsluitend 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.

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 3 van 20

Oudere patiënten

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).

Patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie

Een lagere startdosering (5 mg) dient overwogen te worden voor deze patiënten. In geval van matige leverinsufficiëntie (cirrose, child-pughklasse 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, hoge leeftijd, 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)

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Dit geneesmiddel mag daarnaast niet worden gebruikt:

- door patiënten met een bekend risico op nauwekamerhoekglaucoom.
- door patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

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 gedragstoornissen

Olanzapine is niet geregistreerd voor de behandeling van dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen en wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze specifieke groep patiënten door een toename in mortaliteit en het risico op CVA (cerebrovasculair accident). 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.

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 4 van 20

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 het aantal 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 was niet bewezen in deze onderzoeken.

Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen bij de behandeling van een door geneesmiddelengeïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In klinische onderzoeken werd verergering van de parkinsonsymptomen en hallucinaties zeer vaak gemeld, en 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 antipsychoticasyndroom (MNS)

MNS is een potentieel levensbedreigende aandoening die geassocieerd wordt met antipsychotica. Zeldzame gevallen, gemeld als MNS, zijn ook ontvangen in relatie tot olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale status 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 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 Malanxin, 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 placebogecontroleerde klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen klinisch adequaat gereguleerd te worden, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 5 van 20

risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief Malanxin, dienen regelmatig gecontroleerd te worden op afwijkende 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, toonden de klinische onderzoeken een lage incidentie van dergelijke 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.

Hepatische functie

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 waarden, bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen, bij patiënten met al 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 met olanzapine te worden gestaakt.

Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lage aantallen leukocyten en/of neutrofielen ongeacht de oorzaak, bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze neutropenie veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie/-toxiciteit, bij patiënten met beenmergdepressie ten gevolge van bijkomende ziekte, radiotherapie of chemotherapie en bij patiënten met hypereosinofilie of met myeloproliferatieve ziekte. Neutropenie is vaak gemeld wanneer olanzapine en valproaat gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.8).

Beëindiging van de behandeling

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

QT-interval

In klinische onderzoeken 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

Een tijdelijk verband tussen behandeling met olanzapine en veneuze trombo-embolie is soms ($\geq 0,1\%$ en $< 1\%$) gemeld. Er is geen causaal verband vastgesteld tussen het optreden van veneuze trombo-embolie en behandeling met olanzapine. Echter, aangezien patiënten met schizofrenie vaak verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE (bijvoorbeeld immobilisatie van patiënten) te worden geïdentificeerd en preventieve maatregelen dienen te worden genomen.

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 6 van 20

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 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 vergelijkende onderzoeken van één jaar of minder werd olanzapine geassocieerd met een statistisch significant lagere incidentie van behandelingsgerelateerde dyskinesie. Het risico op 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 onderzoeken met olanzapine werd orthostatische hypotensie af en toe 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 prolactine spiegels (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Lactose

Malanxin filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie 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

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 7 van 20

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 worden geïnduceerd door roken en carbamazepine, wat kan leiden tot verminderde concentraties van olanzapine. Er is slechts lichte tot matige verhoging van de klaring van olanzapine waargenomen. De klinische consequenties zijn waarschijnlijk beperkt, maar klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging 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 dient te worden overwogen bij patiënten die fluvoxamine of enige andere CYP1A2-remmers gebruiken, zoals ciprofloxacine. Een lagere dosis olanzapine dient te 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 ten minste 2 uur voor of na olanzapine worden ingenomen.

Van fluoxetine (een CYP2D6-remmer), 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 bevestigd met behulp van *in vivo*-onderzoeken waar geen remming van het metabolisme van de volgende actieve stoffen werd gevonden: tricyclische antidepressiva (die voornamelijk de CYP2D6-route vertegenwoordigen), warfarine (CYP2C9), theofylline (CYP1A2) of diazepam (CYP3A4 en 2C19).

Olanzapine liet geen interactie zien wanneer het gelijktijdig werd toegediend met lithium of biperideen.

Therapeutische controle van de valproaatplasmaspiegels gaf geen 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

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 8 van 20

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, goedgecontroleerde onderzoeken 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. Desondanks, 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.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder olanzapine), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale 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 olanzapinedosis (mg/kg). Patiënten dienen te worden geadviseerd hun kind geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van olanzapine.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid 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. Aangezien olanzapine slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, moeten patiënten worden gewaarschuwd ten aanzien van het bedienen van machines, inclusief motorvoertuigen.

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, verhoogde 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, koorts, artralgie, verhoogde alkalische fosfatase, hoge gammaglutamyltransferase, hoog urinezuur, hoge creatinefosfokinase en oedeem.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 9 van 20

De volgende tabel geeft een overzicht met bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die zijn gemeld via spontane meldingen en tijdens de klinische onderzoeken. Binnen elke frequentie groep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende mate van ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed en het lymfevatenstelsel				
	Eosinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Trombocytopenie ¹¹	
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 ¹²	
Zenuwstelselaandoeningen				
Somnolentie	Duizeligheid Aathisie 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) ¹² Ontwenningverschijnselen ^{7,12}	
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen				
		Epistaxis ⁹		
Hartaandoeningen				
		Bradycardie, QTc-verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fibrillatie, plotseling	

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 10 van 20

			overlijden (zie rubriek 4.4) ¹¹	
Bloedvataandoeningen				
Orthostatische hypotensie ¹⁰		Trombo-embolie (inclusief longembolie en diep-veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
Maagdarmstelselaandoeningen				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten, waaronder obstipatie en droge mond	Opgezwollen buik ⁹ Hypersalivatie ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Lever- en galaandoeningen				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferas en (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4)		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) ¹¹	
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Huiduitslag	Fotosensitiviteitsreactie, Alopecia		Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				
	Artralgie ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing ¹¹		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
	Erectiestoornis bij mannen Verminderd libido bij mannen en vrouwen	Amenorroe Vergroting van de borsten Galactorroe bij vrouwen Gynecomastie/vergroting van de	Priapisme ¹²	

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 11 van 20

		borsten bij mannen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Asthenie Vermoeidheid Oedeem Koorts ¹⁰			
Onderzoeken				
Verhoogde prolactinespiegels in plasma ⁸	Verhoogde alkalische fosfatase ¹⁰ Hoge creatinefosfokinase ¹¹ Hoge gammaglutamyltransferase ¹⁰ Hoog urinezuur ¹⁰	Verhoogde totale bilirubine		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				
				Neonataal geneesmiddel-onttrekkingsyndroom (zie rubriek 4.6)

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 (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 van de nuchtere lipidenwaarden (totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden) waren groter bij patiënten zonder bewijs voor 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) 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

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 12 van 20

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 extrapyramidale bewegingsstoornissen, kan men op dit ogenblik niet concluderen dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapyramidale syndromen voortbrengt.

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

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 geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapine database.

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

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

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

Langdurige blootstelling (ten minste 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 waarmee de gemiddelde bloedglucose toenam, vertraagd na ongeveer 6 maanden.

Aanvullende informatie over speciale patiëntengroepen

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 rubriek 4.4).

Zeer vaak (> 10%) 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 (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, en 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.

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 13 van 20

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 een 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 kortetermijn klinisch onderzoek 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 iedere 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 Zeer vaak: gewichtstoename ¹³ , verhoogde triglyceridespiegels ¹⁴ , toegenomen eetlust. Vaak: verhoogde cholesterolspiegels ¹⁵
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak: sedatie (waaronder hypersomnie, lethargie, slaperigheid)
Maag-darmstelselaandoeningen Vaak: droge mond
Lever- en galaandoeningen: Zeer vaak: verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4).
Onderzoeken Zeer vaak: afgenomen totaal bilirubine, toegenomen gamma-GT, 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.

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 14 van 20

¹⁶ Verhoogde plasmaprolactinespiegels werden bij 47,4% van de adolescente patiënten gemeld.

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

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

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 15 van 20

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten (K_i ; < 100 nM) voor serotonine 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃-, 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 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 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 gevoelig voor olanzapine een lagere striatale D₂ bezetting hadden dan patiënten gevoelig voor sommige andere antipsychotica en risperidon, terwijl deze vergelijkbaar waren met patiënten gevoelig voor clozapine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In 2 op 2 placebo en 2 op 3 gecontroleerde vergelijkende onderzoeken 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 multinationalaal, dubbelblind, vergelijkend onderzoek van schizofrenie, schizo-affectieve 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 werkzaamheid ten opzichte van placebo en valproaatseminatrium, terwijl de manische symptomen over een periode van 3 weken afnamen. Olanzapine vertoonde vergelijkbare werkzaamheidsresultaten ten opzichte van haloperidol, uitgedrukt in de proportie patiënten die een symptomatische remissie van manie en depressie hadden bij 6 en 12 weken. In een comediatie onderzoek waarbij patiënten ten minste 2 weken werden behandeld met lithium of valproaat, resulteerde de gelijktijdige toediening van 10 mg olanzapine (comediatie met lithium of valproaat) in een grotere afname van symptomen van manie dan met lithium- of valproaatmonotherapie na 6 weken.

In een 12-maanden durend recidiefpreventieonderzoek 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 durend recidiefpreventieonderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met een combinatie van olanzapine en lithium en vervolgens

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 16 van 20

gerandomiseerd werden naar enkel olanzapine of lithium, was olanzapine statistisch niet inferieur aan lithium volgens het primaire eindpunt van een bipolair recidief (olanzapine 30,0%, lithium 38,3%; $p = 0,055$).

In een 18-maanden durend onderzoek 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 langetermijn olanzapine combinatietherapie met lithium of valproaat 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 kortetermijn bij schizofrenie (6 weken) en manie geassocieerd met bipolair 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 gegevens over het behoud van effect en beperkte gegevens over de veiligheid op de langetermijn (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 na orale toediening goed geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties binnen 5 tot 8 uur worden bereikt. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De absolute orale biologische beschikbaarheid ten opzichte van 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 bloedhersenbarrière niet passeert. Cytochroom P450-CYP1A2 en P450-CYP2D6 dragen bij tot de vorming van de N-desmethyl en 2-hydroxymethyl metabolieten, die beide in onderzoeken bij dieren *in vivo* significant minder farmacologische activiteit vertoonden dan olanzapine. De overheersende farmacologische activiteit komt van de moederstof olanzapine.

Eliminatie

Na orale toediening varieerde de terminale eliminatie-halfwaardetijd van olanzapine in 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

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 17 van 20

(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 geen significant verschil in de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (37,7 versus 32,4 uur) of klaring (21,2 versus 25,0 l/uur) vergeleken met gezonde personen. Uit een massabalansonderzoek bleek dat ongeveer 57% van radioactief gelabeld olanzapine in de urine wordt uitgescheiden, 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 bij ouderen dan bij 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 inter-individuele variabiliteit.

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

Pediatrische populatie

Adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar): de farmacokinetiek van olanzapine is vergelijkbaar tussen adolescenten en volwassenen. In klinisch onderzoek was de gemiddelde olanzapineblootstelling 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: hypoactiviteit, coma, tremoren, clonische convulsies, 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, tremoren, verhoging van de hartfrequentie, bemoeilijkte ademhaling, 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

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 18 van 20

Bij onderzoeken 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 afnamen in circulerende leukocyten in muizen en aspecifieke 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 olanzapineblootstelling [area under the curve] is 12-15 maal groter dan die bij een 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 ten minste 1,1 mg/kg (3 maal de maximale dosis bij de mens) en de voortplantingsparameters werden beïnvloed bij doses van ten minste 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 standaardtesten, waaronder bacteriële mutatietesten en *in-vitro* en *in-vivo* zoogdier testen, was olanzapine niet mutageen of clastogeen.

Carcinogeniciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Lactose
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Omhuiling van de tablet:

Polyvinylalcohol gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaandioxide (E171)
Talk
Sojalecithine (E322)
Xanthaangom (E415)
Indigokarmijn (E132) (alleen in de 15 mg filmomhulde tablet)

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 19 van 20

IJzeroxide rood (E172) (alleen in de 20 mg filmomhulde tablet)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (aluminium/aluminium).

HDPE tabletflacons met LDPE-dop en silicalgel als droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

Doordrukstrips: 7, 14, 28, 30, 35, 56 en 70 filmomhulde tabletten.

Tabletflacons: 100 (en alleen voor de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg en 10 mg: 250) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Maddox Pharma Swiss B.V.

Wilhelminapark 17

2342 AD Oegstgeest

Nederland

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 112847 Malanxin 2,5 mg, filmomhulde tabletten

RVG 112851 Malanxin 5 mg, filmomhulde tabletten

RVG 112852 Malanxin 7,5 mg, filmomhulde tabletten

RVG 112853 Malanxin 10 mg, filmomhulde tabletten

RVG 112854 Malanxin 15 mg, filmomhulde tabletten

RVG 112855 Malanxin 20 mg, filmomhulde tabletten

Malanxin 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 20 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 20 van 20

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 april 2014

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 10 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 6.1: 19 maart 2023.