

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2,5 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg olanzapine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 74,11 mg lactose (als monohydraat).

5 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg olanzapine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 148,22 mg lactose (als monohydraat).

10 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olanzapine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 296,44 mg lactose (als monohydraat).

15 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg olanzapine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 169,31 mg lactose (als monohydraat).

20 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olanzapine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 225,75 mg lactose (als monohydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

2,5 mg:

Wit, rond, met een diameter van ongeveer 6,5 mm.

5 mg:

Wit, rond, met een diameter van ongeveer 8 mm, met een breukstreep aan 1 kant.
De filmomhulde tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

10 mg:

Wit, rond, met een diameter van ongeveer 10 mm, met een breukstreep aan 1 kant.
De filmomhulde tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

15 mg:

Lichtblauw, ovaal, met een lengte van ongeveer 12 mm, met een breukstreep aan 1 kant.
De filmomhulde tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

20 mg:

Roze, ovaal, met een lengte van ongeveer 13 mm, met een breukstreep aan 1 kant.
De filmomhulde tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Olanzapine is geïndiceerd 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 geïndiceerd voor de behandeling van een matige tot ernstige manische episode. Bij patiënten bij wie de manische episode heeft gereageerd op behandeling met olanzapine, is olanzapine geïndiceerd 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 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 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 geschikte medische herbeoordeling en dient normaal gesproken 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 olanzapine therapie wordt gestaakt.

Speciale populaties

Ouderen

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

Verminderde nier- en/of leverfunctie

Een lagere startdosering (5 mg/dag) 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 door roken worden bevorderd. Het wordt aanbevolen om deze patiënten klinisch te volgen en indien nodig kan worden overwogen om de dosis olanzapine te verhogen (zie rubriek 4.5).

Wanneer meer dan 1 factor aanwezig is die kan leiden tot een trager metabolisme (vrouwelijk geslacht, ouderen, niet-rokerstatus), dient overwogen te worden de startdosering te verlagen. Indien aangewezen, dient een verhoging in dosering bij deze patiënten met de nodige voorzichtigheid plaats te vinden. (Zie ook rubriek 4.5 en rubriek 5.2.)

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Er werd een groter aantal gevallen van gewichtstoename, lipide- en prolactineveranderingen gerapporteerd in korte termijn studies bij adolescente patiënten dan in studies bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten met een bekend risico op nauwe kamerhoekglaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende de behandeling met antipsychotica kan het enkele dagen tot weken duren voordat de verbetering van de klinische conditie van de patiënt optreedt. Patiënten dienen gedurende deze periode nauwlettend te worden gevolgd.

Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

Olanzapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen vanwege een toename van de mortaliteit en van het risico op een CVA (cerebrovasculair accident). In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (met een duur van 6-12 weken) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen was er een verdubbeling van de incidentie van de mortaliteit bij patiënten behandeld met olanzapine in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (respectievelijk 3,5% versus 1,5%). De hogere incidentie van sterfte hing niet samen met de dosis olanzapine (gemiddelde dagelijkse dosis 4,4 mg) of de duur van de behandeling. Risicofactoren die in deze patiëntenpopulatie kunnen predisponeren voor verhoogde mortaliteit zijn leeftijd ouder dan 65 jaar, dysfagie, sedatie, ondervoeding en uitdroging, longaandoeningen (bijvoorbeeld pneumonie, met of zonder aspiratie) of gelijktijdig gebruik van benzodiazepines. Echter, onafhankelijk van deze risicofactoren was de incidentie van de mortaliteit hoger bij met olanzapine behandelde patiënten dan bij patiënten die placebo kregen.

In dezelfde klinische onderzoeken werden cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld beroerte, transient ischaemic attack), waaronder gevallen met fatale afloop, gemeld. Er was een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten behandeld met olanzapine in vergelijking tot patiënten behandeld met placebo (1,3% versus 0,4%). Alle met olanzapine en placebo behandelde

patiënten die cerebrovasculaire bijwerkingen ervoeren, hadden reeds bestaande risicofactoren. Een leeftijd van >75 jaar en vasculaire/gemengde dementie bleken risicofactoren te zijn voor cerebrovasculaire bijwerkingen in samenhang met behandeling met olanzapine. De werkzaamheid van olanzapine werd niet vastgesteld in deze studies.

Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine voor de behandeling van geneesmiddelgeïnduceerde (dopamine-agonist) psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson wordt niet aanbevolen. In klinische onderzoeken werden verergering van de Parkinson symptomatologie en hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo (zie ook rubriek 4.8), en olanzapine was niet effectiever dan placebo in de behandeling van psychotische symptomen. Bij deze studies was vereist dat de patiënten bij aanvang stabiel waren ingesteld op de laagste effectieve dosis van anti-Parkinson medicatie (dopamine-agonist) en dat zij gedurende de hele studie dezelfde anti-Parkinson medicatie en doseringen bleven gebruiken. Er werd gestart met 2,5 mg olanzapine per dag en er werd getitreerd tot een maximum van 15 mg per dag gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS)

MNS is een potentieel levensbedreigende aandoening die geassocieerd wordt met antipsychotica. Zeldzame gevallen gemeld als MNS zijn ook ontvangen in relatie met 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 (rhabdomyolysis), en acuut nierfalen. Indien een patiënt tekenen en symptomen ontwikkelt die duiden op MNS, of onverklaarde hoge koorts heeft zonder verdere klinische verschijnselen van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief olanzapine, gestaakt te worden.

Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen samengaan 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.

Het wordt geadviseerd 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 antipsychotica, inclusief olanzapine, 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 risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten die behandeld worden met antipsychotica, inclusief olanzapine, 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.

Anticholinerge activiteit

Hoewel olanzapine in vitro anticholinerge activiteit vertoonde, toonden klinische onderzoeken een lage incidentie van daarmee geassocieerde voorvallen. 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 verwante aandoeningen.

Hepatische functie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van lever transaminasen, alanine transferase (ALAT), aspartaat transferase (ASAT) zijn vaak waargenomen, vooral in het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met verhoogde ALAT en/of ASAT, bij patiënten met tekenen 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 het geval van verhoogde ALAT en/of ASAT tijdens de behandeling dient dit periodiek gecontroleerd te worden en een dosisvermindering overwogen te worden. In gevallen waarin hepatitis (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 comedicaatie waarvan bekend is dat deze neutropenie kan veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie/toxiciteit, bij patiënten met beenmergdepressie t.g.v. 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 gestopt.

QT interval

In klinische 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 met placebo behandelde patiënten. Voorzichtigheid is echter 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 oorzakelijk verband vastgesteld tussen het optreden van veneuze tromboembolie 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 bepaald en preventieve maatregelen te worden genomen.

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 of alcohol wordt gebruikt. Omdat het in vitro dopamine-antagonisme vertoont, kan olanzapine de effecten van directe en indirecte dopamine-agonisten 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. Er is gemeld dat convulsies soms optreden 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 studies van één jaar of minder werd olanzapine geassocieerd met een statistisch significant lagere incidentie van tijdens de behandeling optredende 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 stopzetting overwogen te worden. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs verschijnen na het stopzetten van de behandeling.

Orthostatische hypotensie

Tijdens klinische onderzoeken met olanzapine werd orthostatische hypotensie af en toe waargenomen bij ouderen. Het wordt 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 geïncordeerd.

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor gebruik in de behandeling van kinderen en adolescenten. Studies bij patiënten van 13-17 jaar toonden diverse bijwerkingen, zoals gewichtstoename, wijzigingen in metabole parameters en verhoogde prolactinespiegels (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Olanzapine Sandoz bevat lactose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, 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 isoenzym 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 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 andere CYP1A2 remmers gebruiken, zoals ciprofloxacine. 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 ten minste 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 dopamine-agonisten. Olanzapine remt de belangrijkste CYP450 isoenzymen *in vitro* niet (bijvoorbeeld 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Er wordt dus geen specifieke interactie verwacht, zoals bevestigd 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), 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 valproaat-plasmaspiegels gaf geen indicatie dat aanpassing van de valproaat-dosis 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. Omdat de humane ervaring beperkt is, dient olanzapine niettemin tijdens de zwangerschap slechts gebruikt te worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Pasgeborenen 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 olanzapinedosis (mg/kg). Patiënten dienen te worden geadviseerd hun kind geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van olanzapine.

Vruchtbaarheid

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 $\geq 1\%$ van de patiënten) gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met olanzapine in klinisch onderzoek waren slaperigheid, gewichtstoename, eosinofilie, verhoogd prolactine-, cholesterol-, glucose- en triglyceridespiegels (zie rubriek 4.4), glucosurie, toegenomen eetlust, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, leukopenie, neutropenie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, orthostatische hypotensie, anticholinerge effecten, voorbijgaande asymptomatische verhogingen van de levertransaminasen (zie rubriek 4.4), (huid)uitslag, asthenie, moeheid, koorts, artralgie, verhoogde alkalische fosfatase, hoog gamma glutamyltransferase, hoog urinezuur, hoge creatinine fosfokinase 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 frequentie groep, worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
	Eosinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Trombocytopenie ¹¹	
Immuunsysteemaandoeningen				
		Overgevoeligheid ¹¹		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
Gewichtstoename ¹	Verhoogde cholesterolspiegels ^{2,3} Verhoogde glucosespiegels ⁴ Verhoogde triglyceridespiegels ^{2,5}	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele	Hypothermie ¹²	

	Glucosurie Toegenomen eetlust	gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4)		
Zenuwstelselaandoeningen				
Somnolentie	Duizeligheid Acatheisie 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	Maligne Neurolepticasyndroom (MNS) (zie rubriek 4.4.) ¹² Ontwenningverschijnselen ^{7,12}	
Hartaandoeningen				
		Bradycardie QTc-verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/ fibrillatie Plotselinge dood (zie rubriek 4.4) ¹¹	
Bloedvataandoeningen				
Orthostatische hypotensie ¹⁰		Trombo-embolie (inclusief longembolie en diep-veneuze trombose).(zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumandoeningen				
		Epistaxis ⁹		
Maagdarmsstelselaandoeningen				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief constipatie en droge mond.	Opgezetten buik ⁹ Overmatige speekselafscheiding	Pancreatitis ¹¹	
Lever- en galaandoeningen				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van levertransaminasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie 4.4).		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) ¹¹	
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Huiduitslag	Fotosensitieve reactie Kaalheid door haaruitval		Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
	Artralgie ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing ¹¹		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				
				Neonataal 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 Gynecomastie/ vergroting van de borsten bij mannen	Priapisme ¹²	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Asthenie Moeheid Oedeem Koorts ¹⁰			
Onderzoeken				
Verhoogde plasma-prolactine-spiegels ⁸	Verhoogde Alkalinefosfatase ¹⁰ Hoge creatine – fosfokinase ¹¹ Hoge gamma glutamyltransferase 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 (ten minste 48 weken), kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 25\%$ zeer vaak voor (respectievelijk 64,4%, 31,7% en 12,3%).

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

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

⁴ Er werd gezien dat normale nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($< 5,56$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen (≥ 7 mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) naar een hoge spiegel (≥ 7 mmol/l) 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, slapeeloosheid, tremor, angst, misselijkheid en overgeven zijn gemeld wanneer olanzapine plotseling wordt gestaakt.

⁸. In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmapolactineconcentraties de bovenste limiet van de normale range bij ongeveer 30% van de met olanzapine behandelde patiënten met een normale uitgangspolactinewaarde. 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. Bij patiënten met schizofrenie namen de gemiddelde prolactinespiegels af bij voortdurend gebruik, terwijl bij patiënten met andere diagnoses gemiddelde toenames werden waargenomen.

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

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

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

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

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 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 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 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. 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 kortetermijn klinisch onderzoek met adolescentie patiënten. Klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$) lijkt vaker op te treden in de adolescentie populatie in vergelijking met volwassenen met een vergelijkbare blootstelling. De omvang van de gewichtstoename en het aandeel van de adolescentie 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 ($\geq 10\%$), vaak ($\geq 1\%$ en $< 10\%$).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Gewichtstoename ¹³ , verhoogde triglyceridespiegels ¹⁴ , toegenomen eetlust Vaak: Verhoogde cholesterolspiegels ¹⁵
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak: Sedatie (met inbegrip van: hypersomnie, lethargie, slaperigheid)
Maagdarmstelselaandoeningen Vaak: Droge mond
Lever- en galaandoeningen Zeer vaak: Verhogingen van de levertransaminasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4)
Onderzoeken Zeer vaak: Afgenomen totaal bilirubine, toegenomen GGT, verhoogde plasmapolactinespiegels ¹⁶

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

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

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

¹⁶ Verhoogde plasmapolactinespiegels werden gemeld in 47,4 % van de adolescentie patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Signalen en symptomen

Zeer veel voorkomende symptomen bij overdosering (incidentie $>10\%$) zijn o.a. tachycardie, agitatie/agressie, dysarthrie, verschillende extrapiramidale symptomen, en een verminderd bewustzijn variërend van sedatie tot coma.

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn o.a. delirium, convulsie, coma, mogelijke maligne neuroleptica syndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmieën ($<2\%$ van de gevallen van overdosering), hart- en ademstilstand. Een dodelijke afloop is 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 laten 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 circuloire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine, of andere sympathicomimetica met bèta-agonistische activiteit, omdat stimulering van de bèta-receptoren 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 patient 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 en vertoont een breed farmacologisch profiel in een aantal receptorsystemen.

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten (K_i ; <100 nM) voor serotonine 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerge muscarinereceptoren (m₁-m₅); α_1 adrenerge; en histamine H₁ receptoren. Diergedragsstudies 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. Electrofysiologische 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 (positron-emissietomografie) studie bij gezonde vrijwilligers met een eenmalige orale dosis (10 mg) had olanzapine een grotere 5HT_{2A} receptorbezetting dan dopamine D₂ receptorbezetting. Bovendien bleek uit een SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) studie in schizofrene patiënten dat patiënten gevoelig voor olanzapine een lagere striatale D₂ bezetting hadden dan patiënten gevoelig voor sommige andere antipsychotica en risperidon, terwijl ze vergelijkbaar waren met patiënten gevoelig voor clozapine.

Klinische werkzaamheid

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

In een multinationale, dubbel-blinde, vergelijkende studie van schizofrenie, schizo-affectieve en aanverwante stoornissen, waarbij 1481 patiënten met een 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 met betrekking tot afname van manische symptomen over een periode van 3 weken. Olanzapine vertoonde ook 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 comedatie-onderzoek waarbij patiënten ten minste 2 weken werden behandeld met lithium of valproaat, resulteerde de gelijktijdige toediening van 10 mg olanzapine (comedatie 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 recidiefpreventie-onderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met olanzapine en vervolgens gerandomiseerd waren naar olanzapine of placebo, liet olanzapine een statistisch significante superioriteit ten opzichte van 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 recidiefpreventie-onderzoek bij patiënten met een manische episode, die in remissie waren gekomen met een combinatie van olanzapine en lithium en vervolgens gerandomiseerd waren 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 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 lange-termijn olanzapine combinatie-therapie 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

Gecontroleerde gegevens over de werkzaamheid bij adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar) zijn beperkt tot kortetermijnstudies 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 langetermijn (zie rubriek 4.4 en 4.8). Gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn voornamelijk beperkt tot openlabel, ongecontroleerde gegevens.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Olanzapine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening, waarbij de piek plasmaconcentraties 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 metabooliet 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-hydroxymethyl metaboolieten, 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 eliminatie-halfwaardetijd van olanzapine in gezonde personen met leeftijd en geslacht.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine was 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 ging een dosis van 5 tot 20 mg niet gepaard met een karakteristiek profiel van ongewenste effecten.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine was 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). Olanzapine (5-20 mg) vertoonde echter een vergelijkbaar veiligheidsprofiel bij vrouwelijke (n=467) en mannelijke patiënten (n=869).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinin klaring < 10 ml/min) was er t.o.v. 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 metaboolieten.

Leverfunctiestoornis

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

Roken

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, bij vrouwen dan bij mannen, en bij niet-rokers dan bij rokers. De invloed van leeftijd, geslacht, of roken op de klaring en halfwaardetijd van olanzapine is echter 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 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 krachtige neuroleptica: hypo-activiteit, 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

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 zijn gevonden in alle species, waaronder een dosis-afhankelijke afname in circulerende leukocyten in muizen, en specifieke verlagingen van circulerende leukocyten in ratten; er was echter geen beenmerg-cytotoxiciteit 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 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 tenminste 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). Bij de nakomelingen van met olanzapine behandelde ratten bleek de foetale ontwikkeling vertraagd te zijn en werden voorbijgaande dalingen in activiteit gezien.

Mutageniteit

In een volledige reeks van standaardtesten, waaronder bacteriële mutatietesten en *in vitro* en *in vivo* zoogdier testen, was olanzapine niet mutageen of clastogeen.

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

2,5 mg, 5 mg, 10 mg:

Tabletkern:

Lactose (als monohydraat)
Hydroxypropylcellulose
Crospovidon
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Polyvinyl alcohol
Macrogol 3350
Titaniumdioxide (E171)
Talk

15 mg:

Tabletkern:

Lactose (als monohydraat)
Hydroxypropylcellulose
Crospovidon
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Polyvinyl alcohol
Macrogol 3350
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Indigo karmijn (E132) (bevat natrium)

20 mg:

Tabletkern:

Lactose (als monohydraat)
Hydroxypropylcellulose
Crospovidon
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Polyvinyl alcohol
Macrogol 3350
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

HDPE-fles:

Houdbaarheid na eerste opening: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bewaarcondities na eerste opening van de HDPE-fles: Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium/aluminium blisterverpakking in een kartonnen doos, of zijn verpakt in een HDPE-fles met een droogmiddel in de dop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100, 500 filmomhulde tabletten.

Fles: 50, 100, 250, 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

RVG 34684 (2,5 mg)

RVG 34685 (5 mg)

RVG 34687 (10 mg)

RVG 34688 (15 mg)

RVG 34689 (20 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2008

Datum van laatste verlenging: 16 januari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 1 mei 2020