

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olanzapine AB 5 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine AB 10 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine AB 15 mg orodispergeerbare tabletten
Olanzapine AB 20 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg, 10 mg, 15 mg of 20 mg olanzapine.

Hulpstoffen met bekend effect:

De orodispergeerbare tablet van 5 mg bevat 0,50 mg aspartaam.
De orodispergeerbare tablet van 10 mg bevat 1,00 mg aspartaam.
De orodispergeerbare tablet van 15 mg bevat 1,50 mg aspartaam.
De orodispergeerbare tablet van 20 mg bevat 2,00 mg aspartaam

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Olanzapine AB 5 mg orodispergeerbare tabletten:

Gele, ronde tabletten met afgeschuinde randen [diameter 5,7 mm], met ' C ' aan de ene kant en ' 51 ' aan de andere kant.

Olanzapine AB 10 mg orodispergeerbare tabletten:

Gele, ronde tabletten met afgeschuinde randen [diameter 7 mm], met ' C ' aan de ene kant en ' 52 ' aan de andere kant.

Olanzapine AB 15 mg orodispergeerbare tabletten:

Gele, ronde tabletten met afgeschuinde randen [diameter 8,2 mm], met ' C ' aan de ene kant en ' 53 ' aan de andere kant.

Olanzapine AB 20 mg orodispergeerbare tabletten:

Gele, ronde tabletten met afgeschuinde randen [diameter 9 mm], met ' C ' aan de ene kant en ' 54 ' aan de andere kant.

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 op de behandeling reageerden.

Olanzapine is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episode.

Bij patiënten die in de manische episode reageerden op behandeling met olanzapine, is olanzapine geïndiceerd voor de preventie van recidieven bij patiënten met een bipolaire stoornis (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 een combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

Preventie van recidieven 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 de behandeling ter voorkoming van recidieven met dezelfde dosering te worden voortgezet. Als een nieuwe manische, gemengde of depressieve episode zich voordoet, dient de behandeling met olanzapine te worden voortgezet (met zo nodig een optimalisering van de dosering), met een aanvullende behandeling voor de stemmingssymptomen, op geleide van het klinische beeld.

Tijdens de behandeling van schizofrenie, een manische episode en bij preventie van recidieven bij een bipolaire stoornis, kan de dagelijkse dosering vervolgens worden aangepast op basis van de individuele klinische status binnen het 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 gegeven zonder rekening te houden met de maaltijd, aangezien de absorptie niet door voedsel wordt beïnvloed. Geleidelijk afbouwen van de dosering dient te worden overwogen wanneer de behandeling met olanzapine wordt gestaakt.

Olanzapine AB orodispergeerbare tablet moet in de mond worden geplaatst, waar het snel in het speeksel zal dispergeren, zodat het gemakkelijk kan worden ingeslikt. Het is moeilijk om de intacte orodispergeerbare tablet uit de mond te verwijderen. Aangezien de orodispergeerbare tablet kwetsbaar is, moet deze onmiddellijk worden ingenomen bij het openen van de blisterverpakking. Het kan ook worden gedispergeerd in een vol glas water of een andere geschikte drank (sinaasappelsap, appelsap, melk of koffie) onmiddellijk vóór toediening.

Olanzapine orodispergeerbare tablet is bio-equivalent aan Olanzapine omhulde tabletten, met een gelijke snelheid en mate van absorptie. Het heeft dezelfde dosering en frequentie van toediening als Olanzapine omhulde tabletten. Olanzapine orodispergeerbare tablet kan worden gebruikt als alternatief voor Olanzapine omhulde tabletten.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Een lagere startdosering (5 mg/dag) is niet routinematig geïndiceerd, maar kan overwogen worden bij patiënten van 65 jaar en ouder als de klinische factoren dit rechtvaardigen (zie ook rubriek 4.4).

Verminderde nier- en/of leverfunctie

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

Rokers

De startdosering en het dosisbereik hoeven niet routinematig te worden aangepast voor niet-rokers t.o.v. rokers. Het metabolisme van olanzapine kan geïnduceerd worden door roken. Klinisch toezicht is aanbevolen en een verhoging van de olanzapine dosis kan zo nodig overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Wanneer er meer dan één factor aanwezig is die kan leiden tot een langzamer metabolisme (vrouwelijk geslacht, ouderen, niet-roker status), 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.

In gevallen waarin dosisverhogingen van 2,5 mg noodzakelijk worden geacht, dienen Olanzapine omhulde tabletten te worden gebruikt. (zie de paragrafen 4.5 en 5.2.)

Pediatrische patiënten

Olanzapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar vanwege 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).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (olanzapine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een bekend risico van nauwehoekglaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens de behandeling met antipsychotica kan het meerdere dagen tot enkele weken duren voordat de klinische toestand van de patiënt verbetert. Tijdens deze periode moeten de patiënten zorgvuldig worden gevolgd.

Dementiële psychose en/of gedragsstoornissen

Door een toename in mortaliteit en het risico op CVA (cerebrovasculair accident) wordt olanzapine niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (van 6-12 weken) van oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met dementiële psychose en/of gedragsstoornissen was de incidentie van overlijden bij met olanzapine behandelde patiënten tweemaal zo hoog in vergelijking met patiënten die placebo kregen (resp. 3,5% versus 1,5%). De hogere incidentie van overlijden hield geen verband met de dosering olanzapine (gemiddelde dagelijkse dosis 4,4 mg) of de behandelduur. De risicofactoren waardoor bij deze patiëntengroep een verhoogde mortaliteit kan optreden zijn o.a. leeftijd > 65 jaar, dysfagie, sedatie, ondervoeding en dehydratatie, longaandoeningen (bv. pneumonie met of zonder aspiratie) of gelijktijdig gebruik van benzodiazepines. De incidentie van overlijden was echter hoger bij de patiënten die olanzapine kregen dan bij degenen die placebo kregen, onafhankelijk van deze risicofactoren.

In dezelfde klinische onderzoeken werden cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld (CVA, bv. beroerte, TIA), inclusief gevallen met fatale afloop. Er was een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten die met olanzapine werden behandeld in vergelijking met patiënten die placebo kregen (resp. 1,3% vs. 0,4%). Bij alle patiënten die olanzapine en placebo kregen en een cerebrovasculair event doormaakten waren reeds bestaande risicofactoren aanwezig. Een leeftijd >75 jaar en vasculaire/gemengde dementie bleken risicofactoren te zijn voor cerebrovasculaire bijwerkingen bij de behandeling met olanzapine. Bij deze onderzoeken werd de werkzaamheid van olanzapine niet bepaald.

Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine bij de behandeling van een met dopamineagonisten verband houdende psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson wordt niet aanbevolen. Uit klinisch onderzoek bleek dat een verergering van de parkinsonsymptomatologie en hallucinaties zeer vaak werden gemeld en vaker dan bij placebo (zie rubriek 4.8), en dat olanzapine niet effectiever was dan placebo bij de behandeling van psychotische symptomen. Bij deze onderzoeken werd vereist dat de patiënten stabiel waren op de laagste nog effectieve dosis van antiparkinsonmedicatie (dopamine-agonist) en dat zij gedurende het onderzoek op dezelfde antiparkinsonmedicatie en doseringen bleven. Er werd begonnen met 2,5 mg olanzapine per dag en er werd getitreerd tot maximaal 15 mg/dag, gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

Maligne neuroleptisch syndroom (MNS)

MNS is een potentieel levensbedreigende aandoening die verband houdt met antipsychotica. Er zijn ook zeldzame gevallen van MNS gemeld in verband met olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale toestand en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en cardiale dysritmie). Bijkomende verschijnselen kunnen zijn een verhoogd creatininefosfokinase, myoglobininurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Indien een patiënt tekenen en symptomen krijgt die duiden op MNS, of onverklaarde hoge koorts heeft zonder bijkomende klinische verschijnselen van MNS, dient toediening van alle antipsychotica, inclusief olanzapine, gestaakt te worden.

Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of het ontstaan of de exacerbatie van diabetes, die in soms gepaard ging met ketoacidose of coma, is soms gemeld, inclusief enkele gevallen met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In enkele gevallen is een eerdere 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 zijn met een antipsychoticum, waaronder Olanzapine AB, moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte). Patiënten met diabetes of met risicofactoren voor het ontstaan van diabetes mellitus moeten regelmatig worden gecontroleerd op verergering van de glucosecontrole. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd, bijvoorbeeld bij baseline, 4, 8 en 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna ieder kwartaal.

Veranderingen in de lipiden

In placebogecontroleerd klinisch onderzoek zijn ongewenste veranderingen van de lipiden waargenomen bij met olanzapine behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). Veranderingen in de lipiden dienen klinisch adequaat behandeld te worden, vooral bij patiënten met dyslipidemie en patiënten met risicofactoren voor het ontstaan van lipidenstoornissen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, waaronder Olanzapine AB, 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* een anticholinerge activiteit vertoonde, kwam bij klinisch onderzoek een lage incidentie van daarmee gepaard gaande evenementen voor. Aangezien de klinische ervaring met olanzapine bij patiënten met een bijkomende aandoening beperkt is, wordt geadviseerd het middel met voorzichtigheid voor te schrijven aan patiënten met prostaathypertrofie of paralytische ileus en verwante aandoeningen.

Leverfunctie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van de leveraminotransferasen, ALAT en ASAT zijn vaak waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden en follow-up dient te worden georganiseerd bij patiënten met een verhoogde ALAT en/of ASAT, bij patiënten met tekenen en symptomen van leverstoornissen, bij patiënten met reeds bestaande aandoeningen met een beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die behandeld worden met mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen waarin hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) is vastgesteld, dient de behandeling met olanzapine te worden gestaakt.

Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een laag aantal leukocyten en/of neutrofielen, om welke reden dan ook, bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat deze neutropenie kunnen 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 en valproaat is vaak neutropenie gemeld (zie rubriek 4.8).

Beëindiging van de behandeling

Acute symptomen zoals zweten, slaperigheid, 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. 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 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.

Algemene activiteit op het centrale zenuwstelsel

Gegeven de primaire effecten van olanzapine op het CZS is voorzichtigheid geboden wanneer het in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen en alcohol wordt gebruikt. Aangezien

olanzapine *in vitro* dopamine-antagonisme vertoont, kan het de effecten van directe en indirecte dopamineagonisten antagoneren.

Convulsies

Olanzapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of die factoren hebben die de convulsiedrempel kunnen verlagen. Bij patiënten die worden behandeld met olanzapine zijn soms convulsies gemeld. In de meeste van deze gevallen werden een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld.

Tardieve dyskinesie

In vergelijkende onderzoeken van een jaar of minder werd olanzapine in verband gebracht met een statistisch significant lagere incidentie van tijdens de behandeling optredende dyskinesie. Het risico van tardieve dyskinesie neemt echter toe bij langdurige blootstelling. Daarom dient een dosisverlaging of staken van de behandeling overwogen te worden als er tekenen of symptomen van tardieve dyskinesie optreden bij een patiënt die olanzapine gebruikt. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs ontstaan na staken van de behandeling.

Orthostatische hypotensie

In klinisch onderzoek met olanzapine werd soms orthostatische hypotensie waargenomen bij ouderen. Het is aanbevolen de bloeddruk regelmatig te meten bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Plotse cardiale dood

In rapporten over olanzapine na het in de handel brengen is plotse cardiale dood gemeld bij patiënten met olanzapine. In een retrospectieve observationele cohortstudie was het risico op veronderstelde plotse cardiale dood bij patiënten behandeld met olanzapine ongeveer tweemaal 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 populatie

Olanzapine is niet geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van kinderen en adolescenten. Onderzoek bij patiënten van 13-17 jaar bracht diverse bijwerkingen aan het licht, inclusief gewichtstoename, veranderingen in de metabole parameters en verhoogde prolactineconcentraties (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Fenylalanine

Olanzapine AB orodispergeerbare tablet bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Mogelijke interacties met invloed op olanzapine

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

Inductie van CYP1A2

Het metabolisme van olanzapine kan geïnduceerd worden door roken en carbamazepine, wat kan leiden tot lagere olanzapineconcentraties. Er is slechts een lichte tot matige verhoging van de klaring

van olanzapine waargenomen. De klinische gevolgen zijn waarschijnlijk beperkt, maar klinische controle wordt aanbevolen en zo nodig kan een verhoging van de dosering olanzapine overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Remming van CYP1A2

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

Verminderde biologische beschikbaarheid

Geactiveerde kool vermindert de biologische beschikbaarheid van oraal olanzapine met 50 tot 60% en dient ten minste 2 uur voor of na olanzapine te worden ingenomen.

Gebleken is dat fluoxetine (een CYP2D6-remmer), enkelvoudige doseringen antaciden (aluminium, magnesium) of cimetidine de farmacokinetiek van olanzapine niet significant beïnvloeden.

Mogelijke beïnvloeding door olanzapine van andere geneesmiddelen

Olanzapine kan een antagonistisch effect hebben op directe en indirecte dopamineagonisten.

Olanzapine remt de belangrijkste CYP450 iso-enzymen (bijvoorbeeld 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) *in vitro* niet. Daarom wordt geen specifieke interactie verwacht, zoals bevestigd is met behulp van *in vivo* onderzoek 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 bij gelijktijdige toediening met lithium of biperideen.

Bij de therapeutische controle van de plasmaspiegels van valproaat kwam niet naar voren dat aanpassing van de dosering valproaat vereist is nadat met gelijktijdige toediening van olanzapine is begonnen.

Algemene werking op het centrale 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 antiparkinsonmiddelen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

QTc-interval

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap, en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate, goed gecontroleerde 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.

Pasgeboren kinderen 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 (mg/kg) van de zuigeling bij steady state werd geschat op 1,8% van de maternale dosering olanzapine (mg/kg). Patiënten moet worden aangeraden de zuigeling geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van olanzapine.

Vruchtbaarheid

Effecten op de vruchtbaarheid zijn onbekend (zie rubriek 5.3 voor gegevens uit preklinisch onderzoek).

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en 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

Bij klinisch onderzoek waren de meest frequente bijwerkingen (bij $\geq 1\%$ van de patiënten) in verband met het gebruik van olanzapine slaperigheid, gewichtstoename, eosinofilie, verhoogd gehalte van prolactine, cholesterol, glucose en triglyceriden (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), rash, asthenie, vermoeidheid, koorts, artralgie, verhoogde alkalische fosfatase, hoge gammaglutamyltransferase, hoog urinezuur, hoge creatinefosfokinase en oedeem.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel toont de bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die afkomstig zijn van spontane meldingen en klinisch onderzoek. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
-----------	------	------	--------	-------------

Bloed en lymfestelselaandoeningen				
	Eosinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Thrombocyto- penie ¹¹	
Immuunsysteemaandoeningen				
		Overgevoeligheid ¹¹		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
Gewichtstoename ¹	Verhoogd cholesterolgehaltes ^{2,3} Verhoogd glucosegehalte ⁴ Verhoogd triglyceridegehaltes ^{2,5} Glucosurie Toegenomen eetlust	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes soms gepaard gaand met ketoacidose of coma, waaronder enkele fatale gevallen (zie rubriek 4.4) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Zenuwstelselaandoeningen				
Slaperigheid	Duizeligheid Acathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesie ⁶	Convulsies, waarbij in de meeste gevallen een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies werden gemeld ¹¹ Dystonie (inclusief oogdraaiingen) ¹¹ Tardieve dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysartrie Stotteren ¹¹ Rusteloze benen syndroom ¹¹	Maligne neurolepticasyn droom (zie rubriek 4.4) ¹² Ontwenningssver- schijnselen ^{7,12}	
Hartaandoeningen				
		Bradycardie Verlenging QTc (zie rubriek 4.4)	Ventriculair tachycardie/fibril- latie, plotse dood (zie rubriek 4.4) ¹¹	
Bloedvataandoeningen				
Orthostatische hypotensie ¹⁰		Thrombo-embolie (waaronder pulmonale		

		embolie en diepe veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
		Epistaxis ⁹		
Maag-darmstelselaandoeningen				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief obstipatie en droge mond	Opgezwollen buik ⁹ Hypersalivatie ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Lever- en galaandoeningen				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhoging van de leveraminotransferases (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4)		Hepatitis (waaronder hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) ¹¹	
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Huiduitslag	Fotosensitiviteitsreacties Alopecie		Geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				
	Artralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹	
Nier- en urinewegaandoeningen:				
		Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing ¹¹		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				
				Neonataal geneesmiddelonttrekkingsyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:				
	Erectiestoornis bij	Amenorroe	Priapisme ¹²	

	mannen Verminderd libido bij mannen en vrouwen	Vergroting van de borsten Galactorroe bij vrouwen Gynecomastie/ vergroting van de borsten bij mannen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Asthenie Vermoeidheid Oedeem Koorts ¹⁰			
Onderzoeken				
Verhoogd prolactinegehalte in het plasma ⁸	Verhoogd alkalische fosfatase ¹⁰ Hoge creatinefosfokinase ¹¹ Hoge gammaglutamyltransferase ¹⁰ Hoog urinezuur ¹⁰	Verhoogd totale bilirubine		

¹ Een klinisch significante gewichtstoename ten opzichte van het uitgangsgewicht werd waargenomen in alle BMI- (Body Mass Index) categorieën. Na een korte behandeling (mediane duur 47 dagen) kwam een gewichtstoename van $\geq 7\%$ ten opzichte van het uitgangsgewicht zeer vaak voor (22,2%), van $\geq 15\%$ vaak (4,2%) en van $\geq 25\%$ soms (0,8%). Een gewichtstoename van $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 25\%$ ten opzichte van het uitgangsgewicht bij een langdurige behandeling (ten minste 48 weken) kwam zeer vaak voor (resp. 64,4%, 31,7% en 12,3%).

² De gemiddelde toename in de nuchtere lipidenwaarden (totaalcholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden) was hoger bij patiënten die bij aanvang geen lipidenstoornis hadden.

³ Er werd gezien dat nuchtere cholesterolspiegels, vanaf normale spiegels 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 nuchtere glucosespiegels, vanaf normale spiegels bij aanvang ($< 5,56$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen (≥ 7 mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) naar een hoge spiegel (≥ 7 mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁵ Er werd gezien dat nuchtere triglyceridenspiegels, vanaf normale spiegels 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 klinisch onderzoek was de incidentie van parkinsonisme en dystonie bij patiënten die werden behandeld met olanzapine numeriek hoger, maar niet statistisch significant verschillend van placebo. Patiënten die werden behandeld met olanzapine hadden een lagere incidentie van parkinsonisme, acathisie en dystonie vergeleken met getitreerde doseringen van haloperidol. Door gebrek aan gedetailleerde informatie over de voorgeschiedenis van individuele acute en tardieve extrapyramidale bewegingsstoornissen, kan op dit ogenblik niet worden geconcludeerd dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapyramidale syndromen veroorzaakt.

⁷ Er zijn acute symptomen zoals zweten, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid en braken gemeld wanneer olanzapine abrupt wordt gestaakt.

⁸ In klinische onderzoeken tot 12 weken stegen de plasmaprolactineconcentraties tot boven de bovenwaarde van het normale bereik bij ongeveer 30% van de patiënten behandeld met olanzapine die een normale prolactieconcentratie bij aanvang hadden. Bij de meeste van deze patiënten was de verhoging in het algemeen bescheiden en bleef ze onder tweemaal de bovenwaarde van het normale bereik.

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 percentage patiënten met nadelige, klinisch significante veranderingen m.b.t. gewichtstoename, glucose, totaal/LDL/HDL-cholesterol of triglyceriden nam met de tijd toe. Bij volwassen patiënten die gedurende 9-12 maanden werden behandeld nam de verhoging van de gemiddelde bloedglucose na ongeveer 6 maanden minder snel toe.

Aanvullende informatie over speciale populaties

In klinisch onderzoek bij oudere patiënten met dementie werd de behandeling met olanzapine in verband gebracht met een hogere incidentie van overlijden en cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo (zie ook rubriek 4.4). Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die in verband werden gebracht 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 klinisch onderzoek bij patiënten met een geneesmiddelgeïnduceerde (dopamine-agonist) psychose bij de ziekte van Parkinson werden een verergering van de parkinsonsymptomatologie en hallucinaties zeer vaak gemeld, en vaker dan bij placebo.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met bipolaire manie leidde de combinatiebehandeling van valproaat met olanzapine tot een incidentie van neutropenie van 4,1%; mogelijk hebben hoge valproaatspiegels in het plasma hiertoe bijgedragen. Olanzapine veroorzaakte in combinatie met lithium of valproaat een toename ($\geq 10\%$) van tremor, droge mond, toegenomen eetlust en gewichtstoename. Ook een spraakstoornis werd vaak gemeld. Tijdens de behandeling met olanzapine in combinatie met lithium of valproaat trad een gewichtstoename van $\geq 7\%$ ten opzichte van het lichaamsgewicht bij aanvang op bij 17,4% van de patiënten tijdens acute behandeling (tot 6 weken). Langdurige behandeling met olanzapine (tot 12 maanden) ter voorkoming van een recidief bij patiënten met een bipolaire stoornis werd in verband gebracht met een gewichtstoename van $\geq 7\%$ ten opzichte van het lichaamsgewicht bij aanvang bij 39,9% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Hoewel er geen klinisch onderzoek is gedaan om adolescenten en volwassenen te vergelijken, werden gegevens uit klinisch onderzoek van jongeren vergeleken met die van volwassenen.

Onderstaande tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen weer die met een hogere frequentie bij adolescenten (13-17 jaar) werden gemeld dan bij volwassen patiënten, of bijwerkingen die alleen tijdens kortdurende klinische onderzoeken met adolescenten werden vastgesteld. Een klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$) lijkt vaker voor te komen bij adolescenten dan bij volwassenen bij een vergelijkbare blootstelling. De omvang van de gewichtstoename en het percentage adolescenten dat een klinisch significante gewichtstoename vertoonde waren hoger bij langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) dan bij korte blootstelling.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Gewichtstoename¹³, verhoogde triglyceridespiegels¹⁴, toegenomen eetlust.

Vaak: Verhoogde cholesterolspiegels¹⁵

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Sedatie (inclusief hypersomnie, lethargie, slaperigheid).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Droge mond

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhoogde leveraminotransferasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4)

Onderzoeken

Zeer vaak: Afnemen totaal bilirubine, verhoogde GGT, verhoogde prolactinespiegels in het plasma¹⁶.

¹³ Na een korte behandeling (mediane duur 22 dagen) kwam een gewichtstoename van $\geq 7\%$ t.o.v. het lichaamsgewicht (kg) bij aanvang zeer vaak voor (40,6%), van $\geq 15\%$ t.o.v. het lichaamsgewicht bij aanvang vaak (7,1%) en van $\geq 25\%$ vaak (2,5%). Bij langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) nam het lichaamsgewicht toe van 89,4% met $\geq 7\%$, van 55,3% met $\geq 15\%$ en van 29,1% met $\geq 25\%$ t.o.v. het lichaamsgewicht bij aanvang.

¹⁴ Er werd gezien dat 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 nuchtere cholesterolspiegels vanaf normale spiegels 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 Bij 47,4% van de adolescente patiënten werden verhoogde prolactinespiegels in het plasma 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou; Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

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

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn delirium, convulsie, coma, mogelijk maligne neuroleptisch syndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmie ($<2\%$ 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. Mogelijk zijn de standaardprocedures voor de behandeling van overdosering geïndiceerd (d.w.z. 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, inclusief behandeling van hypotensie en circulatoire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine of andere sympathicomimetica met beta-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 en thiazepines en oxepines: ATCCode: N05A H03.

Farmacodynamische effecten

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

In preklinisch onderzoek vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten ($K_i < 100$ nM) voor serotonine 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerge muscarinereceptoren M₁-M₅; α_1 -adrenerge en histamine H₁-receptoren. Onderzoek naar diergedrag met olanzapine gaven 5HT-, dopamine-, en cholinerg antagonisme aan, dat consistent is met het receptorbindende profiel. Olanzapine vertoonde een grotere *in-vitro*-affiniteit voor serotonine 5HT₂-receptoren dan voor dopamine D₂-receptoren, en een grotere 5-HT₂-activiteit dan D₂-activiteit bij *in-vivo*-modellen. Elektrofysiologische onderzoeken toonden aan dat olanzapine het vuren van de mesolimbische (A10) dopaminerge neuronen selectief verminderde, terwijl het weinig effect heeft op de striatale (A9) banen die betrokken zijn bij de motorische functie. Olanzapine verlaagde een geconditioneerde vermijdingsreactie, een test die de antipsychotische activiteit aangeeft, bij doseringen die 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 verhoogt olanzapine de respons in een 'anxiolytische' test.

Bij een Positron Emissie Tomografie (PET)-onderzoek bij gezonde vrijwilligers had een enkelvoudige orale dosis olanzapine (10 mg) een hogere 5-HT_{2A}-receptorbezetting dan een dopamine D₂ receptorbezetting. Bovendien bleek uit een Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) onderzoek bij schizofrene patiënten dat voor olanzapine gevoelige patiënten een lagere striatale D₂ bezetting hadden dan sommige andere patiënten die gevoelig waren voor andere antipsychotica en risperidon, terwijl ze vergelijkbaar waren met voor clozapine gevoelige patiënten.

Klinische werkzaamheid

In 2 op 2 placebo en 2 op 3 gecontroleerde vergelijkende onderzoeken met meer dan 2.900 schizofrene patiënten met zowel positieve als negatieve symptomen werd olanzapine in verband gebracht met statistisch significant grotere verbeteringen van zowel de negatieve als de positieve symptomen.

In een multinationaal, dubbelblind, vergelijkend onderzoek van schizofrenie, schizoaffectieve en aanverwante stoornissen, waarbij 1.481 patiënten waren betrokken met diverse gradaties van geassocieerde depressieve symptomen (gemiddelde uitgangswaarde van 16,6 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), 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 was olanzapine beter werkzaam dan placebo en valproaatseminatrium bij het verminderen van de manische symptomen gedurende 3 weken. Olanzapine vertoonde ook een vergelijkbare werkzaamheid met haloperidol met betrekking tot het percentage patiënten dat een symptomatische remissie had van manie en depressie na 6 en 12 weken. In een comedicaat onderzoek waarbij patiënten ten minste 2 weken werden behandeld met lithium of valproaat, resulteerde de gelijktijdige toediening van 10 mg olanzapine in een grotere afname van symptomen van manie dan met lithium- of valproaatmonotherapie na 6 weken.

In een 12 maanden durend onderzoek naar de preventie van recidieven bij patiënten met een manische episode die in remissie waren na olanzapine en daarna gerandomiseerd werden naar olanzapine of placebo, was olanzapine statistisch significant beter dan placebo wat betreft het primaire eindpunt van een bipolair recidief. Olanzapine was ook statistisch significant beter dan placebo met betrekking tot de preventie van een recidief van manie of een recidief van depressie.

In een tweede onderzoek van 12 maanden naar de preventie van recidieven bij patiënten met een manische episode die in remissie waren met een combinatie van olanzapine en lithium en daarna gerandomiseerd werden naar olanzapine of lithium alleen, was olanzapine statistisch niet inferieur aan lithium met betrekking tot het primaire eindpunt van een bipolair recidief (olanzapine 30,0%, lithium 38,3%; $p=0,055$).

In een onderzoek van 18 maanden met een combinatiebehandeling bij patiënten met manische of gemengde episodes die stabiel waren met olanzapine en een stemmingsstabilisator (lithium of valproaat), was een langdurige combinatiebehandeling met olanzapine en lithium of valproaat niet statistisch significant beter dan lithium of valproaat alleen bij het uitstellen van een bipolair recidief, gedefinieerd volgens (diagnostische) criteria van het syndroom.

Pediatrische patiënten

Gecontroleerde werkzaamheidsgegevens bij adolescenten (13-17 jaar) zijn beperkt tot kortetermijnstudies bij schizofrenie (6 weken) en manie geassocieerd met bipolair I-stoornis (3 weken), waaraan minder dan 200 jongeren deelnamen. Olanzapine werd gebruikt in een flexibele dosering, vanaf 2,5 mg/dag aan het begin tot aan 20 mg/dag. Tijdens de behandeling met olanzapine was de gewichtstoename bij adolescenten significant hoger dan bij volwassenen. De mate van verandering van nuchter totaalcholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en prolactine (zie rubrieken 4.4 en 4.8) was bij adolescenten groter dan bij volwassenen. Er zijn geen gecontroleerde gegevens over het in stand houden van het effect of over de veiligheid op de lange termijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Informatie over langetermijnveiligheid is primair beperkt tot open label, ongecontroleerde data.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Olanzapine orodispergeerbare tablet is bio-equivalent aan olanzapine omhulde tabletten met een gelijke snelheid en mate van absorptie. Olanzapine orodispergeerbare tablet kan als alternatief worden gebruikt voor olanzapine omhulde tabletten.

Absorptie

Na orale toediening wordt olanzapine goed geabsorbeerd, en binnen 5 tot 8 uur worden maximale plasmaconcentraties bereikt. 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 in de lever gemetaboliseerd via conjugatie en oxidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet is het 10-N-glucuronide, dat de bloedhersenenbarrière niet passeert. De cytochromen P450-CYP1A2 en P450-CYP2D6 dragen bij aan de vorming van de N-desmethyl- en 2-hydroxymethylmetabolieten, die beide in dieronderzoek significant minder farmacologische activiteit *in vivo* vertonen dan olanzapine. De belangrijkste farmacologische activiteit is afkomstig van de moederstof olanzapine.

Eliminatie

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

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

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

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring <10 ml/min) was er, vergeleken met gezonde personen, geen significant verschil in de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (37,7 vs. 32,4 uur) of de klaring (21,2 vs. 25,0 l/uur). Een massa-balansonderzoek toonde aan dat ongeveer 57% van radioactief gelabeld olanzapine in de urine werd teruggevonden, voornamelijk als metabolieten.

Leverfunctiestoornis

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

Roken

Bij niet-rokers, vergeleken met rokers (mannen en vrouwen), was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd verlengd (38,6 vs. 30,4 uur) en de klaring verminderd (18,6 vs. 27,7 l/uur).

De plasmaklaring van olanzapine is lager bij ouderen vergeleken met jongeren, bij vrouwen vergeleken met mannen en bij niet-rokers vergeleken met rokers. De invloed van leeftijd, geslacht of roken op de klaring en de halfwaardetijd van olanzapine is echter gering in vergelijking met de totale interindividuele variabiliteit.

In een onderzoek met Kaukasische, Japanse en Chinese personen was er tussen de drie populaties geen verschil in de farmacokinetische parameters.

Pediatrische patiënten

Jongeren (van 13 tot 17 jaar): De farmacokinetiek van olanzapine is vergelijkbaar bij adolescenten en volwassenen. In klinisch onderzoek was de gemiddelde blootstelling aan olanzapine bij adolescenten ongeveer 27% hoger. De demografische verschillen tussen jongeren en volwassenen waren o.a. een lager gemiddeld lichaamsgewicht, en minder adolescenten rookten. Deze factoren dragen mogelijk bij aan de hogere gemiddelde blootstelling die bij adolescenten is waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit (na een enkelvoudige dosis)

De tekenen van orale toxiciteit bij knaagdieren waren karakteristiek voor krachtige neuroleptische verbindingen: hypoactiviteit, coma, tremor, clonische convulsies, speekselvloed en verminderde gewichtstoename. De gemiddelde lethale doseringen waren ongeveer 210 mg/kg (muizen) en 175 mg/kg (ratten). Honden verdroegen enkelvoudige orale doses tot 100 mg/kg zonder mortaliteit. De klinische tekenen waren o.a. sedatie, ataxie, tremor, verhoogde hartfrequentie, moeilijke ademhaling, miosis en anorexia. Bij apen leidden enkelvoudige orale doseringen tot 100 mg/kg tot prostratie en, bij hogere doseringen, een verlaagd bewustzijn.

Toxiciteit na herhaalde toediening

Bij onderzoek met een duur tot 3 maanden bij muizen en tot 1 jaar bij ratten en honden waren de belangrijkste bijwerkingen depressie van het CZS, anticholinerge effecten en perifere hematologische stoornissen. Er werd tolerantie opgebouwd voor de CZS-depressie. Bij hoge doseringen waren de groeiparameters verlaagd. Bij ratten ontstonden reversibele effecten, die consistent waren met verhoogd prolactine, o.a. afgenomen gewicht van de ovaria en uterus en morfologische veranderingen van het vaginale epitheel en in de borstklieren.

Hematologische toxiciteit

Bij alle soorten werden effecten op de hematologische parameters gevonden, inclusief een dosisafhankelijke afname van circulerende leukocyten bij muizen, en een niet-specifieke afname van circulerende leukocyten bij ratten, maar er waren geen aanwijzingen voor cytotoxiciteit van het beenmerg. Bij enkele honden die behandeld werden met 8 of 10 mg/kg/dag (de totale blootstelling aan olanzapine [AUC] is 12 tot 15 maal hoger dan een dosis van 12 mg bij de mens) ontstond reversibele neutropenie, trombocytopenie of anemie. Bij cytopenische honden ontstonden geen ongewenste bijwerkingen op de moedercellen en de prolifererende cellen in het beenmerg.

Voortplantingstoxiciteit

Olanzapine had geen teratogene effecten. Sedatie had invloed op de paringsprestatie van mannelijke ratten. Bij ratten werden de oestruscycli beïnvloed bij doses van ten minste 1,1 mg/kg (3 x de maximale dosis bij de mens), en de voortplantingsparameters werden beïnvloed bij ratten die 3 mg/kg kregen (9 x de maximale dosis bij de mens). Bij de nakomelingen van ratten die olanzapine kregen, werd een vertraagde foetale ontwikkeling en een voorbijgaande vermindering van de activiteit waargenomen.

Mutageniciteit

Bij een volledige reeks standaardtesten, inclusief bacteriële mutatietesten en *in-vitro*- en *in-vivo* zoogdiertesten, was olanzapine niet mutageen noch veroorzaakte het een chromosoombreuk.

Carcinogeniciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (SD 200)
Mannitol (mannitol 35)
Polacrilin kalium
Crospovidone (type A)
Watervrij colloïdaal silicium
Aspartaam (E951)
Microkristallijn cellulose (graad 112)
Natriumstearylumfumaat
Art Pineapple (FL SD # 883) [bevat aromatiserende ingrediënten en gemodificeerd voedsel zetmeel].

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

Olanzapine AB 5 mg, 10 mg, 15 mg en 20 mg orodispergeerbare tabletten zijn verkrijgbaar in blister verpakking [polyamide/aluminium folie gecoat met primer, PE coex/polyethyleen met droogmiddel en PE coex coating als vorm materiaal en aluminium folie gecoat met PE als dichtingsmateriaal

Verpakkingsgrootten: Blisterverpakking: 1, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70, 98 en 100 orodispergeerbare tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

PT/H/0804/001-004/E + transfer

Olanzapine AB 5 mg orodispergeerbare tabletten:	BE597573
Olanzapine AB 10 mg orodispergeerbare tabletten:	BE597582
Olanzapine AB 15 mg orodispergeerbare tabletten:	BE597591
Olanzapine AB 20 mg orodispergeerbare tabletten:	BE597600

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2022

Datum van goedkeuring: 03/2022