

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olanzapine AB 2,5 mg tabletten  
Olanzapine AB 5 mg tabletten  
Olanzapine AB 7,5 mg tabletten  
Olanzapine AB 10 mg tabletten  
Olanzapine AB 15 mg tabletten  
Olanzapine AB 20 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

De tablet van 2,5 mg bevat 45,25 mg watervrije lactose.

De tablet van 5 mg bevat 90,50 mg watervrije lactose.

De tablet van 7,5 mg bevat 135,75 mg watervrije lactose.

De tablet van 10 mg bevat 181,00 mg watervrije lactose.

De tablet van 15 mg bevat 271,50 mg watervrije lactose.

De tablet van 20 mg bevat 362,00 mg watervrije lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Tablet van 2,5 mg olanzapine:

Gele, ronde, biconvexe, niet-omhulde tabletten van 5,2 mm doorsnede met opdruk 'C' aan een zijde en '45' aan de andere zijde.

Tablet van 5 mg olanzapine:

Gele, ronde, biconvexe, niet-omhulde tabletten van 6,5 mm doorsnede met opdruk 'C' aan een zijde en '46' aan de andere zijde.

Tablet van 7,5 mg olanzapine:

Gele, ronde, biconvexe, niet-omhulde tabletten van 7,5 mm doorsnede met opdruk 'C' aan een zijde en '47' aan de andere zijde.

Tablet van 10 mg olanzapine:

Gele, ronde, biconvexe, niet-omhulde tabletten van 8,0 mm doorsnede met opdruk 'C' aan een zijde en '48' aan de andere zijde.

Tablet van 15 mg olanzapine:

Gele, ronde, biconvexe, niet-omhulde tabletten van 9,0 mm doorsnede met opdruk 'C' aan een zijde en '49' aan de andere zijde.

Tablet van 20 mg olanzapine:

Gele, ronde, biconvexe, niet-omhulde tabletten van 10,5 mm doorsnede met opdruk 'C' aan een zijde en '50' aan de andere zijde.

## 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

#### *Volwassenen*

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

Manische episode: De aanvangsdosis is 15 mg als enkelvoudige dagelijkse dosering bij monotherapie of 10 mg per dag bij een combinatiebehandeling (zie rubriek 5.1).

Preventie van recidieven bij bipolaire stoornis: De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg/dag. Bij patiënten die olanzapine kregen 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 optreedt, 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/dag. Een dosisverhoging tot boven de aanbevolen aanvangsdosis wordt alleen aanbevolen na een passende klinische herbeoordeling, en dient over het algemeen plaats te vinden met tussenpozen van minimaal 24 uur. Olanzapine kan worden toegediend onafhankelijk van maaltijden, omdat de absorptie niet wordt beïnvloed door voedsel. Geleidelijk afbouwen van de dosering dient te worden overwogen wanneer de behandeling met olanzapine wordt gestaakt.

#### *Speciale populaties*

##### *Ouderen*

Een lagere aanvangsdosis (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*

Bij deze patiënten dient een lagere aanvangsdosis (5 mg) te worden overwogen. Bij een matige leverinsufficiëntie (cirrose, Child-Pugh klasse A of B) dient de aanvangsdosis 5 mg te zijn, en deze mag alleen met voorzichtigheid worden verhoogd.

##### *Rokers*

De aanvangsdosis 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 olanzapinedosis 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, geriatrische leeftijd, niet-rokerstatus), dient overwogen te worden om de aanvangsdosis te verlagen. Dosisescalatie, indien geïndiceerd, moet bij dergelijke patiënten conservatief zijn. (Zie rubrieken 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. Bij kortetermijn onderzoeken bij jongeren zijn een grotere gewichtstoename en sterkere veranderingen in de lipiden en prolactine gemeld dan bij onderzoek 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*

Olanzapine is niet aanbevolen voor de behandeling van dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen, vanwege een verhoogde mortaliteit en de kans op een cerebrovasculair accident. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (van 6-12 weken) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met dementiegerelateerde 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, transient ischemic attack (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 neurolepticasyndroom (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, myoglobinerurie (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 olanzapine behandeling 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) en patiënten met diabetes mellitus 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 olanzapine behandeling en daarna ieder kwartaal.

#### Veranderingen in de lipiden

In placebogecontroleerd klinisch onderzoek zijn ongewenste verhogingen 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 dergelijke gevallen. 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).

#### Staken van de behandeling

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

#### QT-interval

In klinisch onderzoek werd bij patiënten die met olanzapine werden behandeld soms (0,1% tot 1%) een klinisch significante QTc-verlenging gemeld (Fridericia QT correctie [QTcF]  $\geq 500$  milliseconden [msec] op een willekeurig moment na aanvang van de behandeling bij patiënten met een QTcF  $< 500$  msec bij aanvang), en er was geen significant verschil in hiermee samenhangende cardiale events vergeleken met placebo. 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 behandelingsgerelateerde 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.

#### Posturale 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 na het in de handel brengen van olanzapine 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 in een gepoolde analyse.

#### Pediatrische populatie

Olanzapine is niet geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van kinderen en jongeren. 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).

#### Lactose

Olanzapine AB tabletten bevatten lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke galactoseintolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

### **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 aanvangsdosis van olanzapine moet worden overwogen bij patiënten die fluvoxamine of andere CYP1A2-remmers gebruiken, zoals ciprofloxacine. 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 antacida (aluminium, magnesium) of cimetidine de farmacokinetiek van olanzapine niet significant beïnvloeden.

Mogelijkheid van olanzapine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden 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 activiteit 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 moet worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij tijdens de behandeling met olanzapine zwanger worden of van plan zijn om zwanger te worden. Olanzapine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus, aangezien de ervaring bij de mens beperkt is.

Pasgeborenen 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), huiduitslag, 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
<b>Bloed en lymfestelselaandoeningen</b>				
	Eosinofilie Leukopenie <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Thrombocyto- penie <sup>11</sup>	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				
		Overgevoeligheid <sup>11</sup>		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>				
Gewichtstoename <sup>1</sup>	Verhoogd cholesterolgehalte <sup>2,3</sup> Verhoogd glucosegehalte <sup>4</sup> Verhoogd triglyceridegehalte <sup>2,5</sup> Glucosurie Toegenomen eetlust	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms gepaard gaand met ketoacidose of coma, waaronder enkele fatale gevallen (zie rubriek 4.4) <sup>11</sup>	Hypothermie <sup>12</sup>	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>				
Slaperigheid	Duizeligheid Athisie <sup>6</sup> Parkinsonisme <sup>6</sup> Dyskinesie <sup>6</sup>	Convulsies, waarbij in de meeste gevallen een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies werden gemeld <sup>11</sup> Dystonia (waaronder oculogyratie) <sup>11</sup> Tardieve dyskinesie <sup>11</sup> Amnesie <sup>9</sup> Dysartrie Stotteren <sup>11</sup>	Maligne neuroleptica syndroom (zie rubriek 4.4) <sup>12</sup> Ontwenning- sver- schijnselen <sup>7,12</sup>	



		Rusteloze benen syndroom <sup>11</sup>		
<b>Hartaandoeningen</b>				
		Bradycardie Verlenging QTc (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fibril latie, plotse dood (zie rubriek 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Bloedvataandoeningen</b>				
Orthostatische hypotensie <sup>10</sup>		Thrombo-embolie (waaronder longembolie en diepe veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief obstipatie en droge mond	Opgezwollen buik <sup>9</sup> Hypersalivatie <sup>11</sup>	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhoging van de leveraminotransferase s (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4)		Hepatitis (waaronder hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) <sup>11</sup>	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				
	Huiduitslag	Fotosensitiviteits- reacties Alopecie		Geneesmiddelre actie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>				
	Artralgie <sup>9</sup>		Rhabdomyolyse <sup>1</sup> <sub>1</sub>	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen:</b>				
		Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagde		

		urinelozing <sup>11</sup>		
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>				
				Neonataal genees-middelonttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:</b>				
	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 <sup>12</sup>	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				
	Asthenie Vermoeidheid Oedeem Koorts <sup>10</sup>			
<b>Onderzoeken</b>				
Verhoogd prolactinegehalte in het plasma <sup>8</sup>	Verhoogd alkalische fosfatase <sup>10</sup> Hoge creatinefosfokinase <sup>11</sup> Hoge gammaglutamyltransferase <sup>10</sup> Hoog urinezuur <sup>10</sup>	Verhoogd totale bilirubine		

<sup>1</sup> 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%).

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

<sup>3</sup> Waargenomen voor nuchtere normale spiegels bij aanvang ( $< 5,17$  mmol/l) die toenamen tot hoog ( $\geq 6,2$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere spiegels van totaal cholesterol bij aanvang ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) naar hoog ( $\geq 6,2$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

<sup>4</sup> Waargenomen voor nuchtere normale spiegels bij aanvang ( $< 5,56$  mmol/l) die toenamen tot hoog ( $\geq 7$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere glucosespiegels bij aanvang ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) naar hoog ( $\geq 7$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

<sup>5</sup> Waargenomen voor nuchtere normale spiegels bij aanvang ( $< 1,69$  mmol/l) die stegen tot hoog ( $\geq 2,26$  mmol/l). Veranderingen in de nuchtere triglyceriden van borderline bij aanvang ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) tot hoog ( $\geq 2,26$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

<sup>6</sup> 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 extrapiramidale bewegingsstoornissen, kan op dit ogenblik niet worden geconcludeerd dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapiramidale syndromen veroorzaakt.

<sup>7</sup> Er zijn acute symptomen zoals zweten, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid en braken gemeld wanneer olanzapine abrupt wordt stopgezet.

<sup>8</sup> 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 licht en bleef ze onder tweemaal de bovenwaarde van het normale bereik.

<sup>9</sup> Bijwerking geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.

<sup>10</sup> Beoordeeld via gemeten waarden in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapinedatabase.

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

<sup>12</sup> 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 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 divalproex 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 jongeren 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 jongere patiënten (13-17 jaar) werden gemeld dan bij volwassen patiënten, of bijwerkingen die alleen

tijdens kortdurende klinische onderzoeken met jongeren werden vastgesteld. Een klinisch significante gewichtstoename ( $\geq$  %) lijkt vaker voor te komen bij jongeren dan bij volwassenen bij een vergelijkbare blootstelling. De omvang van de gewichtstoename en het percentage jongere patiënten 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:* Gewichtstoename<sup>13</sup>, verhoogde triglyceridespiegels<sup>14</sup>, toegenomen eetlust.

*Vaak:* Verhoogde cholesterolspiegels<sup>15</sup>

#### **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:* Afgenomen totaal bilirubine, verhoogde GGT, verhoogde prolactinespiegels in het plasma<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> Waargenomen voor nuchtere normale spiegels bij aanvang ( $< 1,016$  mmol/l) die toenamen tot hoog ( $\geq 1,467$  mmol/l), en veranderingen van borderline nuchtere triglyceriden bij aanvang ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) naar hoog ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Veranderingen van nuchtere spiegels van totaal cholesterol bij aanvang van normaal ( $< 4,39$  mmol/l) naar hoog ( $\geq 5,17$  mmol/l) kwamen vaak voor. Veranderingen van borderline nuchtere spiegels van totaal cholesterol bij aanvang ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) naar hoog ( $\geq 5,17$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

<sup>16</sup> 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie Postbus 97, B-1000 Brussel Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

##### Klachten en symptomen

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

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn o.a. delirium, convulsie, coma, mogelijk maligne neurolepticasyndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmie (<2% van de gevallen van overdosering) en hart- en ademstilstand. Er is een fatale afloop gemeld na acute overdoseringen van slechts 450 mg, maar ook overleving na een acute overdosering van ongeveer 2 g olanzapine oraal.

### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor olanzapine. Opwekken van braken wordt niet aanbevolen. Mogelijk zijn de standaardprocedures voor de behandeling van overdosering geïndiceerd (d.w.z. maagspoeling, toediening van geactiveerde kool). Gelijktijdige toediening van geactiveerde kool bleek de orale biologische beschikbaarheid van olanzapine met 50 tot 60% te verlagen.

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. Er mogen geen adrenaline, dopamine of andere sympathicomimetica met een beta-agonistische werking worden gebruikt, aangezien betastimulering de hypotensie kan verergeren. Cardiovasculaire bewaking is noodzakelijk om mogelijke aritmieën op te sporen. De patiënt moet zorgvuldig geobserveerd en gecontroleerd worden totdat herstel is opgetreden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Farmacodynamische effecten

Olanzapine is een antipsychotisch, antimanisch en stemmingsstabiliserend middel dat een breed farmacologisch profiel heeft in een aantal receptorsystemen.

In preklinisch onderzoek vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten ( $K_i$ ; <100 nM) voor serotonine 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; cholinerge muscarinereceptoren M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$ -adrenerge en histamine H<sub>1</sub>-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 5HT<sub>2</sub>-receptoren dan voor dopamine D<sub>2</sub>-receptoren, en een grotere 5-HT<sub>2</sub>-activiteit dan D<sub>2</sub>-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 verminderde een geconditioneerde vermijdingsrespons, een test die de antipsychotische activiteit aangeeft, bij doseringen die lager zijn dan de doseringen die 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<sub>2A</sub>-receptorbezetting dan een dopamine D<sub>2</sub>-receptorbezetting. Bovendien bleek uit een Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) onderzoek bij schizofrene patiënten dat voor olanzapine gevoelige patiënten een lagere striatale D<sub>2</sub>-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, schizo-affectieve 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 van de stemmingsscore vanaf de uitgangswaarde tot de eindwaarde een statistisch significante verbetering aan ( $p=0,001$ ) ten gunste van olanzapine (-6,0) vs. haloperidol (-3,1).

Bij patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis was olanzapine beter werkzaam dan placebo en valproaatseminatrium (divalproex) 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. Bij een onderzoek met comedicaatie bij patiënten die ten minste 2 weken lithium of valproaat kregen, leidde toevoeging van olanzapine 10 mg combinatiebehandeling met lithium of valproaat na 6 weken tot een grotere afname van de symptomen van manie dan monotherapie met lithium of valproaat.

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 met jongeren (13-17 jaar) is beperkt tot onderzoeken op korte termijn bij schizofrenie (6 weken) en manie in verband met bipolaire stoornis I (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 jongeren significant hoger dan bij volwassenen. De mate van verandering van nuchter totaal cholesterol, LDL cholesterol, triglyceriden en prolactine (zie rubrieken 4.4 en 4.8) was bij jongeren 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**

#### 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  $\alpha_1$ -zure glycoproteïne.

### Biotransformatie

Olanzapine wordt in de lever gemetaboliseerd via conjugatie en oxidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet is het 10-N-glucuronide, dat de bloed-hersenbarrière niet passeert. De cytochromen P450-CYP1A2 en P450-CYP2D6 dragen bij aan de vorming van de N-desmethyl- en 2-hydroxymethylmetabolieten, die beide in 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.

Bij gezonde ouderen (vanaf 65 jaar) was, vergeleken met niet-ouderen, de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd verlengd (51,8 vs. 33,8 uur) en de klaring verminderd (17,5 vs. 18,2 l/uur). De farmacokinetische variabiliteit bij ouderen ligt binnen die bij niet-ouderen. Bij 44 patiënten met schizofrenie > 65 jaar ging dosering van 5-20 mg/dag niet gepaard met een ander profiel van bijwerkingen.

Bij vrouwen was, vergeleken met mannen, de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd enigszins verlengd (36,7 vs. 32,3 uur) en de klaring verminderd (18,9 vs. 27,3 l/uur). Bij vrouwelijke (n=467) en mannelijke (n=869) patiënten had olanzapine (5-20 mg) een vergelijkbaar veiligheidsprofiel.

### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (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 jongeren en volwassenen. In klinisch onderzoek was de gemiddelde blootstelling aan olanzapine bij jongeren ongeveer 27% hoger. De demografische verschillen tussen jongeren en volwassenen waren o.a. een lager gemiddeld lichaamsgewicht, en minder jongeren rookten. Deze factoren dragen mogelijk bij aan de hogere gemiddelde blootstelling die bij jongeren 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.

### Reproductietoxiciteit

Olanzapine had geen teratogene effecten. Sedatie had invloed op de paringsprestatie van mannelijke ratten. Bij ratten werden de oestruscycli beïnvloed bij doseringen van 1,1 mg/kg (3 x de maximale dosering bij de mens), en de reproductieparameters werden beïnvloed bij ratten die 3 mg/kg kregen (9 x de maximale dosering 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 mutatie testen en *in-vitro*- en *in-vivo* zoogdier testen, was olanzapine niet mutageen of clastogeen.

### 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**

Lactose monohydraat



Olanzapine AB SKP 05-2021

Crospovidon (Type B)  
Hydroxypropylcellulose (lage viscositeit)  
Magnesiumstearaat

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 2 jaar  
HDPE fles: 18 maanden

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC/polyamide/aluminium/PVC/Aluminium). HDPE fles met een propyleen dop en een zakje droogmiddel met siliciumgel.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 7, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 70, 96, 98 en 100 tabletten  
HDPE fles: 30 en 1000 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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd..

## 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

Olanzapine AB 2,5 mg (blisterverpakking):	BE536124
Olanzapine AB 2,5 mg (HDPE fles):	BE536133
Olanzapine AB 5 mg (blisterverpakking):	BE536142
Olanzapine AB 5 mg (HDPE fles):	BE536151
Olanzapine AB 7,5 mg (blisterverpakking):	BE536160
Olanzapine AB 7,5 mg (HDPE fles):	BE536177
Olanzapine AB 10 mg (blisterverpakking):	BE536186
Olanzapine AB 10 mg (HDPE fles):	BE536195
Olanzapine AB 15 mg (blisterverpakking):	BE536204
Olanzapine AB 15 mg (HDPE fles):	BE536213
Olanzapine AB 20 mg (blisterverpakking):	BE536222
Olanzapine AB 20 mg (HDPE fles):	BE536231

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/10/2015

Datum van laatste verlenging:: 26/04/2018

**10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

05/2021 / 08/2021