

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olanzapine EG 5 mg filmomhulde tabletten  
Olanzapine EG 7,5 mg filmomhulde tabletten  
Olanzapine EG 10 mg filmomhulde tabletten  
Olanzapine EG 15 mg filmomhulde tabletten  
Olanzapine EG 20 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

#### Hulpstoffen met bekend effect:

De 5 mg filmomhulde tabletten bevatten 116,6 mg watervrije lactose en 0,128 mg sojalecithine (E322).  
De 7,5 mg filmomhulde tabletten bevatten 174,9 mg watervrije lactose en 0,192 mg sojalecithine (E322).  
De 10 mg filmomhulde tabletten bevatten 233,2 mg watervrije lactose en 0,256 mg sojalecithine (E322).  
De 15 mg filmomhulde tabletten bevatten 228,2 mg watervrije lactose en 0,256 mg sojalecithine (E322).  
De 20 mg filmomhulde tabletten bevatten 304,3 mg watervrije lactose en 0,342 mg sojalecithine (E322).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

#### 5 mg filmomhulde tablet:

Ronde, biconvexe, witte filmomhulde tablet met een diameter van 8 mm en opdruk "O1" aan één zijde.

#### 7,5 mg filmomhulde tablet:

Ronde, biconvexe, witte filmomhulde tablet met een diameter van 9 mm en opdruk "O2" aan één zijde.

#### 10 mg filmomhulde tablet:

Ronde, biconvexe, witte filmomhulde tablet met een diameter van 10 mm en opdruk "O3" aan één zijde.

#### 15 mg filmomhulde tablet:

Ovale, biconvexe, lichtblauwe filmomhulde tablet met een diameter van 7,35 x 13,35 mm en opdruk "O" aan één zijde.

#### 20 mg filmomhulde tablet:

Ovale, biconvexe, lichtroze filmomhulde tablet met een diameter van 7,5 x 14,5 mm en opdruk "O" aan één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Olanzapine is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.

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

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

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### 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 in combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

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

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

Olanzapine kan worden toegediend onafhankelijk van maaltijden, omdat de absorptie niet wordt beïnvloed door voedsel. Geleidelijk afbouwen van de dosering dient te worden overwogen wanneer de behandeling met olanzapine wordt gestaakt.

### Speciale populaties

#### *Bejaarden*

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

#### *Nier- en/of leverinsufficiëntie*

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

#### *Rokers*

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

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

#### Pediatrische patiënten

Olanzapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar als gevolg van een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Een grotere mate van gewichtstoename, veranderingen in lipiden en prolactine werden gemeld in kortetermijnonderzoeken bij adolescenten, vergeleken met onderzoeken bij volwassenen (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Olanzapine EG bevat sojaolie en mag niet gebruikt worden bij patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

Patiënten met een bekend risico op nauwekamerhoekglaucoom.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

#### Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

Olanzapine is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen door een toename in mortaliteit en het risico op CVA (cerebrovasculair accident). In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (6-12 weken durend) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met dementiegerelateerde psychose en/of gestoord gedrag, kwam het 2 keer vaker voor dat patiënten overleden wanneer ze met olanzapine werden behandeld vergeleken met placebo (respectievelijk 3,5 % versus 1,5 %). De hogere incidentie van overlijden was niet gerelateerd aan de dosis olanzapine (gemiddelde dagdosering 4,4 mg) of de duur van de behandeling. Risicofactoren die deze patiëntenpopulatie vatbaar kunnen maken voor verhoogde mortaliteit zijn: leeftijd > 65 jaar, dysfagie, sedatie, ondervoeding en dehydratie, longaandoeningen (bijvoorbeeld pneumonie, met of zonder aspiratie) of gelijktijdig gebruik van benzodiazepines. De incidentie van overlijden in de groep die behandeld werd met olanzapine was echter hoger vergeleken met de met placebo behandelde patiënten, onafhankelijk van deze risicofactoren.

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

#### Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen voor de behandeling van door dopamineagonisten geïnduceerde psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In klinische onderzoeken werd verergering van de parkinsonsymptomen en -hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo (zie rubriek 4.8), en olanzapine was niet effectiever dan placebo in de behandeling van psychotische

symptomen. In deze onderzoeken was het vereist dat patiënten in het begin stabiel waren op de laagste effectieve dosis van antiparkinsongeneesmiddelen (dopamineagonist) en gedurende het gehele onderzoek dezelfde antiparkinsongeneesmiddelen bleven gebruiken in dezelfde dosering. Olanzapine werd gestart met 2,5 mg/dag en opgebouwd tot een maximum van 15 mg/dag, gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

#### Maligne Neurolepticasyndroom (MNS)

MNS is een potentieel levensbedreigende aandoening die geassocieerd wordt met antipsychotica. Zeldzame gevallen, gemeld als MNS, werden ook ontvangen in relatie tot olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale status en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en cardiale dysritmie). Bijkomende symptomen kunnen een verhoogd creatinefosfokinase zijn, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Wanneer een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die duiden op MNS, of onverklaarbare hoge koorts heeft zonder aanvullende klinische verschijnselen van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief olanzapine, gestaakt te worden.

#### Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, werd soms gemeld, waaronder enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor zijn.

Een gepaste klinische controle is raadzaam overeenkomstig de van kracht zijnde richtlijnen voor antipsychotica, bijv. door het meten van het glucosegehalte in het bloed voor de start van de behandeling met olanzapine, 12 weken na de start en jaarlijks daarna. Patiënten die behandeld worden met eender welk antipsychoticum, inclusief olanzapine, dienen te worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op tekenen van verslechtering van de glucosecontrole. Het gewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd, bijv. voor de start van de behandeling met olanzapine, 4, 8 en 12 weken na de start en daarna om de drie maanden.

#### Lipidenveranderingen

Ongewenste veranderingen in de lipiden werden gezien bij met olanzapine behandelde patiënten in placebogecontroleerd klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen klinisch adequaat gereguleerd te worden, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten behandeld met eender welk antipsychoticum, waaronder olanzapine, dienen regelmatig gecontroleerd te worden op tekenen van lipidenstoornissen overeenkomstig de van kracht zijnde richtlijnen voor antipsychotica, bijv. voor de start van de behandeling met olanzapine, 12 weken na de start en daarna om de 5 jaar.

#### Anticholinergische activiteit

Terwijl olanzapine *in vitro* een anticholinerge activiteit vertoonde, toonden de klinische onderzoeken een lage incidentie van dergelijke gevallen. Aangezien klinische ervaring met olanzapine bij patiënten die lijden aan een bijkomende aandoening beperkt is, wordt echter geadviseerd dit met voorzichtigheid voor te schrijven aan patiënten met prostaathypertrofie of paralytische ileus en aanverwante aandoeningen.

#### Hepatische functie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT) werden vaak waargenomen, vooral in het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden en er dient een opvolging te gebeuren bij patiënten met een verhoogde ALAT en/of ASAT; bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen; bij patiënten met reeds bestaande aandoeningen met beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die behandeld worden met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen waarin hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) werd gediagnosticeerd, 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 ze neutropenie veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie/toxiciteit, bij patiënten met beenmergdepressie ten gevolge van een bijkomende ziekte, radiotherapie of chemotherapie en bij patiënten met hypereosinofilie of met myeloproliferatieve ziekte. Bij gelijktijdige toediening van olanzapine met valproaat is vaak neutropenie gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

### Beëindiging van de behandeling

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

### QT-interval

In klinisch onderzoek werd soms (0,1 % tot 1 %) een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF]  $\geq 500$  milliseconden [msec] op een willekeurig moment na baseline bij patiënten met een baseline QTcF  $< 500$  msec) gemeld bij patiënten behandeld met olanzapine zonder een significant verschil in geassocieerde cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met placebobehandelde 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 een behandeling met olanzapine en veneuze trombo-embolie werd soms gemeld ( $\geq 0,1$  % en  $< 1$  %). Er werd geen causaal verband vastgesteld tussen het optreden van veneuze trombo-embolie en een behandeling met olanzapine. Aangezien patiënten met schizofrenie echter vaak verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE, bijv. immobilisatie van patiënten, te worden geïdentificeerd en preventieve maatregelen te worden genomen.

### Algemene werking op het zenuwstelsel

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

### Convulsies

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

### Tardieve dyskinesie

In vergelijkende onderzoeken van één jaar of minder werd olanzapine geassocieerd met een statistisch significant lagere incidentie van behandelingsgerelateerde dyskinesie. Het risico op tardieve dyskinesie neemt echter toe bij langdurige therapie; als er daarom klachten of symptomen van tardieve dyskinesie optreden bij een patiënt die olanzapine gebruikt, dient een verlaging van de dosering of staking overwogen te worden. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs verschijnen na het staken van de behandeling.

### Orthostatische hypotensie

Tijdens klinische onderzoeken met olanzapine werd orthostatische hypotensie af en toe waargenomen bij ouderen. Het is aanbevolen de bloeddruk regelmatig te meten bij patiënten ouder dan 65 jaar.

### Plotse hartdood

In rapporten na het op de markt brengen van olanzapine werd het optreden van plotse hartdood gerapporteerd bij patiënten behandeld met olanzapine. In een retrospectieve observationele cohortstudie was het risico op vooronderstelde plotse hartdood bij patiënten behandeld met olanzapine ongeveer twee keer zo groot als bij patiënten die geen antipsychotica gebruikten. In de studie was het risico van olanzapine vergelijkbaar met het risico van atypische antipsychotica die in een samengevoegde analyse waren geïnccludeerd.

### Pediatrische patiënten

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

### Lactose

Olanzapine EG filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### Sojalecithine

Dit geneesmiddel bevat sojalecithine die een bron van sojaproteïne zou kunnen zijn en mag daarom niet ingenomen worden door patiënten die allergisch zijn voor soja of pinda's door het risico op overgevoeligheidsreacties. Er werden kruisallergische reacties waargenomen tussen sojaboonproteïnen en pindaproteïnen.

## **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### Mogelijke interacties met invloed op olanzapine

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

### Inductie van CYP1A2

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

### Remming van CYP1A2

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

### Verminderde biologische beschikbaarheid

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

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

#### Mogelijkheid van olanzapine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

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

Olanzapine remt niet de belangrijkste CYP450-iso-enzymen *in vitro* (bijvoorbeeld 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Er wordt dus geen specifieke interactie verwacht, zoals bevestigd met behulp van *in-vivo*-onderzoeken waar geen remming van het metabolisme van de volgende actieve stoffen werd gevonden: tricyclische antidepressiva (die voornamelijk de CYP2D6-route vertegenwoordigen), warfarine (CYP2C9), theofylline (CYP1A2) of diazepam (CYP3A4 en 2C19).

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

Therapeutische controle van de valproaatplasmaspiegels gaf geen indicatie dat aanpassing van de valproaatdosis noodzakelijk is na de start van gelijktijdige toediening van olanzapine.

#### Algemene werking op het zenuwstelsel

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

Gelijktijdig gebruik van olanzapine met antiparkinsongeneesmiddelen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### QTc-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer olanzapine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

Nieuwgeborenen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap aan antipsychotica (waaronder olanzapine) werden blootgesteld, lopen het risico op bijwerkingen, inclusief extrapiramidale en/of ontwenningssymptomen, die kunnen variëren in ernst en duur na de bevalling. Er werden meldingen gedaan van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of moeilijkheden bij het voeden van het kind. Bijgevolg dienen nieuwgeborenen nauwgezet te worden gecontroleerd.

#### Borstvoeding

In een onderzoek bij gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, werd olanzapine uitgescheiden in de moedermelk. De gemiddelde blootstelling van het kind (mg/kg) in “steady-state” werd geschat op 1,8 % van de maternale dosis olanzapine (mg/kg). Patiënten dienen te worden geadviseerd hun kind geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van olanzapine.

#### Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien olanzapine slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, dienen patiënten gewaarschuwd te worden voor het gebruik van machines, waaronder motorvoertuigen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### Volwassenen

De meest frequent (gezien bij  $\geq 1\%$  van de patiënten) gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met olanzapine in klinisch onderzoek waren slaperigheid, gewichtstoename, eosinofilie, verhoogde prolactine-, cholesterol-, glucose- en triglyceridenspiegels (zie rubriek 4.4), glucosurie, toegenomen eetlust, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, leukopenie, neutropenie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, orthostatische hypotensie, anticholinerge effecten, voorbijgaande asymptomatische verhogingen van de leveraminotransferasen (zie rubriek 4.4), (huid)uitslag, asthenie, moeheid, pyrexie, artralgie, verhoogde alkalinefosfatase, hoge gammaglutamyltransferase, hoog urinezuur, hoge creatinefosfokinase en oedeem.

#### Lijst van bijwerkingen

De volgende lijst geeft een overzicht van de bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die via spontane meldingen en tijdens klinische onderzoeken werden gemeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De opgesomde frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>				
	Eosinofilie Leukopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Trombocyto- penie <sup>11</sup>	
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>				
		Overgevoelighei d <sup>11</sup>		
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>				
Gewichts- toename <sup>1</sup>	Verhoogde cholesterol- spiegels <sup>2,3</sup> Verhoogde glucosespiegels <sup>4</sup> Verhoogde triglyceride- spiegels <sup>2,5</sup> Glucosurie Toegenomen eetlust	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4) <sup>11</sup>	Onderkoeling <sup>12</sup>	
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>				
Somnolentie	Duizeligheid Acathisie <sup>6</sup> Parkinsonisme <sup>6</sup> Dyskinesie <sup>6</sup>	Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen, een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies	Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS) (zie rubriek 4.4.) <sup>12</sup> Ontwenning- verschijnselen <sup>7,12</sup>	



<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
		gemeld is <sup>11</sup> Dystonie (inclusief oogdraaiingen) <sup>11</sup> Tardieve dyskinesie <sup>11</sup> Amnesie <sup>9</sup> Dysartrie Stotteren <sup>11</sup> Restless legs syndroom		
<b>Hartaandoeningen</b>				
		Bradycardie QT <sub>c</sub> -verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/ fibrillatie, plotselinge dood (zie rubriek 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Bloedvataandoeningen</b>				
Orthostatische hypotensie <sup>10</sup>		Trombo-embolie (inclusief longembolie en diepe veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
<b>Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief constipatie en droge mond	Opgezwollen buik <sup>9</sup> Hypersalivatie <sup>11</sup>	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie 4.4)		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) <sup>11</sup>	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				
	Huiduitslag	Fotosensitieve reactie Alopecia		Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>				
	Artralgie <sup>9</sup>		Rabdomyolyse <sup>11</sup>	
<b><i>Nier- en urinewegaandoeningen</i></b>				
		Urine- incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing <sup>11</sup>		
<b><i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i></b>				
				Neonataal geneesmiddel- onttrekkings- syndroom (zie rubriek 4.6)
<b><i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i></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><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>				
	Asthenie Moeheid Oedeem Koorts <sup>10</sup>			
<b><i>Onderzoeken</i></b>				
Verhoogde plasma prolactine spiegels <sup>8</sup>	Verhoogde alkalische fosfatase <sup>10</sup> Hoge creatine- fosfokinase <sup>11</sup> Hoge gammaglutamyl- transferase <sup>10</sup> Hoog urinezuur <sup>10</sup>	Verhoogde totale bilirubine		

<sup>1</sup> Klinisch significante gewichtstoename werd waargenomen bij alle baseline Body Mass Index (BMI)-categorieën. Na kortetermijnbehandeling (mediane behandelingsduur 47 dagen) kwam gewichtstoename van  $\geq 7\%$  van het lichaamsgewicht bij aanvang van de behandeling zeer vaak (22,2 %),  $\geq 15\%$  van het lichaamsgewicht vaak (4,2 %) en  $\geq 25\%$  van het lichaamsgewicht soms voor (0,8 %). Bij langdurige blootstelling (ten minste 48 weken) kwam gewichtstoename van  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  en  $\geq 25\%$  zeer vaak voor (respectievelijk 64,4 %, 31,7 % en 12,3 %).

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

<sup>3</sup> Waargenomen voor normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang (< 5,17 mmol/l) die naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 6,2$  mmol/l). Veranderingen van borderline totale 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.

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

<sup>5</sup> Waargenomen voor normale nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang (< 1,69 mmol/l) die 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.

<sup>6</sup> In klinische onderzoeken was de incidentie van parkinsonisme en dystonie bij patiënten behandeld met olanzapine numeriek hoger, maar niet statistisch significant verschillend van placebo. Patiënten behandeld met olanzapine hadden een lagere incidentie van parkinsonisme, acathisie en dystonie vergeleken met getitreerde doses van haloperidol. Door gebrek aan gedetailleerde informatie over de voorgeschiedenis van individuele acute en tardieve extrapiramidale bewegingsstoornissen, kan men op dit ogenblik niet concluderen dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapiramidale syndromen voortbrengt.

<sup>7</sup> Acute symptomen zoals zweten, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid en braken werden gemeld wanneer olanzapine plotseling werd gestaakt.

<sup>8</sup> In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmaprolactineconcentraties de bovenste limiet van het normale bereik bij ongeveer 30 % van de met olanzapine behandelde patiënten met een normale uitgangsprolactinewaarde. Bij de meerderheid van deze patiënten waren de verhogingen over het algemeen bescheiden en bleven ze beneden twee keer de bovenste limiet van het normale bereik.

<sup>9</sup> Bijwerking geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de Geïntegreerde Olanzapine Database.

<sup>10</sup> Zoals beoordeeld via gemeten waarden in klinisch onderzoek uit de Geïntegreerde Olanzapine Database.

<sup>11</sup> Bijwerking geïdentificeerd uit spontane postmarketingmeldingen waarbij de frequentie is vastgesteld met gebruik van de Geïntegreerde Olanzapine Database.

<sup>12</sup> Bijwerking geïdentificeerd uit spontane postmarketingmeldingen met een frequentie geschat op de bovenste limiet van het 95 % betrouwbaarheidsinterval, gebruikmakend van de Geïntegreerde Olanzapine Database.

#### Langdurige blootstelling (ten minste 48 weken)

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

#### Aanvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties

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

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van olanzapine in deze patiëntengroep waren een abnormaal looppatroon en vallen. Pneumonie, verhoogde lichaamstemperatuur, lethargie, erytheem, visuele hallucinaties en urine-incontinentie werden vaak waargenomen.

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

In één klinisch onderzoek bij patiënten met bipolaire manie resulteerde de combinatietherapie van valproaat met olanzapine in een neutropenie-incidentie van 4,1 %; mogelijk hebben hoge valproaatspiegels hiertoe bijgedragen. Olanzapine gaf, in combinatie met lithium of valproaat, een toename ( $\geq 10\%$ ) van tremor, droge mond, toename in eetlust en gewicht. Spraakstoornis werd eveneens vaak gerapporteerd. Tijdens de behandeling met olanzapine in combinatie met lithium of valproaat werd een gewichtstoename van 7 % of meer gezien ten opzichte van het lichaamsgewicht bij aanvang van de behandeling bij 17,4 % van de patiënten tijdens acute therapie (tot 6 weken). Langetermijnbehandeling met olanzapine (tot 12 maanden) ter preventie van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis werd in verband gebracht met een gewichtstoename van 7 % of meer ten opzichte van het lichaamsgewicht bij aanvang van de behandeling bij 39,9 % van de patiënten.

#### Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn uitgevoerd om adolescenten te vergelijken met volwassenen, werden gegevens uit onderzoeken met adolescenten vergeleken met die uit onderzoeken met volwassenen.

De volgende tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen die met grotere frequentie zijn gemeld bij adolescente patiënten (leeftijd 13-17 jaar) dan bij volwassen patiënten of bijwerkingen die enkel gemeld werden tijdens kortetermijn klinisch onderzoek met adolescente patiënten. Klinisch significante gewichtstoename ( $\geq 7\%$ ) lijkt vaker op te treden in de adolescente populatie in vergelijking met volwassenen met een vergelijkbare blootstelling. De omvang van de gewichtstoename en het aandeel van de adolescente patiënten die een klinisch significante gewichtstoename hadden, waren groter na langdurige blootstelling (ten minste 24 weken) dan na blootstelling gedurende korte tijd.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De terminologie van de frequentie is als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

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

<sup>14</sup> Waargenomen voor normale nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ( $< 1,016$  mmol/l) die naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 1,467$  mmol/l), en veranderingen van de borderline nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) naar een hoge spiegel ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Vaak werden veranderingen van de normale totale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang (< 4,39 mmol/l) naar een hoge spiegel waargenomen ( $\geq 5,17$  mmol/l). Veranderingen van de borderline totale 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.

<sup>16</sup> Verhoogde plasmaprolactinespiegels werden gemeld bij 47,4 % van de adolescente patiënten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars 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 of via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

### **4.9 Overdosering**

#### Klachten en symptomen

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

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn delirium, convulsie, coma, mogelijke maligne neurolepticasyndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmieën (< 2 % van de gevallen van overdosering) en hart- en ademstilstand. Gevallen van dodelijke afloop werden gemeld bij acute overdoses vanaf 450 mg maar overleving werd ook gemeld na acute overdosis van ongeveer 2 g orale olanzapine.

#### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen olanzapine. Het induceren van braken wordt niet aanbevolen. De standaardprocedures voor de behandeling van overdosering kunnen van toepassing zijn (dat wil zeggen maagspoeling, toediening van geactiveerde kool). Het is aangetoond dat de gelijktijdige toediening van geactiveerde kool de orale biologische beschikbaarheid van olanzapine met 50 tot 60 % vermindert.

Symptomatische behandeling en controle van de vitale orgaanfuncties dienen te worden ingesteld afhankelijk van het klinische beeld, waaronder behandeling van hypotensie en circulatoire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine, of andere sympathicomimetica met bèta-agonistische activiteit, omdat stimulering van de bètareceptoren de hypotensie kan verergeren. Het volgen van de cardiovasculaire functies is noodzakelijk om mogelijke aritmieën te detecteren. Zorgvuldige medische supervisie en controle dienen te worden voortgezet totdat de patiënt is hersteld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Farmacodynamische effecten

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

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten ( $K_i$ ;  $< 100$  nM) voor serotonine  $5HT_{2A/2C}$ -,  $5HT_3$ - en  $5HT_6$ -receptoren, dopamine  $D_1$ -,  $D_2$ -,  $D_3$ -,  $D_4$ - en  $D_5$ -receptoren, cholinerge muscarinereceptoren ( $M_1$ - $M_5$ ),  $\alpha_1$ -adrenerge receptoren en histamine  $H_1$ -receptoren. Diergedragsonderzoeken met olanzapine duiden op  $5HT$ -, dopamine-, en cholinerg antagonisme, consistent met het receptorbindingsprofiel. Olanzapine vertoonde een hogere *in-vitro*affiniteit voor serotonine  $5HT_2$ - dan dopamine  $D_2$ -receptoren en grotere  $5HT_2$ -activiteit dan  $D_2$ -activiteit in *in-vivo*modellen. Electrofysiologische onderzoeken toonden aan dat olanzapine selectief het vuren van de mesolimbische (A10) dopaminerge neuronen reduceert, terwijl het weinig effect heeft op de striatale (A9) banen betrokken bij motorische functies. Olanzapine verlaagde een geconditioneerde vermijdingsreactie, een test die voorspellend is voor antipsychotische activiteit, bij doses lager dan die welke katalepsie veroorzaken, een effect dat wijst op motorische bijwerkingen. Anders dan bij sommige andere antipsychotica neemt bij olanzapine de respons toe in een “anxiolytische” test.

In een Positron Emissie Tomografie (PET)-onderzoek bij gezonde vrijwilligers met een eenmalige orale dosis (10 mg) had olanzapine een grotere  $5HT_{2A}$ -receptorbezetting dan dopamine  $D_2$ -receptorbezetting. Bovendien bleek uit een Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-onderzoek bij schizofrene patiënten dat patiënten gevoelig voor olanzapine een lagere striatale  $D_2$ -bezetting hadden dan patiënten gevoelig voor sommige andere antipsychotica en risperidon, terwijl deze vergelijkbaar waren met patiënten gevoelig voor clozapine.

#### Klinische werkzaamheid

In twee op twee placebo en twee op drie gecontroleerde vergelijkende onderzoeken met meer dan 2.900 schizofrene patiënten die zowel positieve als negatieve symptomen vertoonden, werd olanzapine geassocieerd met statistisch significant grotere verbeteringen van zowel negatieve als positieve symptomen.

In een multinationaal, dubbelblind, vergelijkend onderzoek van schizofrenie, schizo-affectieve en aanverwante stoornissen, waarbij 1.481 patiënten met een verschillende graad van geassocieerde depressieve symptomen (gemiddelde uitgangswaarde van 16,6 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-MADRS) betrokken waren, toonde een prospectieve secundaire analyse een statistisch significante verbetering aan ( $p = 0,001$ ) in de verandering van de gemoedsscore van uitgangswaarde tot eindwaarde, in het voordeel van olanzapine (- 6,0) ten opzichte van haloperidol (- 3,1).

Bij patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis vertoonde olanzapine een superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo en valproaatseminatrium (divalproex), terwijl de manische symptomen over een periode van 3 weken afnamen. Olanzapine vertoonde ook vergelijkbare resultaten qua werkzaamheid ten opzichte van haloperidol, uitgedrukt in de proportie patiënten die een symptomatische remissie van manie en depressie hadden bij 6 en 12 weken. In een comedatieonderzoek waarbij patiënten ten minste 2 weken werden behandeld met lithium of valproaat, resulteerde de gelijktijdige toediening van 10 mg olanzapine (comedatie met lithium of valproaat) in een grotere afname van de symptomen van manie dan met lithium- of valproaatmonotherapie na 6 weken.

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

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

In een 18 maanden durend onderzoek met combinatietherapie bij patiënten met een manische of gemengde episode, die gestabiliseerd waren met olanzapine in combinatie met een stemmingsstabilisator (lithium of valproaat), was langetermijncombinatietherapie met olanzapine en lithium of valproaat niet statistisch significant superieur ten opzichte van enkel lithium of valproaat in het uitstellen van een bipolair recidief, gedefinieerd volgens (diagnostische) criteria van het syndroom.

#### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

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

#### Distributie

De plasma-eiwitbinding van olanzapine bedroeg ongeveer 93 % over een concentratiebereik van ongeveer 7 tot ongeveer 1000 ng/ml. Olanzapine wordt voornamelijk gebonden aan albumine en  $\alpha_2$ -zure glycoproteïne.

#### Biotransformatie

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

#### Eliminatie

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

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

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

#### Nierinsufficiëntie

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

#### Leverfunctiestoornis

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

#### Roken

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

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

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

#### Pediatrische patiënten

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Acute toxiciteit (na eenmalige dosis)

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

#### Toxiciteit na herhaalde toediening

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

#### Hematologische toxiciteit



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

#### Voortplantingstoxiciteit

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

#### Mutageniciteit

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

#### Carcinogeniteit

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Watervrije lactose  
Microkristallijne cellulose  
Crospovidon, type A (Polyplasdon XL)  
Magnesiumstearaat

#### *Omhuiling van de tablet:*

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Sojalecithine (E322)  
Xanthaangom (E415)  
Indigokarmijn (E132) (enkel in 15mg filmomhulde tabletten)  
Ijzeroxide rood (E172) (enkel in 20mg filmomhulde tabletten)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg filmomhulde tabletten: 3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

*Blisterverpakkingen:*

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

*Tablettencontainers:*

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (aluminium/aluminium).

Tablettencontainers (HDPE) met droogmiddel, afgesloten met een dop (LDPE).

*Verpakkingsgrootten:*

In blisterverpakkingen:

Olanzapine EG 5 mg filmomhulde tabletten: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 84, 98 en 112 filmomhulde tabletten of 7x1, 10x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 98x1 en 112x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde unit-dose blisters

Olanzapine EG 7,5 mg filmomhulde tabletten: 7, 28, 56, 60, 84, 98 en 112 filmomhulde tabletten of 7x1, 28x1, 56x1, 60x1, 84x1, 98x1 en 112x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde unit-dose blisters

Olanzapine EG 10 mg filmomhulde tabletten: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 en 112 filmomhulde tabletten of 7x1, 10x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 84x1, 98x1 en 112x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde unit-dose blisters

Olanzapine EG 15 mg filmomhulde tabletten: 7, 10, 28, 30, 56, 84, 98 en 112 filmomhulde tabletten of 7x1, 10x1, 28x1, 30x1, 56x1, 84x1, 98x1 en 112x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde unit-dose blisters

Olanzapine EG 20 mg filmomhulde tabletten: 7, 10, 28, 30, 56, 84, 98 en 112 filmomhulde tabletten of 7x1, 10x1, 28x1, 30x1, 56x1, 84x1, 98x1 en 112x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde unit-dose blisters

In tablettencontainers:

Olanzapine EG 5 mg filmomhulde tabletten: 30, 100, 500 filmomhulde tabletten

Olanzapine EG 7,5 mg filmomhulde tabletten: 30, 100, 500 filmomhulde tabletten

Olanzapine EG 10 mg filmomhulde tabletten: 30, 100, 500 filmomhulde tabletten

Olanzapine EG 15 mg filmomhulde tabletten: 30, 100, 500 filmomhulde tabletten

Olanzapine EG 20 mg filmomhulde tabletten: 30, 100, 500 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

Olanzapine EG 5 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE362607

Olanzapine EG 7,5 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking):	BE362616
Olanzapine EG 10 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking):	BE362625
Olanzapine EG 15 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking):	BE362634
Olanzapine EG 20 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking):	BE362643
Olanzapine EG 5 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer):	BE384571
Olanzapine EG 7,5 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer):	BE384587
Olanzapine EG 10 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer):	BE384596
Olanzapine EG 15 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer):	BE384605
Olanzapine EG 20 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer):	BE384614

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

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

06/2020