

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olanzapine Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten
Olanzapine Sandoz 7,5 mg filmomhulde tabletten
Olanzapine Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg olanzapine.

Hulpstoffen met bekend effect

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

7,5 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg olanzapine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 222,33 mg lactose (als monohydraat).

10 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olanzapine.

Hulpstoffen met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

5 mg:

Wit, rond, ongeveer 8 mm in diameter, met een breukstreep aan één kant.

De filmomhulde tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

7,5 mg:

Wit, rond, ongeveer 9 mm in diameter.

10 mg:

Wit, rond, ongeveer 10 mm in diameter, met een breukstreep aan één kant.

De filmomhulde tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Olanzapine Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.

Olanzapine Sandoz is doeltreffend bij het handhaven van de klinische verbetering bij voortzetting van de behandeling bij patiënten die een initiële respons op de behandeling hebben vertoond.

Olanzapine Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden. Bij patiënten bij wie de manische episode heeft gereageerd op een behandeling met olanzapine, is olanzapine geïndiceerd voor de preventie van recidief bij patiënten met een bipolaire stoornis (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Schizofrenie: de aanbevolen startdosering voor Olanzapine Sandoz is 10 mg/dag.

Manische episode: de startdosering is 15 mg eenmaal daags in monotherapie of 10 mg per dag in combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

Preventie van recidief bij bipolaire stoornis: de aanbevolen startdosering is 10 mg/dag. Bij patiënten die Olanzapine Sandoz hebben gekregen voor behandeling van een manische episode, de behandeling in dezelfde dosering voortzetten om een recidief te voorkomen. Als er een nieuwe manische, gemengde of depressieve episode optreedt, moet de behandeling met olanzapine worden voortgezet (zo nodig met optimalisering van de dosering) met een supplementaire behandeling om stemmingssymptomen te behandelen indien klinisch geïndiceerd.

Tijdens behandeling voor schizofrenie, manische episode en preventie van recidief bij bipolaire stoornis kan de dagdosering nadien naargelang van de individuele klinische toestand worden aangepast binnen een bereik van 5-20 mg/dag. Een verhoging tot een dosering die hoger is dan de aanbevolen startdosering, wordt alleen aangeraden na een gepaste klinische herevaluatie en de dosering mag doorgaans niet sneller dan om de 24 uur worden aangepast. Olanzapine Sandoz kan worden gegeven zonder rekening te houden met de maaltijden, omdat de absorptie niet wordt beïnvloed door voedsel. Bij stopzetting van Olanzapine Sandoz moet worden overwogen de dosering geleidelijk te verminderen.

Speciale populaties

Ouderen

Een lagere startdosering (5 mg/dag) is in principe niet geïndiceerd, maar moet worden overwogen bij 65-plussers afhankelijk van de klinische factoren (zie ook rubriek 4.4).

Nier- en/of leverinsufficiëntie

Bij dergelijke patiënten moet een lagere startdosering (5 mg) worden overwogen. In geval van matige leverinsufficiëntie (cirrose, Child-Pughklasse A of B) moet worden gestart met een dosering van 5 mg en is voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosering.

Rokers

De startdosering en het doseringsbereik zijn in principe dezelfde bij niet-rokers en bij rokers. Het metabolisme van olanzapine kan worden geïnduceerd door roken. Klinische monitoring wordt aanbevolen en indien nodig kan een verhoging van de dosis olanzapine overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Als er meer dan een factor aanwezig is die zou kunnen resulteren in een trager metabolisme (vrouwelijk geslacht, geriatrische leeftijd, niet-roker), moet worden overwogen de startdosering te verlagen. Bij dergelijke patiënten moet de dosering conservatief worden verhoogd indien geïndiceerd.

(Zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Paediatrische patiënten

Olanzapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar als gevolg van een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Een grotere mate van gewichtstoename, veranderingen in lipiden en prolactine zijn gemeld in kortetermijn onderzoeken bij

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen bij de behandeling van door dopamineagonist psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In klinische onderzoeken werd verergering van de parkinsonsymptomen en -hallucinaties zeer vaak gemeld, en vaker dan bij placebo (zie rubriek 4.8), en olanzapine was niet effectiever dan placebo in de behandeling van psychotische symptomen. In deze onderzoeken was 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 zijn ook ontvangen in relatie tot olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale status en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en cardiale dysritmie). Bijkomende verschijnselen kunnen zijn een verhoogd creatinefosfokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Wanneer een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die duiden op MNS, of onverklaarde hoge koorts heeft zonder aanvullende klinische verschijnselen van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief olanzapine, gestaakt te worden.

Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of ontwikkeling van of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, is soms gemeld, waaronder enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor zijn. Het is raadzaam een gepaste klinische monitoring uit te voeren overeenkomstig de richtlijnen voor het gebruikte antipsychoticum, bijv. meting van de bloedglucosespiegel in het begin, 12 weken na de start van de behandeling met olanzapine en daarna jaarlijks. Patiënten die behandeld worden met antipsychotica, inclusief olanzapine, dienen te worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte). Patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op tekenen van verslechtering van de glucosecontrole.

Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd, bijv. bij de start, 4, 8 en 12 weken na de start van de behandeling met olanzapine en daarna om de drie maanden.

Lipidenveranderingen

Ongewenste veranderingen in de lipiden zijn gezien bij met olanzapine behandelde patiënten in placebogecontroleerde klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen klinisch adequaat gereguleerd te worden, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen.

Bij patiënten die worden behandeld met antipsychotica, zoals olanzapine, moeten de lipiden regelmatig worden gecontroleerd overeenkomstig de richtlijnen voor het gebruikte antipsychoticum, bijv. bij de start, 12 weken na de start van de behandeling met olanzapine en daarna om de 5 jaar.

Anticholinergische activiteit

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

Hepatische functie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van levertransaminasen, alaninetransferase (ALAT), aspartaattransferase (ASAT) werden vaak waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met verhoogde ALAT en/of ASAT, bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen, bij patiënten met al bestaande aandoeningen met beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die behandeld worden met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In het geval van verhoogde ALAT en/of ASAT tijdens de behandeling, dienen deze waarden periodiek gecontroleerd te worden en een dosisvermindering overwogen te worden. In gevallen waarin hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) is gediagnosticeerd, dient de behandeling met olanzapine te worden gestaakt.

Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een laag aantal leukocyten en/of neutrofielen om welke reden dan ook, bij patiënten met comedatie waarvan bekend is dat deze neutropenie kan veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie/toxiciteit, of bij patiënten met beenmergdepressie t.g.v. 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, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of braken zijn zeer zelden gemeld ($\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$) wanneer olanzapine abrupt wordt gestaakt.

QT-interval

In klinische onderzoeken werd een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF] ≥ 500 milliseconden [msec] op een willekeurig moment na baseline bij patiënten met een baseline QTcF < 500 msec) soms (0,1 tot 1 %) gemeld bij patiënten behandeld met olanzapine, zonder een significant verschil in cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met met placebo behandelde patiënten. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer olanzapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, vooral bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

Trombo-embolie

Soms ($> 0,1\%$ en $< 1\%$) werd een associatie in de tijd gerapporteerd tussen de behandeling met olanzapine en veneuze trombo-embolie. Er is geen causaal verband vastgesteld tussen het optreden van veneuze tromboembolie en behandeling met olanzapine. Echter, aangezien patiënten met schizofrenie vaak verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE (bijvoorbeeld immobilisatie van patiënten) te worden geïdentificeerd en preventieve maatregelen dienen 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 is 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.

Posturale hypotensie

Posturale hypotensie werd soms waargenomen bij oudere patiënten in klinische studies met olanzapine. Het wordt aanbevolen de bloeddruk periodiek te meten bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Plotselinge hartdood

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

Pediatrische patiënten

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

Olanzapine Sandoz bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen

Mogelijke interacties met Olanzapine Sandoz

Doordat olanzapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2, kunnen stoffen die specifiek dat iso-enzym induceren of remmen, een invloed uitoefenen op de farmacokinetiek van olanzapine.

Inductie van CYP1A2

Het metabolisme van olanzapine kan worden geïnduceerd door roken en carbamazepine, wat kan leiden tot lagere olanzapineconcentraties. Er werd slechts een lichte tot matige toename van de olanzapineklaring waargenomen. De klinische gevolgen zijn waarschijnlijk beperkt, maar klinische monitoring wordt aanbevolen en zo nodig kan een verhoging van de dosering van Olanzapine Sandoz worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Remming van CYP1A2

Fluvoxamine, een specifieke CYP1A2-remmer, remt het metabolisme van olanzapine significant. De gemiddelde stijging 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 respectievelijk 52% en 108%. Een lagere startdosering van Olanzapine Sandoz moet worden overwogen bij patiënten die fluvoxamine of een andere CYP1A2-remmer, zoals ciprofloxacine, gebruiken. Een verlaging van de dosering van Olanzapine Sandoz moet worden overwogen als een behandeling met een CYP1A2-remmer wordt gestart.

Verminderde biologische beschikbaarheid:

Actieve kool verlaagt de biologische beschikbaarheid van oraal olanzapine met 50 tot 60% en moet worden ingenomen minstens 2 uur voor of na Olanzapine Sandoz.

Fluoxetine (een CYP2D6-remmer), eenmalige doses van antacida (aluminium, magnesium) of cimetidine blijken geen significant effect te hebben op de farmacokinetiek van olanzapine.

Mogelijke interacties van olanzapine met andere geneesmiddelen

Olanzapine kan de effecten van directe en indirecte dopamineagonisten antagoneren.

In vitro remt olanzapine de belangrijkste CYP450-enzymen (bv. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) niet. Daarom zijn geen speciale interacties te verwachten, zoals werd bevestigd in *in-vivostudies*, waar geen remming van het metabolisme van de volgende werkzame bestanddelen werd waargenomen: tricyclische antidepressiva (die meestal de CYP2D6-pathway weerspiegelen), warfarine (CYP2C9), theofylline (CYP1A2) en diazepam (CYP3A4 en 2C19).

Olanzapine vertoonde geen interactie bij gelijktijdige toediening met lithium of biperiden.

Therapeutische monitoring van de plasmaconcentraties van valproaat gaf niet aan dat de dosering van valproaat moet worden aangepast na starten van concomitant olanzapine.

Algemene werking op het zenuwstelsel

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

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

QTc-interval

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Patiënten moeten de raad krijgen hun arts in te lichten als ze zwanger worden of zwanger willen worden tijdens behandeling met Olanzapine Sandoz. Maar omdat de ervaring bij de mens beperkt is, mag olanzapine tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de potentiële voordelen het potentiële risico voor de foetus wettigen.

Pasgeboren zuigelingen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap worden blootgesteld aan antipsychotica (zoals olanzapine), lopen een risico op bijwerkingen zoals extrapiramidale en/of stopzettingssymptomen, waarvan de ernst en de duur na de geboorte kunnen variëren. Er zijn gevallen gemeld van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, respiratoire distress en voedingsproblemen. Pasgeborenen moeten dan ook zorgvuldig worden gevolgd.

Borstvoeding

In een studie bij gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, werd olanzapine in de moedermelk uitgescheiden. De gemiddelde blootstelling van de baby (mg/kg) in evenwichtstoestand werd geraamd op 1,8% van de maternale olanzapinedosis (mg/kg). De patiënten moeten de raad krijgen geen borstvoeding te geven als ze olanzapine innemen.

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Omdat Olanzapine Sandoz slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, moeten de patiënten worden gewaarschuwd voor het bedienen van machines en het rijden met een voertuig.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft een overzicht met bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die zijn gemeld via spontane meldingen en tijdens het klinische onderzoek. Binnen elke frequentie groep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Stelsel/ orgaan	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
--------------------	-----------	------	------	--------	-------------

Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Eosinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰	Leukopenie Neutropenie	Trombocytopenie ¹¹	
Immuunsysteem aandoeningen				Overgevoeligheid ¹¹	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename ¹	Verhoogde cholesterolspiegels ^{2,3} Verhoogde glucosespiegels ⁴ Verhoogde triglyceridespiegels ^{2,5} Glucosurie Toegenomen eetlust	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4)	Onderkoeling ¹²	
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie	Duizeligheid Acathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesie ⁶	Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen, een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld is. ¹¹ Dystonie (inclusief oogdraaiingen) ¹¹ Tardieve dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stotteren ¹¹ Rusteloze benen syndroom	Maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4.) Ontwenningverschijnselen ^{7,12}	
Hartaandoeningen			Bradycardie QTc-verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fibrillatie, plotselinge dood (zie rubriek 4.4) ¹¹	
Bloedvataandoeningen	Orthostatische hypotensie ¹⁰		Tromboembolie (met inbegrip van longembolie en diepe veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumdoeningen			Epistaxis ⁹		
Maagdarmsel- laandoeningen		Lichte, voorbijgaande anticholinerge	Opgezette buik ⁹ Hypersalivatie	Pancreatitis ¹¹	

		effecten inclusief constipatie en droge mond.			
Lever- en galaandoeningen		Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van levertrans-aminasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie 4.4).		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholesta-tisch of gemengd leverletsel) ¹¹	
Huid- en onderhuidaandoeningen		(huid)uitslag	Fotosensitieve reactie Alopecia		Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Nier- en urinewegaandoeningen			Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing ¹¹		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Neonataal ontwenningssyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectiestoornissen bij mannen Verminderde libido bij mannen en vrouwen	Amenorroe Vergroting van de borsten Galactorroe bij vrouwen Gynaecomastie/borstvergroting bij mannen	Priapisme ¹²	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie Moeheid Oedeem Koorts ¹⁰			
Onderzoeken	Verhoogde plasma-prolactinespiegels ⁸	Verhoogde Alkalinefosfatase ¹⁰ Hoge creatinefosfokinase ¹¹	Verhoogde totale bilirubine		

		Hoge gamma-Glutamyl-transferase ¹⁰ Hoog urinezuurgehalte ¹⁰			
--	--	--	--	--	--

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

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

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

⁴ Er werd gezien dat nuchtere glucosespiegels, vanaf normale spiegels bij aanvang ($< 5,56$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen (≥ 7 mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) naar een hoge spiegel (≥ 7 mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁵ Er werd gezien dat nuchtere triglyceridenspiegels, vanaf normale spiegels bij aanvang ($< 1,69$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 2,26$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 2,26$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁶ In 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 extrapyramidale bewegingsstoornissen kan men op dit moment niet concluderen dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapyramidale syndromen voortbrengt.

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

⁸ In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmapolactineconcentraties de bovenste limiet van de normale range bij ongeveer 30% van de met olanzapine behandelde patiënten met een normale uitgangsprolactinewaarde. Bij de meerderheid van deze patiënten waren de verhogingen in het algemeen bescheiden en bleven beneden twee keer de bovenste limiet van de normale range.

⁹ Bijwerking geïdentificeerd in klinische studies uit de Geïntegreerde Olanzapine-database.

¹⁰ Zoals beoordeeld via gemeten waarden in klinische studies uit de Geïntegreerde Olanzapine-database.

¹¹ Bijwerking geïdentificeerd uit spontane postmarketingmeldingen waarbij de frequentie is vastgesteld met gebruik van de Geïntegreerde Olanzapine-database.

¹² 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 bij 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 divalproex, een toename ($\geq 10\%$) van tremor, droge mond, toename in eetlust en gewicht. Spraakstoornis werd eveneens vaak gerapporteerd. Tijdens de behandeling met olanzapine in combinatie met lithium of valproaat werd een gewichtstoename van 7 % of meer gezien ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 17,4 % van de patiënten tijdens acute therapie (tot 6 weken). Langetermijnbehandeling met olanzapine (tot 12 maanden) ter preventie van een recidief bij patiënten met een bipolaire stoornis werd in verband gebracht met een gewichtstoename van 7 % of meer ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 39,9 % van de patiënten.

Paediatrische patiënten

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

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

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De terminologie van de frequentie is als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100\%$ en $< 1/10$).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Gewichtstoename¹³, verhoogde triglyceridespiegels¹⁴, toegenomen eetlust.

Vaak: Verhoogde cholesterolspiegels¹⁵

Zenuwstelselaandoeningen <i>Ze</i> er vaak: Sedatie (met inbegrip van: hypersomnie, lethargie, slaperigheid).
Aandoeningen van het maagdarms telsel <i>Vaak</i> : Droge mond
Lever- en galaandoeningen <i>Ze</i> er vaak: Verhogingen van de levertransaminasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4).
Onderzoeken <i>Ze</i> er vaak: Afgenomen totaal bilirubine, toegenomen GGT, verhoogde plasmapolactinespiegels ¹⁶ .

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

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

¹⁴⁵¹ Er werd vaak gezien dat nuchtere cholesterolspiegels vanaf normale spiegels bij aanvang ($< 4,39$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 5,17$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($\geq 4,39$ mmol/l- $< 5,17$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 5,17$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

¹⁶Verhoogde plasmapolactinespiegels werden gemeld in 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afimps.be

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen

Ze

er frequente symptomen bij overdosering (incidentie $> 10\%$) zijn tachycardie, agitatie/agressiviteit, dysartrie, allerhande extrapiramidale symptomen en verminderd bewustzijn gaande van sedatie tot coma.

Andere medisch significante gevolgen van een overdosering zijn wanen, convulsies, coma, mogelijk Maligne Neurolepticasyndroom, respiratoire depressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, hartritmestoornissen ($< 2\%$ van de gevallen van overdosering) en cardiopulmonaal arrest. Gevallen van fatale afloop werden gerapporteerd bij een acute overdosering van slechts 450 mg, maar er zijn ook gevallen gerapporteerd van patiënten die een acute overdosering van van ongeveer 2 g olanzapine oraal hebben overleefd.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor olanzapine. Opwekken van braken wordt niet aanbevolen. Standaardprocedures voor de behandeling van een overdosering kunnen zijn geïndiceerd (bv.

maagspoeling, toediening van actieve kool). Concomitante toediening van actieve kool verlaagt de orale biologische beschikbaarheid van olanzapine met 50 tot 60%.

Naargelang van de klinische presentatie moeten een symptomatische behandeling en monitoring van de functie van de vitale organen worden gestart met inbegrip van behandeling van hypotensie en circulatoire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine of andere sympathicomimetica met bèta-agonistische werking omdat stimulatie van de bètareceptoren hypotensie kan verergeren. Cardiovasculaire monitoring is noodzakelijk om mogelijke ritmestoornissen op te sporen. Nauwgezette medische supervisie en monitoring zijn geïndiceerd tot de patiënt herstelt.

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 ten aanzien van een aantal receptorsystemen.

In preklinische studies vertoonde olanzapine affiniteit (K_i ; < 100 nM) voor $5HT_{2A/2C}$ -, $5HT_3$ - en $5HT_6$ -serotoninereceptoren, D_1 -, D_2 -, D_3 -, D_4 - en D_5 -dopaminereceptoren, cholinerge m_1 - m_5 -muscarinereceptoren, alfa₁-adrenerge en H_1 -histaminereceptoren. Gedragsstudies met olanzapine bij dieren wezen op $5HT$ -, dopamine- en acetylcholineantagonisme, wat consistent was met het receptorbindingsprofiel. Olanzapine had *in vitro* een hogere affiniteit voor $5HT_2$ -serotoninereceptoren dan voor D_2 -dopaminereceptoren en had in *in-vivomodellen* een hogere $5HT_2$ - dan D_2 -activiteit. Elektrofysiologische studies hebben aangetoond dat olanzapine selectief het afvuren van mesolimbische (A10) dopaminerge neuronen verminderde en weinig effect had op de striatale (A9) pathways die een rol spelen in de motorische functie. Olanzapine verminderde de geconditioneerde ontwikkelingsrespons, een test die getuigt van antipsychotische activiteit, in doseringen die lager waren dan die die katalepsie veroorzaakten (katalepsie is een effect dat getuigt van motorische bijwerkingen). In tegenstelling tot sommige andere antipsychotica verhoogt olanzapine de respons in een “anxiolytische” test.

In een PET-studie (positronemissietomografie) met een enkele orale dosis (10 mg) bij gezonde vrijwilligers bezette olanzapine de $5HT_{2A}$ -receptoren meer dan de D_2 -dopaminereceptoren. Een SPECT-beeldvormingsstudie (single photon emission computed tomography) bij schizofrene patiënten heeft uitgewezen dat de D_2 -receptoren in het striatum minder werden bezet bij de patiënten die reageerden op olanzapine, dan bij de patiënten die reageerden op bepaalde andere antipsychotica en risperidon; de bezetting van die receptoren was vergelijkbaar met die bij patiënten die reageerden op clozapine.

Klinische werkzaamheid

In twee van de twee placebogecontroleerde studies en twee van de drie vergelijkende studies met meer dan 2.900 schizofrene patiënten met zowel positieve als negatieve symptomen gaf olanzapine een statistisch significant sterkere verbetering van de negatieve én de positieve symptomen.

In een multinationale, dubbelblinde, vergelijkende studie bij 1.481 patiënten met schizofrenie, schizoaffectieve en verwante stoornissen en een wisselende mate van geassocieerde depressieve symptomen (initieel gemiddelde van 16,6 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) wees een prospectieve secundaire analyse van de verandering van de stemmingsscore tussen het begin en het einde van de studie op een statistisch significante verbetering ($p = 0,001$) met olanzapine (-6,0) in vergelijking met haloperidol (-3,1).

Bij patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis verminderde olanzapine de manische symptomen over een periode van 3 weken meer dan de placebo en valproaatseminatrium (divalproex). Het percentage patiënten met een symptomatische remissie van manie en depressie na 6 en 12 weken was even hoog met olanzapine als met haloperidol. In een cotherapiestudie bij patiënten die werden behandeld met lithium of valproaat gedurende minstens 2 weken, resulteerde de toevoeging van olanzapine 10 mg (in combinatie met lithium of valproaat) in een sterkere vermindering van de symptomen van manie na 6 weken dan lithium of valproaat in monotherapie.

In een studie van 12 maanden ter preventie van recidief van manische episode bij patiënten die in remissie waren gegaan met olanzapine en die werden gerandomiseerd naar olanzapine of een placebo, verminderde het primaire eindpunt van bipolair recidief statistisch significant meer met olanzapine dan met de placebo. Olanzapine was ook statistisch significant efficiënter dan de placebo in termen van preventie van recidief van manie of recidief van depressie.

In een tweede studie van 12 maanden ter preventie van recidief van manische episode bij patiënten die in remissie waren gegaan met een combinatie van olanzapine en lithium en die dan werden gerandomiseerd naar olanzapine of lithium alleen, was olanzapine statistisch niet-inferieur aan lithium wat het primaire eindpunt van bipolair recidief betreft (olanzapine 30,0%, lithium 38,3%; $p = 0,055$).

In een cotherapiestudie van 18 maanden bij patiënten met een manische of gemengde episode die waren gestabiliseerd met olanzapine plus een stemmingsstabilisator (lithium of valproaat), was een langdurige combinatietherapie van olanzapine en lithium of valproaat statistisch niet significant beter dan lithium of valproaat alleen bij het uitstellen van een bipolair recidief gedefinieerd volgens syndromale (diagnostische) criteria.

Pediatrische patiënten

Gecontroleerde werkzaamheidsgegevens bij adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar) zijn beperkt tot kortetermijnstudies bij schizofrenie (6 weken) en manie geassocieerd met bipolair I-stoornis (3 weken), waar minder dan 200 adolescenten bij betrokken waren. Olanzapine werd gebruikt in een flexibele dosering beginnend met 2,5 en oplopend tot 20 mg/dag. Tijdens de behandeling met olanzapine namen de adolescenten significant veel meer in gewicht toe dan volwassenen. De omvang van veranderingen in nuchter totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en prolactine (zie rubriek 4.4 en 4.8) was groter bij adolescenten dan bij volwassenen. Er zijn geen gecontroleerde gegevens over het behoud van effect of over de veiligheid op langetermijn (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 na orale toediening goed geabsorbeerd en bereikt piekplasmaconcentraties na 5 tot 8 uur. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De absolute orale biologische beschikbaarheid in vergelijking met intraveneuze toediening werd niet bepaald.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van olanzapine was ongeveer 93% bij concentraties van ongeveer 7 tot ongeveer 1.000 ng/ml. Olanzapine bindt zich overwegend aan albumine en α_1 -zure glycoproteïne.

Biotransformatie

Olanzapine wordt in de lever gemetaboliseerd door conjugatie en oxidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet is het 10-N-glucuronide, dat niet door de bloed-hersenbarrière gaat. De cytochrom P450-CYP1A2- en P450-CYP2D6-iso-enzymen dragen bij tot de vorming van de N-demethyl- en 2-hydroxymethylmetabolieten, die in dierstudies in vivo allebei significant minder farmacologisch actief waren dan olanzapine. De belangrijkste farmacologische activiteit is toe te schrijven aan de moedermolecule, olanzapine.

Eliminatie

Na orale toediening verschilde de gemiddelde terminale-eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine bij gezonde proefpersonen volgens de leeftijd en het geslacht.

Bij gezonde oudere patiënten (65 en ouder) was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd langer dan bij jongere proefpersonen (51,8 versus 33,8 u) en was de klaring lager (17,5 versus 18,2 l/u). De farmacokinetische variabiliteit die bij oudere patiënten werd waargenomen, is vergelijkbaar met die bij jongere proefpersonen. Bij 44 patiënten met schizofrenie > 65 jaar ging een dosering van 5 tot 20 mg/dag niet gepaard met een onderscheiden profiel van bijwerkingen.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was wat langer bij vrouwen dan bij mannen (36,7 versus 32,3 u) en de klaring was lager (18,9 versus 27,3 l/u). Maar olanzapine (5-20 mg) was even veilig bij vrouwelijke (n = 467) als bij mannelijke patiënten (n = 869).

Nierinsufficiëntie

Er was geen significant verschil in de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd tussen patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) en gezonde proefpersonen (37,7 versus 32,4 u). Er was ook geen verschil in klaring (21,2 versus 25,3 l/u). Een massabalansstudie toonde aan dat ongeveer 57% van radioactief gemerkt olanzapine in de urine verscheen, hoofdzakelijk als metabolieten.

Leverinsufficiëntie

Een kleine studie naar het effect van een verstoorde leverfunctie bij 6 personen met klinisch significante cirrose (Child-Pugh-classificatie 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): proefpersonen met een milde tot matige leverfunctiestoornis hadden een licht verhoogde systemische klaring en een snellere eliminatiehalfwaardetijd in vergelijking met proefpersonen zonder leverfunctiestoornis (n = 3). Er waren meer rokers onder de proefpersonen met cirrose (4/6; 67%) dan onder proefpersonen zonder leverfunctiestoornis (0/3; 0%).

Roken

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was langer bij niet-rokers dan bij rokers (mannen en vrouwen) (38,6 versus 30,4 u) en de klaring was lager (18,6 versus 27,7 l/u).

De plasmaklaring van olanzapine is lager bij oudere patiënten dan bij jonge proefpersonen, bij vrouwen dan bij mannen en bij niet-rokers dan bij rokers. Maar de grootte van het effect van de leeftijd, het geslacht en roken op de klaring en de halfwaardetijd van olanzapine is klein in vergelijking met de totale variabiliteit tussen individuen.

In een studie bij blanke, Japanse en Chinese proefpersonen werden geen verschillen in farmacokinetische parameters waargenomen 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 olanzapineblootstelling bij adolescenten ongeveer 27% hoger. Demografische verschillen tussen adolescenten en volwassenen omvatten een lager gemiddeld lichaamsgewicht en er waren minder rokers onder de adolescenten. Dergelijke factoren dragen mogelijk bij aan een hogere gemiddelde blootstelling bij adolescenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute (een enkele dosis) toxiciteit

De tekenen van orale toxiciteit bij knaagdieren waren kenmerkend voor krachtige neuroleptica: hypoactiviteit, coma, tremor, clonische convulsies, speekselsecretie en verminderde gewichtstoename. De mediane letale dosis was ongeveer 210 mg/kg bij muizen en 175 mg/kg bij ratten. Honden verdroegen eenmalige orale doses tot 100 mg/kg zonder mortaliteit. Klinische tekenen waren sedatie,

ataxie, tremor, versnelde hartslag, moeizame ademhaling, miosis en anorexie. Bij apen resulteerden eenmalige orale doses tot 100 mg/kg in prostratie en de hogere doses veroorzaakten semibewusteloosheid.

Toxiciteit van herhaalde doses

In studies van hoogstens 3 maanden bij muizen en hoogstens 1 jaar bij ratten en honden waren de dominante effecten onderdrukking van het CZS, anticholinerge effecten en perifere hematologische stoornissen. De dieren werden tolerant voor de CZS-depressie. De groeiparameters verminderden met de hoge doses. Reversibele effecten consistent met een stijging van prolactine bij ratten waren een lager gewicht van de ovaria en de baarmoeder en morfologische veranderingen van het vaginale epitheel en de borstklieren.

Hematologische toxiciteit

Bij alle diersoorten werden effecten op de hematologische parameters gevonden met inbegrip van een dosisgebonden daling van de circulerende leukocyten bij muizen en een niet-specifieke daling van de circulerende leukocyten bij ratten. Er werden echter geen aanwijzingen van beenmergcytotoxiciteit gevonden. Reversibele neutropenie, trombopenie of anemie hebben zich voorgedaan bij enkele honden die werden behandeld met 8 of 10 mg/kg/d (totale blootstelling aan olanzapine [oppervlakte onder de curve - AUC] is 12- tot 15-maal hoger dan bij een man die een dosis van 12 mg krijgt). Bij cytopenische honden waren er geen bijwerkingen op de prolifererende en progenitorcellen in het beenmerg.

Reproductietoxiciteit

Olanzapine had geen teratogene effecten. Sedatie had een invloed op het paargedrag bij mannelijke ratten. De oestriscyclus werd beïnvloed bij toediening van doses van 1,1 mg/kg (3-maal de maximumdosering bij de mens) en de reproductieparameters werden beïnvloed bij ratten die 3 mg/kg kregen (9-maal de maximumdosering bij de mens). Bij de jongen van ratten die olanzapine hadden gekregen, werden een tragere foetale ontwikkeling en een tijdelijke daling van de activiteit waargenomen.

Mutageniciteit

Olanzapine was niet mutageen of clastogeen in een brede waaier van standaardtests waaronder bacteriële-mutatietests en *in-vitro*- en *in-vivo*tests bij zoogdieren.

Carcinogeniciteit

Op grond van de resultaten van studies bij muizen en ratten werd besloten dat olanzapine niet kankerverwekkend is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Lactose (als monohydraat)
Hydroxypropylcellulose
Crospovidon
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Mantel van de tablet

Polyvinylalcohol
Macrogol 3350
Titaandioxide (E 171)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

HDPE-fles:

Houdbaarheid na eerste opening: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bewaarcondities na de eerste opening van de HDPE-fles:

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:

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

Fles: 50, 100, 250, 500 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde
België

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

Olanzapine Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten:

Aluminiumblisterverpakking: BE319575

HDPE-flessen: BE319584

Olanzapine Sandoz 7,5 mg filmomhulde tabletten

Aluminiumblisterverpakking: BE319593

HDPE-flessen: BE319602

Olanzapine Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten

Aluminiumblisterverpakking: BE319611

HDPE-flessen: BE319627

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/01/2008

Datum van laatste verlenging: 13/01/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2020