

 10. maj 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Farpenta, smeltetabletter**

**0. D.SP.NR.**

31155

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Farpenta

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg: Hver smeltetablet indeholder 5 mg olanzapin.

10 mg: Hver smeltetablet indeholder 10 mg olanzapin.

15 mg: Hver smeltetablet indeholder 15 mg olanzapin.

20 mg: Hver smeltetablet indeholder 20 mg olanzapin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

*5 mg*

Hver smeltetablet indeholder 47,5 mg lactose (som monohydrat), 0,2625 mg saccharose og 2,25 mg aspartam (E951).

*10 mg*

Hver smeltetablet indeholder 95,0 mg lactose (som monohydrat), 0,525 mg saccharose og 4,5 mg aspartam (E951).

*15 mg*

Hver smeltetablet indeholder 142,5 mg lactose (som monohydrat), 0,7875 mg saccharose og 6,75 mg aspartam (E951).

*20 mg*

Hver smeltetablet indeholder 190,0 mg lactose (som monohydrat), 1,05 mg saccharose og 9,0 mg aspartam (E951).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Smeltetabletter

5 mg: Gul, rund, bikonveks tablet med en diameter på 8 mm.

10 mg: Gul, rund, bikonveks tablet med en diameter på 10 mm.

15 mg: Gul, rund, bikonveks tablet med en diameter på 11 mm.

20 mg: Gul, rund, bikonveks tablet med en diameter på 12 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Olanzapin er indiceret til behandling af skizofreni.

Olanzapin er effektivt i fastholdelsen af den kliniske bedring ved fortsat behandling af patienter, der har vist initial behandlingsrespons.

Olanzapin er indiceret til behandling af moderat til svær manisk episode.

Olanzapin er indiceret til forebyggelse af tilbagefald af de maniske eller depressive episoder i bipolær lidelse for patienter, hvis maniske episode har responderet på olanzapinbehandling (se pkt. 5.1).

**4.2** **Dosering og administration**

Voksne

*Skizofreni*

Den anbefalede startdosis af olanzapin er 10 mg/dag.

*Manisk episode*

Startdosis er 15 mg, som administreres som en enkelt daglig dosis ved monoterapi, eller 10 mg daglig ved kombinationsterapi (se pkt. 5.1).

*Forebyggelse af tilbagefald i bipolær lidelse*

Den anbefalede startdosis er 10 mg/dag. Patienter, som har fået olanzapin til behandling af maniske episoder fortsættes i terapi med samme dosis for forebyggelse af tilbagefald. I tilfælde af nyopstået manisk, blandet eller depressiv episode bør olanzapinbehandlingen fortsættes (med dosisoptimering efter behov), med klinisk indiceret supplerende terapi til behandling af stemningssymptomer.

Ved behandling af skizofreni, en manisk episode og til forebyggelse af tilbagefald i bipolær lidelse kan den daglige dosering herefter justeres på basis af den individuelle kliniske status indenfor intervallet 5-20 mg/dag. Dosisøgning udover den anbefalede startdosis kan kun anbefales efter en passende klinisk revurdering og bør generelt foretages med mindst 24 timers interval. Olanzapin kan tages uden hensyntagen til måltider, da absorptionen ikke påvirkes af fødeindtagelse. Ved seponering af olanzapin bør det overvejes gradvist at reducere dosis.

Farpenta smeltetablet bør placeres i munden, hvor den hurtigt vil dispergeres i spyttet, så den let kan synkes. Det er svært at fjerne den intakte smeltetablet fra munden igen. Da smeltetabletten er skrøbelig, bør den tages umiddelbart efter, at den er trykket ud af blisterkortet.

Alternativt kan den dispergeres i et helt glas vand eller anden egnet væske (appelsinjuice, æblejuice, mælk eller kaffe) umiddelbart før administration.

Olanzapin smeltetabletter er bioækvivalente med olanzapin overtrukne tabletter, med en lignende absorptionshastighed og grad af absorption. Der anvendes samme dosis og dosisinterval som for olanzapin overtrukne tabletter. Olanzapin smeltetabletter kan anvendes som et alternativ til olanzapin overtrukne tabletter.

Særlige populationer

*Ældre*

En lavere startdosis (5 mg/dag) er ikke rutinemæssigt indiceret, men bør overvejes til patienter ≥ 65 år, dersom det findes klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyre- og/eller nedsat leverfunktion*

En lavere startdosis (5 mg) bør overvejes til sådanne patienter. I tilfælde af moderat leverinsufficiens (cirrose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosis være 5 mg og bør kun øges med forsigtighed.

*Rygere*

Det er ikke nødvendigt rutinemæssigt at ændre startdosis og dosisinterval hos ikke-rygere i forhold til rygere. Metaboliseringen af olanzapin kan induceres ved rygning. Klinisk overvågning anbefales, og en øget dosis af olanzapin kan overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.5).

Når mere end én parameter, som kan føre til nedsat metabolisering, er til stede (kvinder, ældre, ikke-rygere), bør det overvejes at reducere startdosis. Optrapning af dosis, når indiceret, bør hos sådanne patienter foretages med forsigtighed.

I tilfælde, hvor dosisstigninger på 2,5 mg er nødvendige, bør Farpenta filmovertrukne tabletter anvendes (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatrisk population

Olanzapin bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning. Der er rapporteret vægtøgning og lipid- og prolaktinforandringer i en større mængde i kortvarige studier med unge patienter end i studier med voksne patienter (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med kendt risiko for snævervinklet glaukom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Under antipsykotisk behandling kan det tage flere dage eller nogle uger, før patientens kliniske tilstand bedres. Patienter bør følges nøje i denne periode.

Demensrelaterede psykoser og/eller adfærdsforstyrrelser

Olanzapin bør ikke anvendes hos patienter med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse på grund af øget mortalitet og risiko for cerebrovaskulære hændelser. I placebokontrollerede kliniske forsøg (af 6-12 ugers varighed) med ældre patienter (gennemsnitlig alder 78 år) med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse var der en dobbelt så høj forekomst af dødsfald hos de olanzapinbehandlede patienter i forhold til de placebobehandlede patienter (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Den højere forekomst af dødsfald var ikke relateret til olanzapindosis (gennemsnitlig daglig dosis, 4,4 mg) eller behandlingsvarighed. Risikofaktorer, som kan prædisponere denne patientpopulation til øget mortalitet, inkluderer alder > 65 år, dysfagi, sedation, fejlernæring og dehydrering, pulmonale tilstande (f.eks. pneumoni, med eller uden aspiration) eller samtidig brug af benzodiazepiner. Forekomsten af dødsfald var dog højere hos olanzapinbehandlede patienter end hos patienter, behandlet med placebo, uafhængig af disse risikofaktorer.

I de samme kliniske forsøg blev cerebrovaskulære hændelser (f.eks. slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald), inklusive dem med dødelig udgang, rapporteret. Der var en tre gange så høj forekomst af cerebrovaskulære hændelser hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin, sammenlignet med patienterne, som blev behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % og 0,4 %). Alle de olanzapin- og placebobehandlede patienter, som oplevede en cerebrovaskulær hændelse, havde præeksisterende risikofaktorer. Alder > 75 år og vaskulær/blandet demens blev identificeret som risikofaktorer for cerebrovaskulære hændelser i relation til olanzapinbehandling. Effekten af olanzapin blev ikke påvist i disse forsøg.

Parkinsons sygdom

Anvendelse af olanzapin til behandling af dopaminagonist-relateret psykose hos patienter med Parkinsons sygdom kan ikke anbefales. I kliniske forsøg var rapportering af forværret Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindelig og hyppigere end for placebo (se pkt. 4.8), og olanzapin var ikke mere effektivt end placebo til behandling af psykotiske symptomer. I disse forsøg skulle patienterne initialt være stabiliserede på den lavest effektive dosis af antiparkinsonbehandling (dopaminagonist) og skulle forblive på den samme antiparkinsonbehandling og dosering under hele forsøget. Olanzapin blev initieret på 2,5 mg/dag og titreret til maksimalt 15 mg/dag, baseret på lægens vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potentielt livstruende tilstand, som er forbundet med antipsykotika. Sjældne tilfælde af mulig NMS er også observeret i forbindelse med olanzapin. De kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, ændret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller ustabilt blodtryk, takykardi, svedtendens og hjertearytmi). Yderligere symptomer kan inkludere forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobulinuri (rhabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient får tegn og symptomer, som tyder på NMS, eller får uforklarlig høj feber uden yderligere kliniske manifestationer af NMS, bør alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykæmi og diabetes

Hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, lejlighedsvist forbundet med ketoacidose eller koma, er indberettet med hyppigheden ikke almindelig, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde er en forudgående vægtøgning rapporteret, hvilket kan være en disponerende faktor. Passende klinisk monitorering tilrådes i overensstemmelse med anvendte antipsykotiske vejledninger, som f.eks. måling af blodsukker ved *baseline*, 12 uger efter start på olanzapinbehandling og derefter årligt. Patienter i behandling med antipsykotika herunder olanzapin bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed). Patienter med diabetes mellitus eller patienter med risikofaktorer for udvikling af diabetes bør monitoreres regelmæssigt for dårligere blodsukkerkontrol.Vægten bør kontrolleres regelmæssigt, f.eks. ved *baseline*, 4, 8 og 12 uger efter start på olanzapinbehandling og derefter kvartalsvist.

Lipidforandringer

Hos olanzapinbehandlede patienter i placebo-kontrollerede kliniske studier er der set uønskede forandringer i lipidniveauer (se pkt. 4.8). Forandringerne i lipidniveauer skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis, specielt hos patienter med dyslipidæmi og hos patienter med risikofaktorer for udvikling af lipidforstyrrelser. Patienter, der behandles med antipsykotika herunder olanzapin, bør have kontrolleret lipider regelmæssigt i henhold til de anvendte antipsykotiske vejledninger, f.eks. ved *baseline*, 12 uger efter start på olanzapinbehandling og derefter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet

Selvom olanzapin udviste antikolinerg aktivitet *in vitro*, frembød kliniske studier en lav forekomst af dertil relaterede hændelser. Da klinisk erfaring med olanzapin til patienter med samtidige sygdomme er begrænset, tilrådes forsigtighed ved ordination til patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslægtede tilstande.

Leverfunktion

Forbigående, asymptomatiske forhøjelser af leveraminotransferaser, alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) er almindeligt forekommende, især initialt i behandlingen. Forsigtighed bør udvises og opfølgning organiseres hos patienter med forhøjet ALAT og/eller ASAT, hos patienter med tegn og symptomer på leverfunktionsnedsættelse, hos patienter med tilstande forbundet med begrænset leverfunktionskapacitet og hos patienter i behandling med potentielle hepatotoksiske præparater. I tilfælde, hvor hepatitis (inklusive hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) er diagnosticeret, bør olanzapin seponeres.

Neutropeni

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofiltal uanset årsag, hos patienter, som får medicin, der er kendt for at medføre neutropeni, hos patienter med tidligere medicin-induceret knoglemarvsdepression, hos patienter med knoglemarvsdepression forårsaget af samtidig sygdom, strålebehandling eller kemoterapi og hos patienter med hypereosinofile tilstande eller myeloproliferativ sygdom. Neutropeni er almindeligt rapporteret, når olanzapin og valproat anvendes samtidig (se pkt. 4.8).

Ophør med behandling

Akutte symptomer såsom perspiration, søvnløshed, rysten, angst, kvalme eller opkastning er rapporteret sjældent (≥ 0,01 % og < 0,1 %) når olanzapin stoppes pludseligt.

QT-interval

I de kliniske forsøg var klinisk betydningsfulde QTc-forlængelser usædvanlige (0,1 % til 1 %) hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin. QTc-forlængelse blev defineret som Fridericia korrigeret QT (QTcF) ≥ 500 millisekunder (msek) på et hvilket som helst tidspunkt post-baseline hos patienter med baseline QTcF < 500 msek. I forhold til placebo var der ingen signifikante forskelle i hjertelidelser, som var relaterede til QTc-forlængelse. Der skal dog udvises forsigtighed, når olanzapin ordineres sammen med lægemidler, der vides at øge QTc-intervallet, specielt hos ældre patienter, hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Tromboemboli

Venetrombose med en tidsmæssig sammenhæng med olanzapinbehandling er rapporteret med frekvensen "ikke almindelig" (≥ 1/1.000 til < 1/100). Der er ikke blevet konstateret nogen kausal sammenhæng mellem forekomsten af venøse tromboembolier og behandlingen med olanzapin. På trods af dette bør alle mulige risikofaktorer for venøse tromboembolier identificeres, f.eks. immobilisation, og forebyggende foranstaltninger iværksættes, da patienter, som lider af skizofreni, ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for venøse tromboembolier.

Almindelig CNS-aktivitet

Som følge af olanzapins primære effekt på centralnervesystemet bør der udvises forsigtighed, når stoffet anvendes i kombination med andre centralt virkende lægemidler og alkohol. Da olanzapin udviser *in vitro* antagonisme, kan det hæmme effekten af direkte eller indirekte dopaminagomisme.

Krampeanfald

Olanzapin bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald, eller som er udsat for faktorer, som kan nedsætte krampetærsklen. Krampeanfald forekommer med hyppigheden ikke almindelig hos patienter i behandling med olanzapin. I de fleste af disse tilfælde var tidligere krampeanfald eller risikofaktorer for krampeanfald observeret.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier af op til 1 års varighed var olanzapin forbundet med en statistisk lavere forekomst af behandlingsrelateret dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øges imidlertid ved længerevarende behandling, hvorfor reduktion af dosis eller seponering bør overvejes, hvis der forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient i behandling med olanzapin.

Disse symptomer kan temporært forværres eller endog opstå efter afslutning af behandling.

Postural hypotension

Postural hypotension observeredes lejlighedsvist hos ældre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales at måle blodtrykket periodisk på patienter over 65 år.

Pludselig uventet hjertedød

I postmarketing rapporter vedrørende olanzapin er hændelsen pludselig, uventet hjertedød blevet rapporteret hos patienter i behandling med olanzapin. I et retrospektivt observationskohortestudie var risikoen for formodet pludselig, uventet hjertedød blandt patienter behandlet med olanzapin dobbelt så stor som hos patienter, der ikke blev behandlet med antipsykotika. Risikoen forbundet med olanzapin var i studiet sammenlignelig med risikoen forbundet med de atypiske antipsykotika, som var inkluderet i en pooled analyse.

Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge under 18 år. Forsøg med patienter i alderen 13-17 år gav forskellige bivirkninger, inklusive vægtøgning, ændringer i metaboliske parametre og stigning i prolaktinværdier (se pkt. 4.5 og 5.1).

Lactose

Farpenta smeltetabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerance, total lactasemangel eller glucose-galactose malabsorption.

Farpenta smeltetabletter indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær frutoseintolerance, glucose-galatosemalabsorption eller sucrase-isomaltasemangel.

Farpenta smeltetabletter indeholder aspartam, som er en kilde til phenylalanin. Det kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllingssygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt. Hverken non-kliniske eller kliniske data er tilgængelige til vurdering af anvendelse af aspartam hos spædbørn under 12 uger.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**Interaktioner, der potentielt kan påvirke olanzapin**

Da olanzapin metaboliseres af CYP1A2, kan substanser, som specifikt inducerer eller inhiberer dette isoenzym påvirke farmakokinetikken af olanzapin.

Induktion af CYP1A2

Olanzapins metabolisering kan induceres ved rygning eller af carbamazepin, hvilket kan medføre reducerede olanzapin koncentrationer. Der er kun observeret en let til moderat øgning af olanzapin clearance. De kliniske konsekvenser er sandsynligvis begrænsede, men klinisk overvågning anbefales, og en øgning af olanzapin dosis bør overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.2).

Inhibition af CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2 inhibitor, er vist signifikant at hæmme metaboliseringen af olanzapin. Den gennemsnitlige øgning af olanzapin Cmax efter fluvoxamin var 54 % hos kvindelige ikke-rygere og 77 % hos mandlige rygere. Den gennemsnitlige øgning af olanzapin AUC var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdosis af olanzapin bør overvejes hos patienter, som anvender fluvoxamin eller andre CYP1A2 inhibitorer, såsom ciprofloxacin. En nedsat dosis af olanzapin bør overvejes, hvis behandling med en inhibitor af CYP1A2 initieres.

Nedsat biotilgængelighed

Aktivt kul reducerer biotilgængeligheden af oral olanzapin med 50 til 60 % og bør tages mindst 2 timer før eller efter olanzapin.

Der er ikke fundet tegn på, at fluoxetin (en CYP2D6 inhibitor), enkeltdoser af antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påvirker farmakokinetikken af olanzapin signifikant.

**Olanzapins potentielle indvirken på andre lægemidler**

Olanzapin kan antagonisere effekten af direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin inhiberer ikke de vigtigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (f.eks. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Derfor forventes ingen særlig interaktion, hvilket bekræftes af *in vivo* studier, hvor der ikke blev fundet inhibition af metaboliseringen af følgende aktive substanser: Tricykliske antidepressiva (hovedsageligt CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaktioner, når det blev administreret samtidig med lithium eller biperiden.

Terapeutisk monitorering af valproat-plasmaniveauer indikerer ikke, at en justering af valproatdosis er nødvendig, når olanzapin gives sammen med valproat.

Almindelig CNS aktivitet

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som indtager alkohol eller får lægemidler, der kan undertrykke centralnervesystemet.

Samtidig brug af olanzapin med antipsykotiske lægemidler til patienter med Parkinsons sygdom og demente frarådes (se pkt. 4.4).

QTc-interval

Der skal udvises forsigtighed, hvis olanzapin administreres samtidig med lægemidler, som øger QTc-intervallet.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier af gravide kvinder. Patienter bør rådes til at informere deres læge, hvis de bliver gravide eller påtænker at blive gravide under behandling med olanzapin. Da human erfaring er begrænset, bør olanzapin kun anvendes til gravide, hvis den potentielle gavnlige effekt retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret.

Nyfødte, der har været eksponeret for antipsykotika (inklusive olanzapin) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtagelse. Derfor bør nyfødte overvåges nøje.

Amning

I et studie af raske, ammende kvinder blev olanzapin udskilt i modermælken. Den gennemsnitlige dosis, som barnet blev udsat for (mg/kg), blev ved steady state bestemt til at være 1,8 % af moderens olanzapindosis (mg/kg). Patienterne bør frarådes at amme, hvis de er i behandling med olanzapin.

Fertilitet

Påvirkning af fertiliteten er ukendt (se pkt. 5.3 for information om prækliniske data).

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Da olanzapin kan forårsage døsighed og svimmelhed, bør patienterne tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

**4.8 Bivirkninger**

**Resumé af sikkerhedsprofilen**

Voksne

De hyppigst rapporterede (set hos ≥ 1 % af patienter) bivirkninger, som blev set i forbindelse med anvendelse af olanzapin i kliniske forsøg, var døsighed og vægtøgning, eosinofili, forhøjede niveauer af prolaktin, kolesterol, glucose og triglycerider (se pkt. 4.4), glukosuri, øget appetit, svimmelhed, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, neutropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotension, antikolinerge virkninger, forbigående asymptomatisk forhøjede leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), hududslæt, asteni, træthed, pyreksi, artralgi, forhøjet alkalisk fosfatase, høje niveauer af gammaglutamyltransferase, af urinsyre og af kreatinkinase samt ødemer.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Følgende tabel viser bivirkninger og laboratorieundersøgelser set i spontane indberetninger og i kliniske forsøg. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystem** |  |
|  | Eosinofili Leukopeni10 Neutropeni10 |  | Trombocytopeni11 |  |
| **Immunsystemet** |  |
|  |  | Overfølsomhed11 |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Vægtstigning1 | Forhøjede kolesterolniveauer2,3Forhøjede glucoseniveauer 4 Forhøjede triglyceridniveauer2,5Glukosuri Øget appetit | Udvikling eller forværring af diabetes lejlighedsvist sammen med ketoacidose eller koma, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.4)11 | Hypotermi12 |  |
| **Nervesystemet** |  |
| Døsighed | SvimmelhedAkatisi6 Parkinsonisme6 Dyskinesi6 | Krampeanfald, hvor der i de fleste tilfælde var rappor­teret krampeanfald i anamnesen eller risikofaktorer for kramper11Dystoni (inklusive okulogyration)11 Tardiv dyskinesi11 Amnesi9DysartriStammen11 *Restless legs-* syndrom | Malignt neuroleptika-syndrom12 (se pkt. 4.4)Abstinens-symptomer7,12 |  |
| **Hjerte** |
|  |  | BradykardiQTc-forlængelse (se pkt. 4.4) | Ventrikulær takykardi/ventrikel­flimrenPludselig død (se pkt. 4.4)11 |  |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Ortostatisk hypotension10 |  | Tromboemboli (inklusive lunge­emboli og dyb venetrom­bose) (se pkt. 4.4) |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |
|  |  | Epistaxis9 |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |
|  | Lette forbigående antikolinerge virkninger, herunder forstoppelse og mundtørhed | Udspilet abdomen9Øget spytsekretion11  | Pankreatitis11 |  |
| **Lever og galdeveje** |  |
|  | Forbigående, asymptomatisk forhøjede leveramino-transferaser (ALAT,ASAT), særligt initialt i behandlingen (se pkt. 4.4) |  | Hepatitis (inklusive hepatocellulær kolestatisk eller blandet leverskade)11 |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |
|  | Hududslæt | Lysfølsomheds-reaktionAlopeci |  | Lægemiddel-fremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |
|  | Artralgi9 |  | Rabdomyolyse11 |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |
|  |  | Urininkontinens Urinretention Vandladnings-besvær11 |  |  |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** |
|  |  |  |  | Abstinens-syndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6) |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |
|  | Erektil dysfunktion hos mændNedsat libido hos mænd og kvinder | Amenorré Brystforstørrelse Galaktorré hos kvinder Gynækomasti/brystforstørrelse hos mænd | Priapisme12 |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |
|  | Asteni Træthed Ødemer Pyreksi10 |  |  |  |
| **Undersøgelser** |  |
| Forhøjede plasmaprolaktin-niveauer8 | Forhøjet alkalisk fosfatase10Høje niveauer af kreatinkinase11 Høje niveauer af gammaglutamyl- transferase10 Høje niveauer af urinsyre10 | Forhøjet total- bilirubin |  |  |

1 Klinisk signifikant vægtøgning blev observeret på tværs af alle baseline bodymassindex (BMI) kategorier. Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 47 dage), var vægtøgning 7 % af baseline kropsvægt meget almindelig (22,2 %), ≥ 15 % var almindelig (4,2 %) og ≥ 25 % var ikke almindelig (0,8 %). Patienter med vægtøgning på ≥ 7 %, ≥ 15 % og ≥ 25 % af baseline kropsvægt ved langvarig eksponering (mindst 48 uger) var meget almindelig (henholdsvis 64,4 %, 31,7 % og 12,3 %).

2 Gennemsnitlig forøgelse i fastende lipidtal (totalt kolesterol, LDL kolesterol og triglycerider) var højere hos patienter uden tegn på lipiddysregulering ved baseline.

3 Observeret for fastende normalt niveau ved *baseline* (< 5,17 mmol/l), der blev øget til højt niveau (6,2 mmol/l). Ændring i total fastende kolesterolniveau fra let forhøjet niveau ved baseline (5,17 - < 6,2 mmol/l) til højt niveau (6,2 mmol/l) var meget almindeligt.

4 Observeret for fastende normalt niveau ved *baseline* (< 5,56 mmol/l), der blev øget til højt niveau (7 mmol/l). Ændring i fastende glucoseniveau fra let forhøjet niveau ved baseline (5,56 - < 7 mmol/l) til højt niveau (7 mmol/l) var meget almindeligt.

5 Observeret for fastende normalt niveau ved *baseline* (< 1,69 mmol/l), der blev øget til højt niveau (2,26 mmol/l). Ændring i fastende triglyceridniveau fra let forhøjet niveau ved *baseline* (1,69 - < 2,26 mmol/l) til højt niveau (2,26 mmol/l) var meget almindeligt.

6 I kliniske forsøg var forekomsten af parkinsonisme og dystoni hos olanzapinbehandlede patienter numerisk højere men ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo. Patienter behandlet med olanzapin havde en lavere forekomst af parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerede doser haloperidol. På grund af manglende detaljeret information om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevægelsesforstyrrelser, kan det for nuværende ikke konkluderes, at olanzapin forårsager mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

7 Akutte symptomer såsom svedtendens, søvnløshed, tremor, angstanfald, kvalme og opkastning er rapporteret ved pludselig seponering af olanzapin.

8 I kliniske forsøg af op til 12 ugers varighed oversteg plasma-prolaktinkoncentrationen den øvre normalgrænseværdi hos ca. 30 % af de olanzapinbehandlede patienter med en normal *baseline*-prolaktinværdi. Koncentrationsøgningen var generelt lille hos hovedparten af disse patienter, og den forblev under den dobbelte værdi af normalområdets øvre grænse.

9 Bivirkning identificeret fra kliniske studier i Den Integrerede Olanzapindatabase.

10 Vurderet ud fra målte værdier fra kliniske studier i Den Integrerede Olanzapindatabase.

11 Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed bestemt ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

12 Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed estimeret ved den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

Langvarig eksponering (mindst 48 uger)

Andelen af patienter, som fik kritisk, klinisk signifikante ændringer i vægtøgning, glucose, total/LDL/HDL-cholesterol eller triglycerider, blev forøget over tid. Hos voksne patienter, som fuldførte 9-12 måneders behandling, aftog hyppigheden i stigning af middelblodglucose efter ca. 6 måneder.

Yderligere oplysninger om særlige populationer

I kliniske forsøg med ældre demente patienter blev olanzapinbehandling forbundet med en højere incidens af dødsfald og cerebrovaskulære hændelser sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Meget almindelige bivirkninger i forbindelse med brugen af olanzapin til denne patientgruppe var unormal gang og fald. Pneumoni, øget legemstemperatur, apati, erythem, synsforstyrrelser og urininkontinens blev observeret almindeligt.

I kliniske forsøg med patienter med lægemiddelinduceret psykose (dopaminagonist) i forbindelse med Parkinsons sygdom, blev der rapporteret forværring af Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindeligt og hyppigere end med placebo.

I et klinisk forsøg med patienter med bipolær mani resulterede valproat kombinationsterapi med olanzapin i en incidens af neutropeni på 4,1 %. En potentielt medvirkende faktor kunne være høje niveauer af valproat i plasma. Olanzapin administreret sammen med lithium eller valproat resulterede i øgede værdier (≥ 10 %) af rysten, mundtørhed, øget appetit og øget vægt. Taleforstyrrelser blev ligeledes rapporteret almindeligt. Under behandling med olanzapin sammen med lithium eller valproat forekom en stigning på ≥ 7 % af baseline legemsvægt hos 17,4 % af patienterne ved akut behandling (op til 6 uger). Langvarig olanzapinbehandling (op til 12 måneder) forebyggende mod tilbagefald hos patienter med bipolær sygdom blev forbundet med en stigning på ≥ 7 % af baseline legemsvægt hos 39,9 % af patienterne.

Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge under 18 år. På trods af, at ingen kliniske studier designet til at sammenligne unge med voksne er blevet udført, er data fra studier med unge blevet sammenlignet med dem fra voksenstudier.

Den følgende tabel opsummerer de bivirkninger, som blev rapporteret med større frekvens hos unge patienter (alder 13-17 år) end hos voksne patienter, eller bivirkninger som kun blev identificeret i kortvarige kliniske forsøg med unge patienter. Klinisk signifikant vægtøgning (≥ 7 %) synes at forekomme hyppigst i den unge population sammenlignet med ældre med sammenlignelig eksponering. Størrelsen af vægtøgning og andelen af unge patienter, som havde klinisk signifikant vægtøgning, var større ved langvarig eksponering (mindst 24 uger) end ved kortvarig eksponering.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til < 1/10).

|  |
| --- |
| **Metabolisme og ernæring***Meget almindelig*: Vægtstigning13, forhøjede triglyceridniveauer14 , øget appetit.*Almindelig***:** Forhøjede kolesterolniveauer15 |
| **Nervesystemet***Meget almindelig*: Sedation (inklusive: hypersomni, letargi, døsighed). |
| **Mave-tarm-kanalen***Almindelig*: Mundtørhed |
| **Lever og galdeveje***Meget almindelig*: Forhøjede leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4). |
| **Undersøgelser***Meget almindelig*: Nedsat total-bilirubin, forhøjet GGT, forhøjet plasma-prolaktin16. |

13 Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 22 dage), var øget vægt ≥ 7 % af baseline legemsvægt (kg) meget almindelig (40,6 %), ≥ 15 % af baseline legemsvægt var almindelig (7,1 %) og ≥ 25 % var almindelig (2,5 %). Ved langvarig eksponering (mindst 24 uger) tog 89,4 % ≥ 7 % på i vægt, 55,3 % tog ≥ 15 % på i vægt, og 29,1 % tog ≥ 25 % af deres baseline kropsvægt på.

14 Observerede normalniveauer ved faste ved baseline (< 1,016 mmol/l, som steg til (≥ 1,467 mmol/l) og ændringer i triglycerider ved faste fra grænser ved baseline (≥ 1,016 mmol/l - < 1,467 mmol/l) op til (≥ 1,467 mmol/l).

15 Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra normale ved baseline (< 4,39 mmol/l) op til (≥ 5,17 mmol/l) blev observeret almindeligt. Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra grænser ved baseline (≥ 4,39 - < 5,17 mmol/l) op til (≥ 5,17 mmol/l) var meget almindeligt.

16 Forhøjet plasmaprolaktin blev rapporteret hos 47,4 % af de unge patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

Meget almindelige symptomer på overdosering (forekomst > 10 %) inkluderer takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, forskellige ekstrapyramidale symptomer og nedsat bevidsthedsniveau, varierende fra sedation til koma.

Andre medicinsk signifikante sequelae efter overdosering inkluderer delirium, kramper, koma, muligt malignt neuroleptikasyndrom, respirationsbesvær, aspiration, hypertension eller hypotension, hjertearytmi (< 2 % af overdoseringstilfældene) og kardiopulmonært ophør. Dødelig udgang er rapporteret efter akut overdosering med ned til 450 mg, men overlevelse er også rapporteret efter akut overdosering med ca. 2 g olanzapin oralt.

Behandling

Der er ingen specifik antidot til olanzapin. Fremkaldelse af opkastning kan ikke anbefales. Standard procedurer til behandling af overdosering kan være indiceret (fx ventrikelskylning, administration af aktivt kul). Samtidig administration af aktivt kul har vist at nedsætte den perorale biotilgængelighed af olanzapin med 50-60 %.

Symptomatisk behandling og overvågning af de vitale organers funktion bør indledes afhængig af den kliniske tilstand, inklusive behandling af hypotension og kredsløbssvigt samt understøtning af den respiratoriske funktion. Brug ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonist aktivitet, da beta-stimulation kan forværre hypotension. Det er nødvendigt at overvåge det kardiovaskulære system for at afsløre mulige arytmier. Omhyggelig medicinsk kontrol og overvågning bør fortsætte, indtil patienten kommer sig.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, diazepiner, oxazepiner, thiazepiner og oxepiner, ATC-kode: N 05 AH 03.

Farmakodynamisk virkning

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende lægemiddelstof med en bred farmakologisk profil omfattende adskillige receptorsystemer.

I prækliniske studier udviste olanzapin affinitet (Ki; < 100 nM) til serotonin 5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6, dopamin D1, D2, D3, D4, D5, kolinerge muskarine receptorer M1-M5, α1-adrenerge og histamin H1-receptorer. Dyreadfærdsstudier af olanzapin indikerede 5HT, dopamin og kolinerg antagonisme i overensstemmelse med receptorbindingsprofilen. Olanzapin udviste større affinitet til serotonin 5HT2 end til dopamin D2-receptorerne i *in vitro* studier og større 5HT2- end D2-aktivitet i *in vivo* modeller. Elektrofysiologiske undersøgelser viste, at olanzapin selektivt reducerede "firing" ved de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, hvorimod det kun havde lille påvirkning af de striatale (A9) baner for motorisk funktion. Olanzapin hæmmede et klassisk betinget respons (conditioned avoidance response), en test der indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser end de, der frembringer katalepsi, en effekt der indikerer motoriske bivirkninger. I modsætning til visse andre antipsykotika øger olanzapin responset ved en "anxiolytisk" test.

I et enkeltdosis (10 mg) Positron Emission Tomography (PET) studie hos raske forsøgspersoner bandt olanzapin til flere 5HT2A end til dopamin D2-receptorer. Desuden afslørede et Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) studie af skizofrene patienter, at olanzapin-responderende patienter havde en lavere striatal D2-binding end visse andre antipsykotika- og risperidon-responderende patienter, hvorimod det var sammenligneligt med clozapin-responderende patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

I 2 ud af 2 placebo- og 2 ud af 3 komparatorkontrollerede studier af mere end 2.900 skizofrene patienter med både positive og negative symptomer blev olanzapin forbundet med statistisk signifikante større forbedringer af negative såvel som af positive symptomer.

Der er foretaget et multinational, dobbeltblind kontrolleret studie af skizofreni, skizoaffektive og beslægtede lidelser. Studiet omfattede 1481 patienter med varierende grad af hertil forbundne depressive symptomer (middelværdi før behandling lig 16,6 ved Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Studiet viste en prospektiv sekundær analyse af ændring i stemningslejeniveauet fra før behandling til endt behandling en statistisk signifikant forbedring (p=0,001) til fordel for patienter behandlet med olanzapin (-6,0) i forhold til patienter behandlet med haloperidol (-3,1).

Hos patienter med maniske eller blandede episoder af bipolar sindslidelse havde olanzapin overlegen effekt i reduktion af maniske symptomer over 3 uger i forhold til placebo og valproat. Olanzapin havde også effekt svarende til haloperidol, udtrykt ved andelen af patienter med symptomatisk remission af mani og depression efter 6 og 12 uger. I et studie af patienter i behandling med lithium eller valproat i minimum 2 uger medførte samtidig behandling med olanzapin 10 mg (kombinationsterapi med lithium eller valproat) en større reduktion af symptomerne på mani efter 6 uger end ved lithium- eller valproat-monoterapi.

I et 12 måneders studie af forebyggelse af tilbagefald i de maniske episoder blev patienter, som havde opnået bedring ved brug af olanzapin, randomiseret på olanzapin eller placebo. Olanzapin viste sig statistisk signifikant overlegen overfor placebo på det primære slutpunkt for bipolære tilbagefald.

Olanzapin viste også en statistisk signifikant fordel overfor placebo i form af forebyggelse af enten tilbagefald til mani eller tilbagefald til depression.

I et andet 12 måneders studie af tilbagefald i de maniske episoder blev patienter, som havde opnået bedring ved brug af en kombination af olanzapin og lithium, randomiseret på olanzapin eller lithium alene. Olanzapin viste sig ikke ringere end lithium på det primære slutpunkt for bipolære tilbagefald (olanzapin 30,0 %, lithium 38,3 %; p=0,055).

I et 18 måneders co-terapi studie af maniske eller blandede episoder hos patienter stabiliseret med olanzapin samt en stemningsstabilisator (lithium eller valproat), viste langtids olanzapin co-terapi med lithium eller valproat sig ikke statistisk signifikant overlegen overfor lithium eller valproat alene i forsinkelse bipolære tilbagefald, defineret i overensstemmelse med det syndromiske (diagnostiske) kriterium.

Pædiatrisk population

Kontrollerede effektdata hos unge (13-17 år) omfatter mindre end 200 unge og er begrænset til kortvarige studier hos patienter med skizofreni (6 uger) og mani i forbindelse med bipolar I-sygdom (3 uger). Olanzapin blev brugt i en fleksibel dosis, som begyndte med 2,5 mg, og som gik op til 20 mg daglig. Under behandling med olanzapin tog de unge signifikant mere på i vægt sammenlignet med voksne. Størrelsen af ændringer i faste totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider og prolaktin (se

pkt. 4.4 og 4.8) var større hos unge end hos voksne. Der findes ingen kontrollerede data vedrørende virkning ved vedligeholdelsesbehandling eller sikkerheden ved langvarig brug (se pkt. 4.4 og 4.8). Information om sikkerheden ved langvarig brug er primært begrænset til open-label, ikke kontrollerede data.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Olanzapin smeltetabletter er bioækvivalente med olanzapin overtrukne tabletter, med en lignende absorptionshastighed og grad af absorption. Olanzapin smeltetabletter kan anvendes som et alternativ til olanzapin overtrukne tabletter.

Absorption

Olanzapin absorberes godt efter oral administration og når maksimal plasmakoncentration inden for 5 til 8 timer. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Fuldstændig peroral biotilgængelighed relativ til intravenøs administration er ikke bestemt.

Fordeling

Olanzapins plasmaproteinbinding var ca. 93 % over koncentrationsintervallet fra ca. 7 til ca. 1.000 ng/ml. Olanzapin er overvejende bundet til albumin og surt α1-glykoprotein.

Biotransformation

Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oxidation. Den overvejende cirkulerende metabolit er 10-N-glucuronid, som ikke passerer blod-hjerne barrieren. Cytochrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrager til dannelsen af N-desmethyl og 2-hydroxymethyl metabolitterne, der udviser signifikant mindre *in vivo* farmakologisk aktivitet end olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktivitet stammer fra det native olanzapin.

Elimination

Efter peroral administration sås en variation i den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for olanzapin hos raske forsøgspersoner afhængig af alder og køn.

Hos raske ældre forsøgspersoner (> 65 år) var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid forlænget (51,8 versus 33,8 timer) og clearance var reduceret (17,5 versus 18,2 l/time). Den farmakokinetiske variation hos ældre forsøgspersoner er indenfor variationen hos ikke-ældre. Hos 44 patienter > 65 år med skizofreni gav dosering med 5-20 mg/dag ingen udsving i bivirkningsprofilen.

Hos kvinder versus mænd var den gennemsnitlige halveringstid en del forlænget (36,7 versus 32,3 timer) og clearance reduceret (18,9 versus 27,3 l/time). Olanzapin (5-20 mg) udviste imidlertid en sammenlignelig sikkerhedsprofil hos kvindelige (n=467) som hos mandlige patienter (n=869).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) versus raske

forsøgspersoner fandtes ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time). Et studie af den totale omsætning af olanzapin viste imidlertid, at omkring 57 % radioaktivt mærket olanzapin genfandtes i urinen, hovedsageligt som metabolitter.

Nedsat leverfunktion

Et lille studie af effekten af nedsat leverfunktion hos 6 forsøgspersoner med klinisk signifikant cirrose (Child-Pugh Class A (n = 5) og B (n = 1)) viste en ringe effekt på farmakokinetikken af oralt administreret olanzapin (2,5 – 7,5 mg enkeltdosis): Forsøgspersoner med mild til moderat nedsat leverfunktion havde en lettere øget systemisk clearance og hurtigere eliminationshalveringstid sammenlignet med forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (n = 3). Der var flere rygere blandt forsøgspersoner med cirrose (4/6; 67 %) end blandt forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (0/3; 0 %).

Rygere

Hos rygere med let leverfunktionsnedsættelse var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (39,3 timer) forlænget, og clearance (18,0 l/time) reduceret i overensstemmelse med raske ikke-rygende forsøgspersoner (henholdsvis 48,8 timer og 14,1 l/time).

Hos ikke-rygere versus rygere (mænd og kvinder) var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid forlænget (38,6 versus 30,4 timer) og clearance reduceret (18,6 versus 27,7 l/time).

Olanzapins plasmaclearance er lavere hos ældre end hos yngre personer, kvinder end hos mænd og ikke-rygere end hos rygere. Betydningen af forskellene i olanzapins clearance og halveringstid grundet alder, køn eller rygning er imidlertid lille i forhold til den generelle variation fra person til person.

I et studie af kaukasiske, japanske og kinesiske individer fandtes ingen forskel i farmakokinetiske parametre i de tre populationsgrupper.

Pædiatrisk population

Unge (alder 13-17 år): Farmakokinetikken af olanzapin er den samme hos unge og voksne. Den gennemsnitlige eksponering med olanzapin var i kliniske forsøg ca. 27 % højere hos unge.

Demografiske forskelle mellem unge og voksne omfatter en lavere gennemsnitlig legemsvægt, og færre unge var rygere. Sådanne faktorer medvirker muligvis til den højere gennemsnitlige eksponering, som blev set hos unge.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut (enkelt-dosis) toksicitet

Den observerede perorale toksicitet hos gnavere er karakteristisk for potente antipsykotiske lægemiddelstoffer: Hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, spytsekretion og hæmmet vægtøgning. De mediane letal-doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunde tolererede perorale enkeltdoser på op til 100 mg/kg uden mortalitet. Kliniske tegn omfattede sedation, ataksi, tremor, øget hjertefrekvens, anstrengt respiration, miosis og anoreksi. Hos aber medførte perorale enkeltdoser på op til 100 mg/kg afkræftelse, og højere doser medførte halvt bevidstløs tilstand.

Toksicitet ved gentagen dosis

I studier af op til 3 måneders varighed af mus og op til 1 års varighed af rotter og hunde var CNS depression, antikolinerge effekter og perifere hæmatologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Der udvikledes tolerance over for CNS depressionen. Vækstparametre mindskedes ved høje doser. Reversible virkninger, som var i overensstemmelse med forhøjet prolaktin hos rotter, omfattede nedsat vægt af ovarier og uterus og morfologiske forandringer i det vaginale epitel og i mælkekirtler.

Hæmatologisk toksicitet

Der blev observeret påvirkning af de hæmatologiske parametre i hver dyreart, herunder dosisafhængig reduktion af cirkulerende leukocytter hos mus og ikke-specifik reduktion af cirkulerende leukocytter hos rotter. Der sås imidlertid ingen tegn på knoglemarvscytotoksicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anæmi udvikledes hos enkelte hunde, som blev behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapin dosis (AUC) var 12-15 gange højere end human dosis på 12 mg). Hos cytopeniske hunde var der ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i knoglemarven.

Reproduktiv toksicitet

Olanzapin udviste ingen teratogene virkninger. Sedation påvirkede parringsevnen hos hanrotter. Østralperioder blev påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 gange maksimal human dosis), og reproduktionsparametre påvirkedes hos rotter, der fik 3 mg/kg (9 gange maksimal human dosis). Hos afkommet af rotter, der havde fået olanzapin, observeredes en forsinket fosterudvikling og et forbigående nedsat aktivitetsniveau hos afkommet.

Mutagenicitet

Olanzapin var ikke mutagen eller clastogen i en række standardtests, der omfattede bakterielle mutationstests og *in vitro* og *in vivo* tests på pattedyr.

Karcinogenicitet

På baggrund af resultater fra studier af mus og rotter blev det konkluderet, at olanzapin ikke er karcinogent.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol

Aspartam (E951)

Magnesiumstearat

Crospovidon type B

Lactosemonohydrat

Hydroxypropylcellulose

Citronsmag [smagsstof(fer), maltodextrin, saccharose, arabisk gummi (E414), glyceryltriacetat (E1518) og alfa-tocopherol (E307)]

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blister, i karton.

Pakningsstørrelser

5 mg: 28, 30, 56 og 98 stk.

10 mg: 28, 30, 56 og 98 stk.

15 mg: 28, 30, 56 og 98 stk.

20 mg: 28, 30, 56 og 98 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Rivopharm Ltd.

17 Corrig Road

Sandyford, Dublin 18

Irland

**Repræsentant**

SanoSwiss UAB

Lvovo 25-701

LT-09320, Vilnius

Litauen

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 61065

10 mg: 61066

15 mg: 61067

20 mg: 61068

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. april 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. maj 2023