

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapin Actavis 2,5 mg filmdragerade tabletter
Olanzapin Actavis 5 mg filmdragerade tabletter
Olanzapin Actavis 7,5 mg filmdragerade tabletter
Olanzapin Actavis 10 mg filmdragerade tabletter
Olanzapin Actavis 15 mg filmdragerade tabletter
Olanzapin Actavis 20 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg eller 20 mg olanzapin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 58,3 mg laktos och 0,064 mg sojalecitin (E322).
En 5 mg filmdragerad tablett innehåller 116,6 mg laktos och 0,128 mg sojalecitin (E322).
En 7,5 mg filmdragerad tablett innehåller 174,9 mg laktos och 0,192 mg sojalecitin (E322).
En 10 mg filmdragerad tablett innehåller 233,2 mg laktos och 0,256 mg sojalecitin (E322).
En 15 mg filmdragerad tablett innehåller 228,2 mg laktos och 0,256 mg sojalecitin (E322).
En 20 mg filmdragerad tablett innehåller 304,3 mg laktos och 0,342 mg sojalecitin (E322).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

2,5 mg:

Runda, bikonvexa, vita filmdragerade tabletter, 6 mm i diameter, märkta med "O" på ena sidan.

5 mg:

Runda, bikonvexa, vita filmdragerade tabletter, 8 mm i diameter, märkta med "O1" på ena sidan.

7,5 mg:

Runda, bikonvexa, vita filmdragerade tabletter, 9 mm i diameter, märkta med "O2" på ena sidan.

10 mg:

Runda, bikonvexa, vita filmdragerade tabletter, 10 mm i diameter, märkta med "O3" på ena sidan.

15 mg:

Ovala, bikonvexa, ljusblå filmdragerade tabletter, 7,35 x 13,35 mm i diameter, märkta med "O" på ena sidan.

20 mg:

Ovala, bikonvexa, ljusrosa filmdragerade tabletter, 7,5 x 14,5 mm i diameter, märkta med "O" på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Behandling av schizofreni.

Olanzapin är effektivt vid underhållsbehandling till patienter som visat initial klinisk respons.

Behandling av måttliga till svåra maniska episoder.

Profylaktisk behandling av återfall i bipolär sjukdom hos patienter som svarat på olanzapinbehandling vid manisk episod (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Schizofreni

Rekommenderad startdos är 10 mg en gång om dagen.

Manisk episod

Startdosen är 15 mg som daglig engångsdos vid monoterapi eller 10 mg dagligen vid kombinationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Profylax av återfall i bipolär sjukdom

Rekommenderad startdos är 10 mg/dag. Patienter som fått olanzapin för behandling av manisk episod kan fortsätta med samma dos för den profylaktiska behandlingen. Om en ny manisk, blandad eller depressiv episod inträffar, ska olanzapinbehandlingen fortsätta (med dosoptimering då så erfordras), med kompletterande behandling av förstämningssymtom, beroende på den kliniska situationen.

Dosen kan därefter, vid behandling av schizofreni, manisk episod och profylax av återfall i bipolär sjukdom, anpassas individuellt inom dosområdet 5-20 mg dagligen beroende på patientens kliniska respons. Ökning till högre dos än rekommenderad startdos bör göras först efter en klinisk utvärdering och bör då ske med minst 24 timmars intervall.

Olanzapin kan ges oberoende av måltider eftersom absorptionen inte påverkas av föda.

Gradvis nedtrappning av dosen bör övervägas då olanzapinbehandlingen avslutas.

Särskilda patientgrupper

Äldre

En lägre startdos (5 mg/dag) krävs i allmänhet inte men bör övervägas för patienter över 65 år när kliniska faktorer motiverar detta (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

En lägre startdos (5 mg) ska övervägas för dessa patienter. Vid måttlig leverinsufficiens (cirros, Child-Pugh klass A eller B) ska startdosen vara 5 mg och dosökning endast ske med försiktighet.

Rökare

Startdosen och dosintervallet behöver i de flesta fall inte vara annorlunda för icke-rökare än för rökare. Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och om nödvändigt kan en ökning av olanzapindosen övervägas (se avsnitt 4.5)

När det föreligger flera faktorer som kan leda till en långsammare metabolism (kvinnligt kön, äldre, icke-rökare) bör man överväga en lägre startdos. För dessa patienter bör indikerade dosökningar göras med försiktighet.

(Se avsnitt 4.5 och 5.2.)

Pediatrisk population

Olanzapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt. I korttidsstudier på ungdomar, har viktuppgång samt förändringar av lipid- och prolaktinnivåerna rapporterats i större omfattning än i studier på vuxna (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnötter, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med känd risk för glaukom med trång kammarvinkel.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från flera dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska övervakas noggrant under denna period.

Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar

Olanzapin rekommenderas inte till patienter med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar på grund av ökad mortalitet och risk för cerebrovaskulära biverkningar. Antalet dödsfall fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade patienter (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska studier (6-12 veckor långa) på äldre patienter (genomsnittsålder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Det högre antalet dödsfall var inte förknippat med olanzapindosen (genomsnittlig daglig dos 4,4 mg) eller behandlingstidens längd. Riskfaktorer som kan predisponera denna patientgrupp för ökad mortalitet innefattar ålder >65 år, dysfagi, sederig, malnutrition och dehydrering, lungtillstånd (t ex pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobehandlade patienter, oberoende av dessa riskfaktorer.

I dessa kliniska studier rapporterades även cerebrovaskulära biverkningar (t ex stroke, transitorisk ischemisk attack), däribland dödsfall. De cerebrovaskulära biverkningarna var tre gånger vanligare hos olanzapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter (1,3 % respektive 0,4 %).

Samtliga olanzapin- och placebobehandlade patienter som fick cerebrovaskulära biverkningar hade riskfaktorer för detta. Hög ålder (>75 år) och vaskulär demens/demens av blandtyp identifierades som riskfaktorer för cerebrovaskulära biverkningar i samband med olanzapinbehandling. Behandlingseffekten av olanzapin fastställdes inte i dessa studier.

Parkinsons sjukdom

Olanzapin rekommenderas inte vid behandling av psykos associerad med dopaminagonister hos patienter med Parkinsons sjukdom. I kliniska studier har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo (se avsnitt 4.8). Vid behandling av psykotiska symtom var olanzapin inte effektivare än placebo. I dessa studier krävdes att patienterna vid starten var stabila på den lägsta effektiva dosen av sitt läkemedel (dopaminagonist) mot Parkinsons sjukdom och att de skulle stå kvar på samma läkemedel och dosering mot denna sjukdom genom hela studien. Olanzapin gavs initialt i dosen 2,5 mg/dag och titrerades till maximalt 15 mg/dag baserat på studieläkarens bedömning.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett potentiellt livshotande tillstånd associerat med antipsykotisk medicinering. Sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med olanzapinbehandling. Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller varierande blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm). Ytterligare tecken kan vara förhöjt kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt.

Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller uppvisar hög feber av okänd orsak utan ytterligare kliniska yttringar av NMS, ska all behandling med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, avbrytas.

Hyperglykemi och diabetes

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i enstaka fall med ketoacidosis eller koma har rapporterats som en mindre vanlig biverkan och inkluderar några dödsfall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor.

Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter årligen. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (som t ex polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och hos patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus, bör regelbunden glukoskontroll göras. Vikten bör kontrolleras regelbundet, t.ex. vid behandlingsstart, efter 4, 8 och 12 veckor och därefter kvartalsvis.

Lipidförändringar

Icke önskvärda lipidförändringar har observerats hos olanzapinbehandlade patienter i placebokontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Lipidförändringarna bör behandlas på kliniskt lämpligt sätt, särskilt hos patienter som lider av dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer för att utveckla störningar i lipidomsättningen. Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, bör lipidkontroll göras regelbundet enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter vart femte år.

Antikolinerg aktivitet

Medan olanzapin uppvisade antikolinerg aktivitet *in vitro*, konstaterades endast en låg frekvens av sådana effekter i de kliniska prövningarna. Eftersom den kliniska erfarenheten av olanzapinanvändning hos patienter med samtidig annan sjukdom är begränsad, rekommenderas försiktighet vid förskrivning till patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus och liknande sjukdomar.

Leverfunktion

Övergående, asymtomatisk förhöjning av levertransaminaser, ALAT, ASAT, är vanligt, särskilt i början av behandlingen varför försiktighet tillråds vid behandling av patienter med förhöjda ALAT- och/eller ASAT-värden samt för patienter med tecken på försämrad leverfunktion, patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter som behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel. Vid förhöjda ALAT- och/eller ASAT-värden under behandlingen ska noggrann uppföljning göras och dosreduktion övervägas. I fall när hepatit (inkluderande hepatocellulär eller kolestatisk leverskada eller blandleverskada) diagnostiserats bör behandling med olanzapin avslutas.

Neutropeni

Försiktighet ska iakttas hos patienter med låga leukocyt- och/eller neutrofilnivåer, hos patienter som får läkemedel som orsakar neutropeni, hos patienter som tidigare har haft läkemedelsinducerad benmärgsdepression/-toxicitet eller benmärgsdepression förorsakad av samtidig annan sjukdom, strålbehandling eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofil sjukdom eller myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som en vanlig biverkning när olanzapin använts tillsammans med valproat (se avsnitt 4.8).

Behandlingsutsättning

I mycket sällsynta fall ($\geq 0,01$ % och $< 0,1$ %) har akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående eller kräkningar rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.

QT-intervall

I kliniska prövningar var kliniskt betydande QTc-förlängningar (Fridericia QT-korrigerad [QTcF] ≥ 500 millisekunder [msek] vid någon tidpunkt efter mätning av utgångsvärdet hos patienter med utgångsvärde QTcF < 500 msek) ovanliga (0,1 % till 1 %) hos patienter som behandlades med olanzapin, men inga signifikanta skillnader i relaterade kardiella händelser jämfört med placebo observerades. Man bör dock vara försiktig då olanzapin förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QTc-tiden, särskilt hos äldre, hos patienter med medfött långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboemboli

Ventromboemboli, som tidsmässigt sammanföll med olanzapinbehandling, har rapporterats mindre vanligt ($\geq 0,1$ %, < 1 %). Orsakssamband mellan förekomst av ventromboemboli och olanzapinbehandling har inte fastställts. Eftersom patienter med schizofreni dock ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för ventromboemboli, bör alla tänkbara riskfaktorer för ventromboemboli, t ex immobilisering, identifieras och preventiva åtgärder insättas.

Generell CNS-aktivitet

På grund av olanzapins primära CNS-effekt bör försiktighet iakttas då det kombineras med andra centralt verkande läkemedel och alkohol. Eftersom olanzapin uppvisar dopaminantagonistiska effekter *in vitro*, kan det motverka effekten av direkta och indirekta dopaminagonister.

Kramper

Försiktighet bör iakttas då olanzapin ges till patienter med känd benägenhet för kramper, eller som utsätts för faktorer som kan sänka kramptröskeln. Kramper har i sällsynta fall rapporterats i samband med olanzapinbehandling. I de flesta av dessa fall förelåg en känd benägenhet för kramper eller riskfaktorer för kramper.

Tardiv dyskinesi

I jämförande kliniska studier som pågick i upp till ett år, var olanzapin associerat med en statistiskt signifikant lägre incidens av behandlingsrelaterad dyskinesi. Risken för tardiv dyskinesi ökar vid långvarig behandling. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska man överväga att reducera dosen eller seponera olanzapin. Symtomen kan kortvarigt försämrats och till och med uppträda efter behandlingens slut.

Postural hypotoni

I kliniska prövningar med olanzapin observerades i sällsynta fall postural hypotoni hos äldre patienter. Det rekommenderas att blodtrycket mäts regelbundet hos patienter över 65 år.

Plötslig hjärtdöd

Efter godkännandet för försäljning, har det inkommit biverkningsrapporter om plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlas med olanzapin. I en retrospektiv observations kohort-studie, fann man att risken för förmodad plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlades med olanzapin var ungefär dubbelt så stor, som för patienter som inte behandlades med antipsykotiska läkemedel. I studien var risken för olanzapin jämförbar med risken för atypiska antipsykotiska läkemedel i en poolad analys.

Pediatrisk population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar. I studier på patienter i åldrarna 13-17 år har olika biverkningar iakttagits, inklusive viktuppgång, förändrade metaboliska parametrar och ökade prolaktinnivåer (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med sällsynta ärftliga former av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

Sojalecitin (E322)

Se avsnitt 4.3.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner som kan påverka olanzapin

Eftersom olanzapin metaboliseras av CYP1A2 kan substanser som specifikt inducerar eller hämmar detta isoenzym påverka farmakokinetiken av olanzapin.

Induktion av CYP1A2

Metabolismen av olanzapin kan induceras av rökning och behandling med karbamazepin, vilket kan ge lägre olanzapinkoncentrationer. Endast en liten till måttlig ökning av olanzapins clearance har observerats. Den kliniska betydelsen är sannolikt begränsad, men klinisk övervakning rekommenderas och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om så erfordras (se avsnitt 4.2).

Hämning av CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2-hämmare, har visat sig hämma metabolismen av olanzapin signifikant. C_{max} för olanzapin ökade med i genomsnitt 54 % hos kvinnliga icke-rökare och 77 % hos manliga rökare som fått fluvoxamin. AUC för olanzapin ökade med i genomsnitt 52 % respektive 108 %. En lägre startdos av

olanzapin bör övervägas för patienter som använder fluvoxamin eller någon annan CYP1A2-hämmare, som t ex ciprofloxacin. En sänkning av olanzapindosen bör övervägas om behandling med en CYP1A2-hämmare påbörjas.

Sänkt biotillgänglighet

Aktivt kol reducerar biotillgängligheten av oralt olanzapin med 50-60 % och därför bör detta tas minst 2 timmar före eller efter olanzapin.

Fluoxetin (en CYP2D6-hämmare), engångsdoser av syrabindande medel (aluminium, magnesium) eller cimetidin har inte visats påverka farmakokinetiken av olanzapin signifikant.

Potentiell påverkan av olanzapin på andra läkemedel

Olanzapin kan motverka de direkta eller indirekta effekterna av dopaminagonister.

Olanzapin hämmar inte de huvudsakliga CYP450-isoenzymerna *in vitro* (t ex 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Inga särskilda interaktioner förväntas därför, vilket verifierats genom *in vivo*-studier. Ingen hämning av metabolismen av följande aktiva substanser kunde konstateras: tricykliska antidepressiva medel (metaboliseras huvudsakligen via CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 och 2C19).

Inga interaktioner observerades då olanzapin gavs samtidigt som litium eller biperiden.

Övervakning av plasmanivåerna av valproat tydde inte på att någon justering av valproatdosen erfordras vid samtidig insättning av olanzapin.

Generell CNS-aktivitet

Försiktighet ska iakttas hos patienter som konsumerar alkohol eller får läkemedel som kan sänka CNS-aktiviteten.

Samtidig användning av olanzapin och läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter med Parkinsons sjukdom och demens rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

QTc-intervall

Försiktighet bör iakttas om olanzapin ges samtidigt med läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervall (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Välkontrollerade kliniska studier på gravida kvinnor saknas. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om de blir de gravida eller om de har planer på att bli gravida under behandlingen med olanzapin. Eftersom erfarenheten är begränsad ska olanzapin endast användas under graviditet då den potentiella nyttan för modern överväger de potentiella riskerna för fostret.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Utsöndring av olanzapin i modersmjölk påvisades i en studie med ammande, friska kvinnor. Den genomsnittliga exponeringen hos spädbarn (mg/kg) vid steady state uppskattades till i genomsnitt 1,8 % av moderns olanzapindos (mg/kg). Amning rekommenderas inte under behandling med olanzapin.

Fertilitet

Påverkan på fertilitet är okänd (se avsnitt 5.3 för preklinisk information).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier angående effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Eftersom olanzapin kan orsaka somnolens och yrsel ska patienterna varnas för att använda maskiner och framföra motorfordon.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Vuxna

De vanligast rapporterade biverkningarna (observerades hos ≥ 1 % av patienterna) i samband med användning av olanzapin i kliniska studier var somnolens, viktuppgång, eosinofili, förhöjda nivåer av prolaktin, kolesterol, glukos och triglycerider (se avsnitt 4.4), glukosuri, ökad aptit, yrsel, akatisi, parkinsonism, leukopeni, neutropeni (se avsnitt 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotoni, antikolinerga effekter, övergående asymtomatiska förhöjningar av levertransaminaser (se avsnitt 4.4), utslag, asteni, trötthet, feber, ledsmärta, förhöjt alkaliskt fosfat, hög gammaglutamyltransferasnivå, hög urinsyranivå, hög kreatinfosfokinasnivå och ödem.

Tabell med lista över biverkningar

I nedanstående biverkningstabell upptas de biverkningar och resultat från laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och vid kliniska prövningar. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvensgrupperna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Immunsystemet				
		Överkänslighet ¹¹		
Metabolism och nutrition				
Viktuppgång ¹	Förhöjd kolesterolnivå ^{2,3} Förhöjd glukosnivå ⁴ Förhöjd triglyceridnivå ^{2,5} Glykosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetessjukdom, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive	Hypotermi ¹²	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) ¹¹		
Centrala och perifera nervsystemet				
Somnolens	Yrsel Akatisi ⁶ Parkinsonism ⁶ Dyskinesi ⁶	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnese ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ . Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamning ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptika-syndrom (se avsnitt 4.4) ¹² Utsättningssymtom 7, 12	
Hjärtat				
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)	Ventrikulär takykardi/flimmer, plötsligt dödsfall (se avsnitt 4.4) ¹¹	
Blodkärl				
Ortostatisk hypotoni ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos) (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Magtarmkanalen				
	Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och mun torrhet	Utspänd buk ⁹ Hyper salivering ¹¹	Pankreatit ¹¹	
Lever och gallvägar				
	Övergående, asymtomatiska förhöjningar av levertransaminaser (		hepatit (inklusive Hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) ¹¹	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4)			
Hud och subkutan vävnad				
	Utslag	Fotosensitivitetsreaktion Alopeci		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolys ¹¹	
Njurar och urinvägar				
		Urininkontinens Urinretention Urinträngningar ¹¹		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				
				Neonatalt utsättnings-syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
	Erektill dysfunktion hos män Minskad libido hos båda könen	Amenorré Bröstförstoring Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/bröstförstoring hos män	Priapism ¹²	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	Asteni Trötthet Ödem Feber ¹⁰			
Undersökningar				
förhöjd plasmapolaktinnivå ⁸	Ökat alkaliskt fosfatas ¹⁰ Hög kreatinfosfokinasnivå ¹¹ Hög gammaglutamyltransferasnivå ¹⁰ Hög urinsyranivå ¹⁰	Ökad total bilirubinnivå		

¹Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med Body Mass Index (BMI) vid studiens start. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med ≥ 7 % jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (22,2 %), viktuppgång med ≥ 15 % var vanligt (4,2 %) och ≥ 25 % var mindre vanligt (0,8 %). Under långtidsbehandling (minst 48 veckor) var det mycket vanligt (64,4 %, 31,7 % respektive 12,3 %) att patienterna fick en viktuppgång på ≥ 7 %, ≥ 15 % och ≥ 25 % jämfört med kroppsvikten vid studiens början.

²De största ökningarna i fastande lipidvärden (totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider) inträffade för patienter som inte visade några störningar i lipidomsättningen vid studiens början.

³Normala värden ($< 5,17$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 6,2$ mmol/l). Förändringar i totalkolesterolvärden vid fasta från gränsfall ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 6,2$ mmol/l) var mycket vanligt.

⁴Normala nivåer fasteglukos ($< 5,56$ mmol/l) vid studiens början ökade till höga (≥ 7 mmol/l). Förändringar i fasteglukos från gränsfall ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) vid studiens början till höga (≥ 7 mmol/l) var mycket vanligt.

⁵Normala värden ($< 1,69$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 2,26$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsfall ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 2,26$ mmol/l) var mycket vanligt.

⁶I kliniska prövningar var incidensen parkinsonism och dystoni hos olanzapinbehandlade patienter numeriskt högre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant jämfört med placebobehandlade patienter. Olanzapinbehandlade patienter hade lägre incidens parkinsonism, akatisi och dystoni i jämförelse med titrerade doser av haloperidol. Eftersom det saknas detaljerad information om tidigare individuella akuta och tardiva extrapyramidala rörelsestörningar, kan man för närvarande inte dra slutsatsen att olanzapin orsakar mindre tardiv dyskinesi och/eller andra tardiva extrapyramidala syndrom.

⁷Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar har rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.

⁸I kliniska prövningar som pågick upp till 12 veckor, överskred prolaktinkoncentrationerna i plasma den övre normalgränsen för ungefär 30 % av de olanzapinbehandlade patienterna, som hade normala prolaktinvärden vid studiens början. För majoriteten av dessa patienter var förhöjningarna generellt låga, och kvarstod på en nivå under det dubbla värdet för den övre normalgränsen.

⁹Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹⁰Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹¹Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

¹²Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd vid övre gränsen av 95 % konfidensintervall med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

Långtidsbehandling (minst 48 veckor)

Andelen patienter med ogynnsamma, kliniskt signifikanta förändringar som viktuppgång, glukos, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycerider, ökade med tiden. Hos vuxna patienter som fick 9-12 månaders behandling, minskade ökningen av medelbladglukosvärdet efter ungefär 6 månader.

Ytterligare information om speciella patientgrupper

I kliniska studier på äldre patienter med demens, har olanzapinbehandling resulterat i en högre mortalitetsincidens och en högre frekvens av cerebrovaskulära biverkningar jämfört med placebo (se även avsnitt 4.4). Gångrubbningar och fall är mycket vanliga biverkningar vid användning av olanzapin till denna patientgrupp. Pneumoni, förhöjd kroppstemperatur, letargi, erytem, synhallucinationer och urininkontinens rapporterades som vanliga biverkningar.

I kliniska studier på patienter med läkemedelsinducerad (dopaminagonist) psykos i samband med Parkinsons sjukdom har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo. I en klinisk studie av patienter med bipolär mani gav kombinationsbehandling med valproat och olanzapin upphov till neutropeni med en frekvens av 4,1 %; en möjlig bidragande faktor kan vara höga plasmanivåer av valproat. Olanzapin som administrerats tillsammans med litium eller valproat gav ökad frekvens ($\geq 10\%$) av tremor, muntorrhet, ökad aptit och viktökning. Talsvårigheter rapporterades också som vanliga. Vid kombinationsbehandling av olanzapin och litium eller seminatriumvalproat förekom en ökning i kroppsvikt om $\geq 7\%$ hos 17,4 % av patienterna under den akuta behandlingen (upp till 6 veckor), jämfört med kroppsvikten före studiens början. Långtidsbehandling (upp till 12 månader) med olanzapin vid profylax av återfall i bipolär sjukdom gav en ökning i kroppsvikt om $\geq 7\%$ hos 39,9 % av patienterna, jämfört med kroppsvikten före studiens början.

Pediatrisk population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar under 18 år. Även om inga jämförande kliniska studier mellan ungdomar och vuxna har utförts, jämfördes data från studier på ungdomar med data från studier på vuxna.

I följande tabell sammanfattas de biverkningar som rapporterats i högre frekvens hos ungdomar (i åldrarna 13-17 år) än hos vuxna eller biverkningar som endast observerats vid kliniska korttidsstudier på ungdomar. Kliniskt signifikant viktuppgång ($\geq 7\%$) tycks uppträda oftare hos denna unga patientgrupp jämfört med vuxna med jämförbar exponering. Omfattningen av viktuppgången och andelen ungdomar som hade kliniskt signifikant viktuppgång var större hos dem som fick långtidsbehandling (minst 24 veckor) jämfört med de som fick korttidsbehandling. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvensgrupperna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ men $< 1/10$).

Metabolism och nutrition
<i>Mycket vanliga:</i> viktuppgång ¹³ , förhöjd triglyceridnivå ¹⁴ , ökad aptit
<i>Vanliga:</i> förhöjd kolesterolnivå ¹⁵
Centrala och perifera nervsystemet
<i>Mycket vanliga:</i> sederig (inklusive hypersomni, letargi, somnolens)
Magtarmkanalen
<i>Vanliga:</i> muntorrhet
Lever och gallvägar
<i>Mycket vanliga:</i> förhöjda nivåer av levertransaminaser (ALAT/ASAT, se avsnitt 4.4)
Undersökningar
<i>Mycket vanliga:</i> minskat totalbilirubin, ökat GGT, förhöjd plasmapolaktinnivå ¹⁶

¹³Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 22 dagar) var viktuppgång om ≥ 7 % av kroppsvikten (kg) från studiens början mycket vanlig (40,6 %), viktuppgång om ≥ 15 % av kroppsvikten från studiens början var vanlig (7,1 %) och ≥ 25 % var vanlig (2,5 %). Under långtidsbehandling (minst 24 veckor), fick 89,4 % en viktuppgång om ≥ 7 %, 55,3 % en viktuppgång om ≥ 15 % och 29,1 % en viktuppgång om ≥ 25 % av kroppsvikten från studiens början.

¹⁴Normala värden ($<1,016$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 1,467$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsvärde ($\geq 1,016$ mmol/l - $<1,467$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från normalt vid studiens början ($<4,39$ mmol/l) till högt ($\geq 5,17$ mmol/l) var vanligt. Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från gränsvärde vid studiens början ($\geq 4,39$ - $<5,17$ mmol/l) till högt ($\geq 5,17$ mmol/l) var mycket vanligt.

¹⁶Förhöjda plasmaprolaktinnivåer rapporterades hos 47,4 % av de unga patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Mycket vanliga symtom vid överdosering (>10 % incidens) är takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, olika extrapyramidala symtom och sänkt medvetandegrad, alltifrån sederig till koma.

Andra medicinskt viktiga överdoseringsföljder är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptikasyndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier (<2 % av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd. Dödsfall har rapporterats vid akut överdosering av endast 450 mg men överlevnad har även rapporterats efter akut överdosering med cirka 2 g oralt olanzapin.

Behandling

Det finns ingen antidot till olanzapin. Framkallande av kräkning rekommenderas ej. Standardbehandling vid överdosering kan bli aktuellt (t ex ventrikelsköljning, administrering av aktivt kol). Samtidig administrering av aktivt kol har visats reducera den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50 till 60 %.

Symtomatisk behandling och klinisk övervakning av vitala organfunktioner, inklusive behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödjande av andningsfunktionen, bör ges i förhållande till klinisk status. Använd inte adrenalin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonistaktivitet eftersom betastimulering kan förvärra hypotoni. Kardiovaskulär övervakning är nödvändig för att upptäcka eventuella arytmier. Medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, diazepiner, oxazepiner, tiazepiner och oxepiner : ATC-kod: N05AH03.

Farmakodynamisk effekt

Olanzapin är ett neuroleptikum, ett medel mot mani och ett humörstabiliserande medel som uppvisar en bred farmakologisk profil för en rad olika receptorsystem.

I de prekliniska studierna uppvisade olanzapin receptoraffinitet (K_i ; <100 nM) för serotonin $5HT_{2A/2C}$ -, $5HT_3$ -, $5HT_6$ -receptorer; dopamin D_1 -, D_2 -, D_3 -, D_4 -, D_5 -receptorer; kolinerga muskarinreceptorer m_1 - m_5 ; α_1 -adrenoreceptorer; och histamin H_1 -receptorer. I beteendestudier på djur uppvisade olanzapin $5HT$ -antagonism, dopaminantagonism och kolinerg antagonism, vilket överensstämmer med receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade högre *in vitro*-affinitet för serotonin $5HT_2$ - än för dopamin D_2 -receptorn och högre $5HT_2$ - aktivitet än D_2 -aktivitet i *in vivo*-modeller. Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade avfyrning av mesolimbiska (A10) dopaminerga neuroner men hade liten effekt på reaktionsvägarna i striatum (A9) som är involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskade "betingat undvikande" (conditioned avoidance response, CAR) i ett test som påvisar antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi, en effekt som tyder på motoriska biverkningar. Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Vid en PET-studie (Positron Emission Tomography) med friska försökspersoner som givits en oral engångsdos (10 mg) befanns olanzapin binda i högre omfattning till $5HT_{2A}$ - än till dopamin D_2 -receptorn.

Vidare fann man i en studie med SPECT (single photon emission computed tomography)-bildteknik på schizofrena patienter att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till D_2 i striatum än de patienter som svarade på andra neuroleptika och risperidon, medan bindningsgraden var jämförbar med den hos patienter som svarar på klorzapin.

Klinisk effekt

I två av två placebokontrollerade studier och två av tre jämförande studier med över 2 900 schizofrena patienter med både positiva och negativa symtom, visade olanzapin statistiskt signifikanta förbättringar av både negativa och positiva symtom.

Vid en multinationell, dubbelblind, jämförande studie med 1 481 patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom och andra schizofreniliknande tillstånd, med varierande grad av åtföljande depressiva symtom (basmedelvärde 16,6 på Montgomery-Asbergs skattningsskala för depression) visade olanzapin, vid en prospektiv sekundäranalys, en statistiskt signifikant ($p=0,001$) förbättring av humöreffektmåttet, mätt från studiens början till dess slut, där olanzapin var bättre än haloperidol (-6,0 respektive -3,1).

Olanzapin uppvisade bättre effekt än placebo och seminatriumvalproat (divalproex) för att reducera de maniska symtomen under 3 veckor hos patienter med maniska eller blandade episoder av bipolär sjukdom. Olanzapin visade också jämförbar effekt med haloperidol vad beträffar andelen patienter i remission från maniska och depressiva symtom vid 6 och 12 veckor. I en sambehandlingsstudie på patienter som fått litium eller valproat i minst 2 veckor gav ett tillägg av 10 mg olanzapin större reduktion av de maniska symtomen än enbart litium eller valproat efter 6 veckor.

I en 12 månader lång studie av återfall hos patienter med maniska episoder, som uppnått remission med olanzapin och sedan randomiserats till antingen olanzapin eller placebo var olanzapin statistiskt signifikant

överlägset placebo avseende det primära effektmåttet som var bipolärt återfall. Olanzapin var också statistiskt signifikant bättre än placebo för att förhindra antingen återfall i mani eller återfall i depression.

I en annan 12-månadersstudie av återfall hos patienter med maniska episoder som uppnått remission med en kombination av olanzapin och litium och sedan randomiserats till enbart olanzapin eller enbart litium, var olanzapin statistiskt inte sämre än litium avseende det primära effektmåttet som var bipolärt återfall (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %; $p=0,055$).

I en 18 månader lång sambehandlingsstudie på patienter med maniska eller blandade episoder, där patienterna stabiliserats med olanzapin och ett humörstabiliserande medel (litium eller valproat), var långtidsbehandling med olanzapin i kombination med litium eller valproat inte statistiskt signifikant bättre än endast litium eller valproat för att fördröja återfall i bipolär sjukdom, definierat enligt diagnostiska kriterier.

Pediatrisk population

Kontrollerad effektdata för ungdomar (i åldrarna 13-17 år) är begränsad till korttidsstudier vid schizofreni (6 veckor) och mani i samband med bipolär I-störning (3 veckor) från färre än 200 ungdomar. Olanzapin gavs i varierande dos utgående från 2,5 mg och därefter upp till 20 mg dagligen. Under behandlingen med olanzapin ökade ungdomarna väsentligt mer i vikt jämfört med vuxna. Förändringarna i fastevärden av total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och prolaktin (se avsnitt 4.4 och 4.8) var större hos ungdomar än hos vuxna. Kontrollerade data saknas om bibehållen effekt och långtidssäkerheten (se avsnitt 4.4 och 4.8). Information om långtidssäkerhet kommer primärt från okontrollerade data från öppen förskrivning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Olanzapin absorberas väl efter oral administrering och maximal plasmakoncentration uppnås inom 5 till 8 timmar. Absorptionen påverkas inte av mat. Absolut oral biotillgänglighet i förhållande till intravenös administrering har inte fastställts.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för olanzapin är ca 93 % i koncentrationsintervallet 7 till ca 1000 ng/ml. Olanzapin är huvudsakligen bundet till albumin och surt α_1 -glykoprotein.

Metabolism

Olanzapin metaboliseras i levern genom konjugation och oxidation. Den cirkulerande huvudmetaboliten är 10-N-glukuronid som inte passerar blod-hjärnbarriären. Bildningen av N-desmetyl- och 2-hydroxymetylmetaboliterna sker via cytokrom P450 CYP1A2 och P450 CYP2D6. I djurstudier uppvisar båda dessa metaboliter betydligt lägre farmakologisk effekt *in vivo* än olanzapin. Den övervägande delen av den farmakologiska aktiviteten kommer från modermolekylen olanzapin. Den genomsnittliga terminala halveringstiden efter oral administrering till friska personer varierar beroende på ålder och kön.

Elimination

Medelhalveringstiden av olanzapin hos friska patienter efter oral administrering varierar beroende på ålder och kön.

Friska, äldre (65 år och äldre) personer har en förlängd halveringstid jämfört med yngre försökspersoner (medelvärde 51,8 mot 33,8 timmar) och clearance är reducerat (17,5 mot 18,2 l/timme). Den

farmakokinetiska variabiliteten hos äldre personer ligger dock inom samma intervall som för yngre personer. Hos 44 patienter >65 år med schizofreni som erhållit olanzapindoser från 5 till 20 mg per dag, konstaterades inte någon skillnad i biverkningsprofil.

Halveringstiden hos kvinnor jämfört med män är något förlängd (medelvärde 36,7 mot 32,3 timmar) och clearance är reducerat (18,9 mot 27,3 l/timme). Säkerhetsprofilen av 5-20 mg olanzapin är dock jämförbar mellan kvinnor (n=467) och män (n=869).

Nedsatt njurfunktion

Ingen signifikant skillnad i halveringstid har konstaterats för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/minut) jämfört med friska personer (medelvärde 37,7 mot 32,4 timmar), ej heller i clearance (21,2 mot 25,0 l/timme). En massbalansstudie visade att cirka 57 % av radioaktivt märkt olanzapin utsöndras i urinen, huvudsakligen som metaboliter.

Nedsatt leverfunktion

I en mindre studie på effekten av nedsatt leverfunktion hos 6 patienter med kliniskt signifikant (Childs Pugh-klass A (n = 5) och B (n = 1)) cirros sågs liten effekt på farmakokinetiken för oralt administrerat olanzapin (2,5-7,5 mg engångsdos). Patienter med mild till måttlig leverdysfunktion hade något ökad systemisk clearance och snabbare eliminerings halveringstid jämfört med försökspersoner utan leverdysfunktion (n = 3). Det fanns fler rökare bland patienter med cirros (4/6; 67%) än hos patienter utan nedsatt leverfunktion (0/3; 0%)

Rökare

Halveringstiden är längre hos icke-rökare jämfört med rökare (män och kvinnor) (medelvärde 38,6 respektive 30,4) och clearance är reducerat (18,6 respektive 27,7 l/timme).

Plasmaclearance av olanzapin är lägre hos äldre jämfört med yngre personer, hos kvinnor jämfört med män och hos icke-rökare jämfört med rökare. Den övergripande variabiliteten är dock större mellan individer än den inverkan som ålder, kön eller rökning har på clearance och halveringstid.

Inga skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan kaukasiska, japanska eller kinesiska försökspersoner har konstaterats.

Pediatrisk population

Ungdomar (i åldrarna 13-17 år): olanzapins farmakokinetik är likartad hos ungdomar och vuxna. I kliniska studier var den genomsnittliga olanzapinexponeringen hos ungdomar omkring 27 % högre än hos vuxna. De demografiska skillnaderna mellan ungdomar och vuxna var bland annat lägre genomsnittlig kroppsvikt och färre andel rökare i ungdomsgruppen. Sådana faktorer bidrar möjligen till den högre genomsnittliga exponering som observerats hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet (vid engångsdos)

Symtomen på oral toxicitet hos gnagare var desamma som för andra potenta neuroleptiska substanser: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniska kramper, salivering och minskad viktökning. Den letala mediandosen var ca 210 mg/kg (mus) och 175 mg/kg (råtta). Hundar tolererade orala engångsdoser på upp till 100 mg/kg utan dödsfall. Kliniska tecken inkluderar sederig, ataxi, tremor, ökad hjärtfrekvens, ansträngd andning, mios och anorexi. Hos apor har orala engångsdoser på upp till 100 mg/kg resulterat i prostration och vid högre doser, sänkt medvetandegrad.

Toxicitet vid upprepade doser

I upp till 3 månader långa studier på mus och upp till 1 år långa studier på råtta och hund är de dominerande effekterna CNS-depression, antikolinerga effekter och perifera hematologiska störningar. Tolerans utvecklades mot CNS-depressionen. Tillväxtparametrarna var reducerade vid höga doser. Reversibla effekter som överensstämde med förhöjda prolaktinvärden hos råtta var minskad ovarie- och livmodervikt och morfologiska förändringar i det vaginala epitelet och i bröstkörtlarna.

Hematologisk toxicitet

Effekter på de hematologiska parametrarna observerades hos samtliga djurarter. De omfattar dosrelaterade minskningar av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifika minskningar av cirkulerande leukocyter hos råtta. Däremot observerades inga tecken på benmärgscytotoxicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi utvecklades hos några hundar som behandlades med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapinexponering [AUC] är 12 till 15 gånger högre än hos människa som fått en dos på 12 mg). Hos hundar med cytopeni sågs inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

Reproduktionstoxicitet

Olanzapin har inga teratogena effekter. Sederig påverkade parningsförmågan hos hanråttor. Östrogencykeln påverkades vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala dosen för människa) och reproduktionsparametrarna påverkades hos råttor som fått 3 mg/kg (9 gånger maximal humandos). Hos avkomman till råttor som fått olanzapin observerades fördröjd fetal utveckling och övergående sänkt aktivitetsnivå hos ungarna.

Mutagenicitet

Olanzapin hade inga mutagena eller klastogena effekter i något av standardtesten, som omfattar mutagenicitetstest på bakterier samt däggdjurstester både *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenicitet

Baserat på resultat från studier på mus och råtta dras slutsatsen att olanzapin inte har någon karcinogen effekt.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktos
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talk
Sojalecitin (E322)
Xantangummi (E415)
Indigokarmin (E132) (endast i 15 mg filmdragerad tablett)
Röd järnoxid (E172) (endast i 20 mg filmdragerad tablett)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (aluminium/aluminium).

HDPE-burkar med LDPE-lock och torkmedel (en kiselgel).

Förpackningsstorlekar

Blister med 7, 14, 28, 30, 35, 56 och 70 filmdragerade tabletter.

Burkar med: 100 och 250 filmdragerade tabletter (15 mg och 20 mg finns endast tillgängligt som 100 tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjördur

Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 26743

5 mg: 26744

7,5 mg: 26745

10 mg: 26746

15 mg: 26747

20 mg: 26748

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2010-01-22

Förnyat godkännande: 2014-09-08

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-04