

## Olanzapine Teva

MR<sub>x</sub>F<sub>f</sub>

### Teva

Munsönderfallande tablett 20 mg  
(gul, rund, bikonvex med en diameter på 12 mm)

Neuroleptikum

### Aktiv substans:

Olanzapin

### ATC-kod:

N05AH03

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Olanzapine Teva** munsönderfallande tablett 5 mg, 10 mg, 15 mg och 20 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 04/2020 Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se..>

## Indikationer

### Vuxna

Olanzapin är indicerad för behandling av schizofreni.

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

Olanzapin är indicerad för behandling av måttlig till svår manisk episod.

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

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.  
Patienter med känd risk för glaukom med trång kammarvinkel.

## Dosering

### 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 Farmakodynamik).

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.

Olanzapine Teva munlöslig tablett placeras i munnen där den snabbt löses upp i saliv och sedan enkelt kan sväljas. När den munlösliga tabletten väl placerats i munnen är den svår att avlägsna. Eftersom den munlösliga tabletten är känslig ska den intas omedelbart efter att tryckförpackningen öppnats. Den kan även lösas upp i ett glas vatten eller annan lämplig dryck (apelsinjuice, äppeljuice, mjölk eller kaffe) strax före intag.

Frystorkade tabletter med olanzapin är bioekvivalenta med dragerade tabletter och har likartad absorptions hastighet och absorptionsgrad. Doseringsanvisningarna är desamma som för de dragerade tabletterna. Frystorkade tabletter med olanzapin kan därför användas som ett alternativ till dragerade tabletter.

### ***Särskilda patientgrupper***

#### *Äldre*

En lägre startdos (5 mg/dag) erfordras i allmänhet ej men bör övervägas för patienter över 65 år när kliniska faktorer motiverar detta (se avsnitt Varningar och försiktighet).

#### *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*

Startdos och dosintervall behöver normalt inte vara annorlunda för rökare än för icke-rökare. Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och om nödvändigt kan en ökning av olanzapindosen övervägas (se avsnitt Interaktioner).

Finns flera faktorer samtidigt som kan förlångsamma metabolismen (kvinnligt kön, äldre, icke-rökare) bör man överväga en reducerad startdos. Dosökning hos dessa patienter bör ske med försiktighet.

Då en dosökning på 2,5 mg bedöms som nödvändig ska Olanzapine Teva filmdragerade tabletter användas.

(Se avsnitt Interaktioner och Farmakokinetik)

#### *Pediatrik 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 Varningar och försiktighet, Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

## **Varningar och försiktighet**

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från flera dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska noggrant följas upp 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. Mortalitetsincidensen fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska studier (6-12 veckors behandlingstid) på äldre patienter (genomsnittsålder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Den högre mortalitetsincidensen var inte relaterad till olanzapindosen (genomsnittlig dagsdos 4,4 mg) eller behandlingstidens längd. Predisponerande riskfaktorer för ökad mortalitet innefattar ålder >65 år, dysfagi, behandling med lugnande medel, malnutrition och dehydrering, pulmonella tillstånd (pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobehandlade oberoende av dessa riskfaktorer.

I dessa kliniska studier rapporterades cerebrovaskulära biverkningar (t ex stroke, transitorisk ischemisk attack) vilka även inkluderade dödsfall. De cerebrovaskulära biverkningarna var tre gånger vanligare hos olanzapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade (1,3 % respektive 0,4 %). Alla olanzapin- respektive placebobehandlade patienter, som fick cerebrovaskulära biverkningar, hade riskfaktorer för detta. Hög ålder (>75 år) och vaskulär demens/demens av blandad typ 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 inducerad av 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 även avsnitt Biverkningar), och 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 tillstånd som sammankopplas med antipsykotisk medicinering och som kan vara livshotande.

Sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med olanzapin. Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexi, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm). Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinas, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njurinsufficiens. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller uppvisar hög feber av okänd orsak utan ytterligare kliniska manifestationer 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 biverkning och inkluderar några dödsfall (se avsnitt Biverkningar). 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 Olanzapine Teva, 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 patienter i placebokontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt Biverkningar). Lipidförändringarna bör handhas på sätt som anses kliniskt lämpligt, särskilt hos patienter som lider av dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer att utveckla störningar i lipidomsättningen. Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande Olanzapine Teva, bör lipidkontroll göras regelbundet enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter vart femte år.

### **Antikolinerg aktivitet**

Olanzapin uppvisade *in vitro* antikolinerg aktivitet men i de kliniska försöken konstaterades endast en låg frekvens av sådana effekter. Eftersom klinisk erfarenhet är begränsad för patienter med samtidig annan sjukdom tillråds försiktighet vid förskrivning av Olanzapine Teva till patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus och liknande sjukdomar.

### **Leverfunktion**

Övergående, asymtomatisk förhöjning av leveraminotransferaser, ALAT, ASAT, är vanligt, särskilt i början av behandlingen, varför försiktighet och uppföljning 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. I fall när hepatit (inkluderande hepatocellulär-, kolestatisk- eller blandleverskada) diagnostiserats bör behandling med olanzapin avslutas.

### **Neutropeni**

Försiktighet ska iaktas hos patienter med låga leukocyt- och/eller neutrofilvärden, hos patienter som får läkemedel som orsakar neutropeni, hos patienter som tidigare har haft läkemedelsinducerad benmärgssuppression/toxicitet eller benmärgssuppression förorsakad av samtidig sjukdom, strålterapi eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofil sjukdom eller myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som vanlig biverkan då olanzapin intagits samtidigt med valproat (se avsnitt Biverkningar).

### **Utsättande av behandlingen**

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

### **QT-intervall**

Kliniskt betydelsefull QTc-förlängning (Fridericia QT-korrigerad [QTcF]  $\geq 500$  millisekunder [msek] vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet hos patienter med utgångsvärde QTcF  $< 500$  msek) har förekommit i mindre vanliga fall (0,1 % till 1 %) i kliniska studier hos patienter som behandlats 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 kongenitalt 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 iaktas då det kombineras med andra centralt verkande läkemedel och alkohol. Eftersom olanzapin *in vitro* uppvisar dopaminantagonistiska effekter kan det motverka effekten av direkta och indirekta dopaminagonister.

### **Kramper**

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

### **Tardiv dyskinesi**

I jämförande kliniska studier, som pågick i upp till ett år, gav olanzapin upphov till statistiskt signifikant lägre incidens behandlingsrelaterad dyskinesi. Risken för tardiv dyskinesi ökar vid längre tids behandling. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska man överväga att reducera dosen eller utsätta olanzapin helt. Dessa symtom kan kortvarigt försämrats och även uppträda efter behandlingens slut.

### **Postural hypotoni**

Postural hypotoni observerades i låg frekvens hos äldre patienter i de kliniska försöken. 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, förändrad metaboliska parametrar och ökade prolaktinnivåer (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).

## Hjälpämnen

### *Laktos*

Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, Lapps laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

### *Sackaros*

Patienter med sällsynta ärftliga problem som fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist ska inte ta detta läkemedel.

### *Aspartam*

Aspartam hydrolyseras i magtarmkanalen vid oralt intag. En av de huvudsakliga hydrolysisprodukterna är fenylalanin.

Det kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU), en sällsynt ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

## 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**

Olanzapins metabolism kan induceras vid 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, dock rekommenderas klinisk övervakning, och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om så erfordras (se avsnitt Dosering).

### **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 erhållit fluvoxamin. AUC för olanzapin ökade med i genomsnitt 52 % respektive 108 %. En lägre startdos av olanzapin bör övervägas till 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 givet olanzapin med 50-60 % och därför bör detta tas minst 2 timmar före eller efter olanzapin.

Fluoxetin (en CYP2D6-hämmare), engångsdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påverkar inte 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 viktigaste 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 (representanter huvudsakligen för CYP2D6-steget), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 och 2C19).

Inga interaktioner uppkom då olanzapin gavs samtidigt med litium eller biperiden.

Vid behandlingskontroll av valproat tydde inte plasmanivåerna på att någon justering av valproatdosen fordras vid insättning av samtidig olanzapinterapi.

## CNS-påverkan

Försiktighet ska iakttas hos patienter som förbrukar alkohol eller får läkemedel som kan ge CNS-depression.

Samtidig användning av olanzapin och läkemedel mot Parkinsons sjukdom på patienter med Parkinsons sjukdom och demens rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## QTc-intervall

Försiktighet bör iakttas om olanzapin ges samtidigt med läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## Graviditet

Kategori C.

Kliniska studier av gravida kvinnor saknas. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkaren om graviditet inträffar eller om graviditet planeras under behandling med olanzapin. Eftersom erfarenheten är begränsad ska olanzapin endast användas under graviditet då moderns behov noga vägts mot riskerna för fostret.

Nyfödda som exponerats för antipsykotiska läkemedel (inklusive olanzapin) under tredje trimestern av graviditeten löper risk att drabbas av biverkningar som inkluderar extrapyramidala symtom och/eller utsättningsymtom som kan variera i svårighetsgrad och duration efter födseln. Det har förekommit rapporter om oro, hypertoni, hypotoni, tremor, sömnhet, andnöd och matningsstörning. Nyfödda ska därför övervakas noga.

## Amning

Grupp III.

Utsöndring av olanzapin i modersmjölk har visats i en studie på ammande, friska kvinnor. Barnets exponering (mg/kg) vid steady state uppskattades till i genomsnitt 1,8 % av moderns olanzapindos (mg/kg). Amning under behandling med olanzapin tillråds ej.

## Fertilitet

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

## Trafik

Inga studier har utförts. Eftersom olanzapin kan ge dåsigheit och yrsel ska patienterna varnas för att handha maskiner inklusive framföra motorfordon.

## Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

#### Vuxna

De oftast rapporterade biverkningarna (sågs hos  $\geq 1$  % 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 Varningar och försiktighet), glukosuri, ökad aptit, yrsel, akatysi, parkinsonism, leukopeni, neutropeni (se avsnitt Varningar och försiktighet), dyskinesi, ortostatisk hypotoni, antikolinerga effekter, övergående asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (se avsnitt Varningar och försiktighet), utslag, asteni, trötthet, feber, ledsmärta, förhöjt alkaliskt fosfat, hög gammaglutamyltransferasnivå, hög urinsyranivå, hög kreatinfosfokinasnivå och ödem.

### Summering av biverkningar i tabellform

I nedanstående biverkningstabell upptas de biverkningar och laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och vid kliniska prövningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
	Eosinofili Leukopeni <sup>10</sup> Neutropeni <sup>10</sup>		Trombocytopeni <sup>11</sup>	
<b>Immunsystemet</b>				
		Överkänslighet <sup>11</sup>		
<b>Metabolism och nutrition</b>				
Viktuppgång <sup>1</sup>	Förhöjd kolesterolnivå <sup>2, 3</sup> Förhöjd glukosnivå <sup>4</sup> Förhöjd triglyceridnivå <sup>2, 5</sup> Glykosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetessjukdomen, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Hypotermi <sup>12</sup>	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
Somnolens	Yrsel Akatysi <sup>6</sup> Parkinsonism <sup>6</sup> Dyskinesi <sup>6</sup>	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller	Malignt neuroleptika-syndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet) <sup>12</sup>	



Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		riskfaktorer för kramper i anamnesen <sup>11</sup> Dystoni (inklusive okulogyration) <sup>11</sup> Tardiv dyskinesi <sup>11</sup> Amnesi <sup>9</sup> Dysartri Stamning <sup>11</sup> Restless legs <sup>11</sup>	Utsättningsssymtom <sup>7, 12</sup>	
<b>Hjärtat</b>				
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Ventrikulär takykardi/flimmer, plötsligt dödsfall (se avsnitt Varningar och försiktighet) <sup>11</sup>	
<b>Blodkärl</b>				
Ortostatisk hypotoni <sup>10</sup>		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos) (se avsnitt Varningar och försiktighet)		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Magtarmkanalen</b>				
	Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och muntorrhet	Utspänd buk <sup>9</sup> Hypersalivering <sup>11</sup>	Pankreatit <sup>11</sup>	
<b>Lever och gallvägar</b>				
	Övergående, asymtomatiska förhöjningar av leveramino-transferaser (ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen (se avsnitt Varningar och försiktighet)		Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) <sup>11</sup>	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
	Utslag	Fotosensitivitetsreaktioner Alopeci		

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
				Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>				
	Artralgi <sup>9</sup>		Rabdomyolys <sup>11</sup>	
<b>Njurar och urinvägar</b>				
		Urininkontinens, Urinretention, Urinträningar <sup>11</sup>		
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>				
				Neonatalt utsättnings-syndrom (se avsnitt Graviditet)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>				
	Erekttil dysfunktion hos män Minskad libido hos båda könen	Amenorré Brösförstoring Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/brösförstoring hos män	Priapism <sup>12</sup>	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>				
	Asteni Trötthet Ödem Feber <sup>10</sup>			
<b>Undersökningar</b>				
Förhöjd plasmaprolaktinnivå <sup>8</sup>	Förhöjt alkaliskt fosfatas <sup>10</sup> Hög kreatinfosfokinas-nivå <sup>11</sup> Hög gamma-glutamyltransferasnivå <sup>10</sup> Hög urinsyranivå <sup>10</sup>	Ökad total bilirubinnivå		

<sup>1</sup> Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med Body Mass Index (BMI) vid studiens start. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med  $\geq 7\%$  jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (22,2 %), viktuppgång med  $\geq 15\%$  var vanligt (4,2 %)

och  $\geq 25$  % 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  $\geq 7$  %,  $\geq 15$  % och  $\geq 25$  % jämfört med kroppsvikten vid studiens början.

<sup>2</sup> De största ökningarna i fastande lipidvärden (total kolesterol, LDL kolesterol och triglycerider) inträffade för patienter som inte visade några störningar i lipidomsättningen vid studiens början.

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

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

<sup>5</sup> Normala 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 ( $\geq 1,69$ - $< 2,26$  mmol/l) vid studiens början, till höga ( $\geq 2,26$  mmol/l) var mycket vanligt.

<sup>6</sup> I 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, akatysi 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.

<sup>7</sup> Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar har rapporterats vid abrupt utsättande av olanzapin.

<sup>8</sup> I 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.

<sup>9</sup> Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

<sup>10</sup> Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

<sup>11</sup> Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

<sup>12</sup> Biverkningar 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 som hade ogynnsamma, kliniskt signifikanta förändringar gällande viktuppgång, glukos, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycerider, ökade med tiden. Hos vuxna patienter som fick 9-12 månaders behandling, minskade ökningen av medelblodglukosvärdet 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 Varningar och försiktighet). 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 upptas de biverkningar som rapporterats i högre frekvens hos ungdomar (i åldrarna 13-17 år) än hos vuxna eller biverkningar som endast identifierats vid kliniska korttidsstudier på ungdomar. Kliniskt signifikant viktuppgång ( $\geq 7$  %) tycks uppträda oftare hos den unga patientgruppen, jämfört med vuxna med jämförbar exponering. Omfattningen av viktuppgången och andelen ungdomar som hade kliniskt signifikant viktuppgång var större hos de som fick långtidsbehandling (minst 24 veckor) jämfört med de som fick korttidsbehandling.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

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

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

<sup>15</sup> Förändringar 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 gränsfall vid studiens början ( $\geq 4,39$ - $<5,17$  mmol/l) till högt ( $\geq 5,17$  mmol/l) var mycket vanligt.

<sup>16</sup> Förhöjda plasmapolaktinnivåer 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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

### 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 sequela är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptiskt syndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier ( $<2$  % av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd. Dödsfall har rapporterats vid akut överdosering om 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 vara indicerad (t ex ventrikelsköljning, tillförsel av aktivt kol). Tillförsel av aktivt kol har visats reducera den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50- 60 %.

Symtomatisk behandling och klinisk uppföljning av vitalfunktioner, inkluderande behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödande av andningsfunktionen, bör ges i förhållande till klinisk status. Adrenalin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonisteffekt ska inte användas eftersom betastimulering kan förvärra hypotoni. Kardiovaskulär uppföljning är nödvändig för att upptäcka eventuella arytmier. Medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

# Farmakodynamik

## Farmakodynamisk effekt

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

I de prekliniska studierna visade olanzapin ( $K_i < 100$  nM) receptoraffinitet för serotonin  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; dopamin  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; kolinerga muskarinreceptorer  $M_1$ - $M_5$ ;  $\alpha_1$ -adrenoreceptorer och histamin  $H_1$ -receptorer. Beteendestudier på djur visade 5HT, dopamin och kolinerg antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade större *in vitro* affinitet för serotonin  $5HT_2$  än för dopamin- $D_2$ -receptorn och större 5HT *in vivo* aktivitet än D. Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade aktiviteten vid mesolimbiska (A10) dopaminerga neuron men hade liten effekt på de striatala (A9) förgreningarna som är involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskar ett stereotyp beteende, ett mått på antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi (motorisk biverkan). Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Resultat från en PET-studie (Positron Emission Tomography) med friska försökspersoner som givits en oral engångsdos av 10 mg visar att olanzapin binds mer till  $5HT_{2A}$  än dopamin- $D_2$ -receptorn. I ytterligare en studie (Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) imaging study) på schizofrena patienter konstaterades att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till striatal  $D_2$  än de patienter som svarade på typiska neuroleptika och risperidon, en effekt jämförbar med klozapins.

## Klinisk effekt

I 2 av 2 placebokontrollerade studier och 2 av 3 studier med aktiv kontroll, inkluderande över 2 900 schizofrena patienter med både positiva och negativa symtom, visade olanzapin en statistiskt signifikant förbättring av både negativa och positiva symtom.

En internationell, dubbelblind, jämförande studie inkluderande 1 481 patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom och andra schizofreniliknande tillstånd med varierande grad av åtföljande depressiva symtom (basmedelvärde 16,6 på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) har genomförts. Den visade att olanzapin, vid en prospektiv sekundäranalys, gav en förändring av sinnesstämningsgraden, mätt från studiens början till dess slut. Denna var statistiskt signifikant ( $p=0,001$ ) och gav en förbättring med -6,0 i jämförelse med haloperidol (-3,1).

Olanzapin uppvisade bättre effekt än placebo och seminatriumvalproat i 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 med förbättring av maniska och depressiva symtom vid 6 och 12 veckor. I en studie där olanzapin gavs i kombination med litium eller valproat i minst 2 veckor gav tillägget av 10 mg olanzapin större reduktion av de maniska symtomen än enbart litium eller valproat efter 6 veckor.

Olanzapin visade sig statistiskt signifikant överlägset placebo vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, som var primär endpoint, i en 12-månaders studie av återfall hos patienter med maniska episoder, som förbättrats med olanzapin och sedan randomiserats till antingen olanzapin eller placebo. Olanzapin visade sig också statistiskt signifikant bättre än placebo i att förhindra både återfall i mani och återfall i depression.

I en annan 12-månadersstudie av återfall hos patienter med maniska episoder, som förbättrats med en kombination av olanzapin och litium och sedan randomiserats till enbart olanzapin eller enbart litium, var olanzapin inte sämre än litium vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, som var primär endpoint: skillnaden var dock inte statistiskt signifikant (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %;  $p = 0,055$ ).

I en 18-månadersstudie på patienter med maniska eller blandade episoder, där patienterna stabiliserats med olanzapin och litium eller valproat, var långtidsbehandling med olanzapin i kombination med litium eller valproat inte statistiskt signifikant bättre än antingen litium eller valproat enbart i att förhindra återfall i bipolär sjukdom, definierad enligt nuvarande diagnostiska kriterier.

### **Pediatrik 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) på färre än 200 ungdomar. Olanzapin gavs i flexibel dos, med start på 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar) var större hos ungdomar än hos vuxna. Kontrollerade data saknas om bibehållen effekt och långtidssäkerhet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). Information om långtidssäkerhet kommer primärt från okontrollerade data från öppen förskrivning.

## **Farmakokinetik**

Frystorkade tabletter med olanzapin är bioekvivalenta med dragerade tabletter och har likartad absorptionshastighet och absorptionsgrad. Frystorkade tabletter med olanzapin kan därför användas som ett alternativ till dragerade tabletter.

### **Absorption**

Olanzapine Teva absorberas väl efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration nås efter 5-8 timmar. Absorptionen påverkas ej av föda. Absolut oral biotillgänglighet i förhållande till intravenös administrering har ej undersökts.

### **Distribution**

Plasmaproteinbindningsgraden är ca 93 % i koncentrationsintervallet 7-ca 1 000 ng/ml. Olanzapin är huvudsakligen bundet till albumin och alfa1-glykoproteinsyra.

### **Metabolism**

Olanzapin metaboliseras i levern genom konjugering och oxidering. Den cirkulerande huvudmetaboliten är 10-N-glukuroniden, som ej passerar blod-hjärnbarriären. Bildningen av N-desmetyl- och 2-hydroximetylmeteroliter sker via cytokromerna P450-CYP1A2 och P450-CYP2D6. Båda dessa metaboliter uppvisar betydligt lägre *in vivo* farmakologisk effekt än olanzapin i djurstudier. Den dominerande farmakologiska aktiviteten kommer från modernmolekylen olanzapin.

### **Eliminering**

Den terminala halveringstiden efter oral administrering till friska försökspersoner varierar beroende på ålder och kön.

Friska, äldre (65 år och äldre) försökspersoner 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 i jämförelse med män är något förlängd (medelvärde 36,7 mot 32,3 timmar) och clearance är reducerat (18,9 mot 27,3 l/timme). Biverkningsprofilen 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 försämrad njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/minut) i jämförelse med friska försökspersoner, (medelvärde 37,7 mot 32,4 timmar), ej heller i clearance (21,2 mot 25,0 l/timme). Massbalansstudier har visat att cirka 57 % av olanzapin utsöndras, huvudsakligen som metaboliter, i urinen.

### **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 i jämförelse med rökare (män och kvinnor) (38,6 respektive 30,4 timmar) 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. Variabiliteten i de farmakokinetiska egenskaperna för olanzapin 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.

### **Pediatrik population**

Ungdomar (i åldrarna 13-17 år): Olanzapins farmakokinetik är likartad hos ungdomar och vuxna. I kliniska studier utsattes ungdomar för i genomsnitt 27 % mer olanzapin. Demografiska skillnader mellan ungdomar och vuxna inkluderar en lägre genomsnittlig kroppsvikt, och färre ungdomar var rökare. Sådana faktorer bidrar möjligen till den högre genomsnittliga exponering som observerats hos ungdomar.

## **Prekliniska uppgifter**

### **Akut toxicitet (vid engångsdos)**

Symtomen på oral toxicitet hos gnagare är desamma som för andra potenta neuroleptiska substanser: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniska kramper, salivavsöndring och minskad viktökning. I medeltal är den letala dosen ca 210 mg/kg (mus) och 175 mg/kg (råtta). Hund tolererar en singel oral dos upp till 100 mg/kg utan dödsfall. Kliniska tecken inkluderar sederig, ataxi, tremor, ökad hjärtfrekvens, ansträngd andning, mios och anorexi. Hos apa har engångsdoser upp till 100 mg/kg resulterat i utmattning och vid högre doser, sänkt medvetandegrad.



### **Kronisk toxicitet**

I 3-månadersstudier på mus och 1-årsstudier på råtta och hund är de dominerande effekterna CNS-depression, antikolinerga effekter och perifera hematologiska störningar. Tolerans utvecklas mot CNS-depression. Tillväxtparametrarna minskar vid höga doser. Reversibla effekter av förhöjda prolaktinvärden hos råtta inkluderar minskad ovarie- och livmodervikt och morfologiska förändringar i det vaginala epitelet och i bröstkörtlarna.

### **Hematologisk toxicitet**

Effekter på de hematologiska parametrarna ses hos samtliga djurarter. De omfattar dosrelaterad minskning av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifik minskning av cirkulerande leukocyter hos råtta; dock ses inga tecken på benmärgscytotoxicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi kan ses hos några hundar som behandlats med 8 eller 10 mg/kg/dag (AUC 12-15 gånger större än hos människa efter en dos av 12 mg). Hos hundar med cytopeni ses inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

### **Reproduktionstoxikologi**

Olanzapin har inga teratogena effekter. Sederig påverkar parningsförmågan hos hanråttor. Östrogencykeln påverkas vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala dosen för människa) och reproduktionsparametrar påverkas hos råttor som får 3 mg/kg (9 gånger maximal humandos). Hos avkomman till råttor som erhållit olanzapin ses försening i fetal utveckling och övergående minskad aktivitet.

### **Mutagenicitet**

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

### **Karcinogenicitet**

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

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

#### **Olanzapine Teva 5 mg munlösliga tabletter**

Varje 5 mg munlöslig tablett innehåller 5 mg olanzapin.

*Hjälpämne med känd effekt*

Varje munlöslig tablett innehåller 47,5 mg laktos, 0,2625 mg sackaros och 2,25 mg aspartam (E951).

#### **Olanzapine Teva 10 mg munlösliga tabletter**

Varje 10 mg munlöslig tablett innehåller 10 mg olanzapin.

*Hjälpämne med känd effekt*

Varje munlöslig tablett innehåller 95,0 mg laktos, 0,525 mg sackaros och 4,5 mg aspartam (E951).

#### **Olanzapine Teva 15 mg munlösliga tabletter**

Varje 15 mg munlöslig tablett innehåller 15 mg olanzapin.

*Hjälpämne med känd effekt*

Varje munlöslig tablett innehåller 142,5 mg laktos, 0,7875 mg sackaros och 6,75 mg aspartam (E951).

#### **Olanzapine Teva 20 mg munlösliga tabletter**

Varje 20 mg munlöslig tablett innehåller 20 mg olanzapin.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje munlöslig tablett innehåller 190,0 mg laktos, 1,05 mg sackaros och 9,0 mg aspartam (E951).

### Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Aspartam (E951)

Magnesiumstearat

Kros повідon (typ B)

Laktosmonohydrat

Hydroxipropylcellulosa

Citronarom [smakämne:maltodextrin, sackaros, gummi arabicum (E414), glyceryltriacetat (E1518) och alfa-tokoferol (E307)]

### Blandbarhet

Ej relevant.

### Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för olanzapin är framtagen av företaget Lilly för Olansek, Olanzapin Lilly, ZYPADHERA, Zyprexa®, Zyprexa® Velotab*

Miljörisk: Användning av olanzapin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Olanzapin bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Olanzapin har låg potential att bioackumuleras.

### Detaljerad miljöinformation

#### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

$$PEC (\mu\text{g/l}) = (A \times 1000000000 \times (100 - R)) \div (365 \times P \times V \times D \times 100)$$

$$= 0,0000015 \times A \times (100 - 0)$$

$$= 0,0000015 \times 102,59 \times 100$$

$$= 0,015 \mu\text{g/l}$$

Where:

A = 102,59 kg (total amount of olanzapine (free base) sold in Sweden in 2016, data from QuintilesIMS). This number is not adjusted for metabolism

API form	kg/2016	kg olanzapin/2016
olanzapin	98,02565	98,03
olanzapinembonatmonohydrat	10,4990055	4,56*
Total Olanzapin		102,59

\*calculated by multiplying by the molecular weight ratio of olanzapine free base:olanzapine pamoate monohydrate salt (312,4:718,83)

R = Assumed 0% removal rate in a sewage treatment plant

P = 9000000 population of Sweden

V = 200 L of wastewater per capita per day (default from ECHA, 2017)

D = 10 dilution of wastewater by surface water flow (default from ECHA, 2017)

#### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

## Ecotoxicological Studies

Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (FDA 4.01) (Study J00394)

EC50 96 hr\* (growth rate) > 14100 µg/l (highest concentration tested)

NOEC 14 d\* (biomass) = 900 µg/l (based on mean concentration)

\*although the study was conducted for 14 days, the growth rate was evaluated after 96 hours during the exponential growth phase

Crustacean (*Daphnia magna*)

Acute toxicity (FDA 4.08)

EC50 48 h (immobilization) = 8000 µg/l (Study C00295)

Chronic toxicity (OECD 211)

NOEC 21 days (survival, reproduction, growth) = 27 µg/l (Study 151A-110)

Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)

Acute toxicity (FDA 4.11)

LC50 96 h (mortality) = 1740 µg/l (Study F00595)

Fathead minnow (*Pimephales promelas*)

Chronic toxicity (OECD 210)

NOEC 5 d embryos + 28 d larvae (mortality, growth) = 11 µg/l (Study 151A-111B)

### Calculation of PNEC

$PNEC = 11 \mu\text{g/l} \div 10$

$PNEC = 1,1 \mu\text{g/l}$

The PNEC was calculated from the NOEC for fathead minnows since they are the most sensitive of the species tested in long-term studies. An assessment factor of 10 was used because long-term results were available from three trophic levels: fish, daphnids and algae.

### Environmental risk classification (PEC/PNEC Ratio)

$PEC/PNEC = 0,015 \div 1,1 = 0,014$

The PEC/PNEC ratio of less than 0,1 justifies the phrase "Use of olanzapine has been considered to result in insignificant environmental risk."

## Degradation

### Biotic Degradation

*Inherent degradability:*

When <sup>14</sup>C-olanzapine was aerobically incubated with activated sewage sludge, the half-life was 7,4 days (FDA 3.11). Several polar metabolites were observed over the 28-day study and 1,45% of the applied radioactivity evolved as <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>. This study employed a concentration of sludge solids (40 mg/l) which is much lower than typical concentrations in a sewage treatment plant. (Study N00395)

*Simulation studies:*

Transformation of olanzapine was evaluated over 100 days in two static, aerobic water-sediment systems (OECD 308). <sup>14</sup>C-Olanzapine was applied to overlying water on Day 0 and by Day 14, no olanzapine was detected in water or sediment extracts and several transformation products were observed. The DT90 values for the disappearance of olanzapine from the two total water-sediment systems were both 2,6 days. In both systems, 4,2% of the applied radiolabel evolved as volatiles (mostly as <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>). From Day 14 until the end of the study, the total amount of radioactive residues in the sediment ranged from 76,7% to 95,5% of the applied radiolabel. From Day 14 until the end of the study, unextractable residues in the sediments

ranged from 54,2% to 69,5% of the applied radiolabel. The extraction procedure from sediments (two extractions with methanol with 1% (v/v) ammonium hydroxide) was validated for olanzapine and was chosen from several methods using various organic solvents. (Study 151E-104)

### **Abiotic Degradation**

#### *Hydrolysis:*

Olanzapine is hydrolytically stable. The DT50 values for olanzapine incubated at 25°C in aqueous buffers at pH 5, 7 and 9 ranged from 65 to 78 days. (Study N00195, FDA 3.09).

#### **Justification of the degradation phrase:**

Although there was evidence of biotransformation, the criteria for “inherently biodegradable” in activated sewage sludge was not met for olanzapine in study N00395. However, the half-life for olanzapine in water sediment systems was less than 32 days. Therefore, olanzapine is classified as degraded in the environment.

### **Bioaccumulation**

#### *Partitioning coefficient:*

Log Kow = 0,3; 1,7; and 2,1 at pH values of 5, 7, and 9, respectively. (Study N00295, FDA 3.02)

#### **Justification of chosen bioaccumulation phrase:**

Because the log Kow is less than 4, olanzapine has a low potential for bioaccumulation.

### **Excretion (metabolism)**

Olanzapine is extensively metabolized in humans to glucuronide conjugates of the parent and other oxidative products (Zyprexa Package Insert). Because deconjugation can occur in sewage treatment plants and oxidative products might have trace pharmacological activity, no removal by human metabolism was used to calculate the PEC.

### **PBT/vPvB ASSESSMENT**

Olanzapine does not meet the criteria for persistent and bioaccumulative (ECHA 2017). Therefore, olanzapine is not classified as PBT or vPvB.

### **References**

- ECHA, European Chemicals Agency. 2017. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.11: PBT/vPvB Assessment and Chapter R.16: Environmental Exposure Estimation.
- Zyprexa Package Insert. <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>
- Zyprexa® Tablets. Safety Data Sheet. Revision 02/09/2016. [http://ehs.lilly.com/msds/ZyprexaTablets%20\(Olanzapine\).pdf](http://ehs.lilly.com/msds/ZyprexaTablets%20(Olanzapine).pdf)
- Study 151A-110. 2007. LY170053 - Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas (*Daphnia magna*) Under Flow-Through Conditions Following OECD Guideline #211.
- Study 151A-111B. 2007. LY170053 - Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow, (*Pimephales promelas*), following OECD Guideline #210.
- Study 151E-103A. 2007. LY170053 - Activated Sludge Respiration Inhibition Test Following OECD Guideline 209.
- Study 151E-104. 2007. [14-C]LY170053 - Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline #308.
- Study C00295. 1995. The 48-Hour Acute Toxicity of Olanzapine (LY170053) to *Daphnia magna* in a Static Test System.
- Study F00595. 1995. The Acute Toxicity of Olanzapine (LY170053) to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) in a Static-Renewal Test System.

Study J00394. 1995. The 14-Day Acute Toxicity of Olanzapine (LY170053) to The Freshwater Green Alga (*Selenastrum capricornutum*) in a Static Test System.

Study N00195. 1995. A Study to Determine the Hydrolysis Rate of Olanzapine (LY170053) at 25°C at pH 5, 7, and 9.

Study N00295. 1995. A Study to Determine the Octanol/Water Partition Coefficient of Olanzapine at pH 5, 7, and 9.

Study N00395. 1995. A Study to Determine the Aerobic Biodegradation of <sup>14</sup>C-Olanzapine (LY170053) in Water Using a <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> Evolution Test Method.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

2 år.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Olanzapine Teva 5 mg munlöslig tablett:

En gul, rund, bikonvextablett med en diameter på 8 mm.

Olanzapine Teva 10 mg munlöslig tablett:

En gul, rund, bikonvex tablett med en diameter på 10 mm.

Olanzapine Teva 15 mg munlöslig tablett:

En gul, rund, bikonvex tablett med en diameter på 11 mm.

Olanzapine Teva 20 mg munlöslig tablett:

En gul, rund, bikonvex tablett med en diameter på 12 mm.

## Förpackningsinformation

*Munsönderfallande tablett 5 mg* gul, rund, bikonvex med en diameter på 8 mm

28 tablett(er) blister (fri prissättning), EF

30 tablett(er) blister, 300:55, F

*Munsönderfallande tablett 10 mg* gul, rund, bikonvex med en diameter på 10 mm

30 tablett(er) blister, 518:42, F

28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

*Munsönderfallande tablett 15 mg* gul, rund, bikonvex med en diameter på 11 mm

30 tablett(er) blister, 545:84, F

28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

*Munsönderfallande tablett 20 mg* gul, rund, bikonvex med en diameter på 12 mm

30 tablett(er) blister, 960:14, F

28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:  
Munsönderfallande tablett 5 mg