

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ZYPREXA 10 mg poeder voor oplossing voor injectie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elk flacon bevat 10 mg olanzapine. Na reconstitutie bevat elke ml van de oplossing 5 mg olanzapine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie.

Geel gelyophiliseerd poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

#### Volwassenen

ZYPREXA poeder voor oplossing voor injectie is geïndiceerd voor een snelle controle van agitatie en verstoord gedrag bij patiënten met schizofrenie of manische episode, indien orale therapie niet geschikt is. Zodra het praktisch mogelijk is dient de behandeling met ZYPREXA poeder voor oplossing voor injectie te worden stopgezet en orale behandeling met olanzapine te worden gestart.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Volwassenen

Voor intramusculair gebruik. Niet intraveneus of subcutaan toedienen. ZYPREXA poeder voor oplossing voor injectie is alleen bedoeld voor kortdurend gebruik en mag maximaal 3 opeenvolgende dagen worden gebruikt.

De maximale dagelijkse dosis olanzapine (inclusief alle formuleringen van olanzapine) is 20 mg.

De aanbevolen initiële dosering voor olanzapine injectie is 10 mg, toegediend als een enkelvoudige intramusculaire injectie. Een lagere dosis (5 mg of 7,5 mg) kan worden gegeven op basis van de individuele klinische toestand, welke ook de overweging van al toegediende geneesmiddelen, voor onderhouds- danwel acute behandeling (zie rubriek 4.4), moet omvatten. Een tweede injectie, 5-10 mg, kan worden toegediend 2 uur na de eerste injectie op basis van de individuele klinische toestand. Niet meer dan 3 injecties dienen te worden gegeven in een periode van 24 uur en de maximale dagelijkse dosis olanzapine van 20 mg (inclusief alle formuleringen) dient niet te worden overschreden.

ZYPREXA poeder voor oplossing voor injectie dient te worden gereconstitueerd volgens de aanbeveling zoals beschreven in rubriek 6.6.

Voor verdere informatie betreffende continue behandeling met oraal olanzapine (5 tot 20 mg per dag) verwijzen wij naar de Samenvatting van Productkenmerken van ZYPREXA omhulde tabletten of ZYPREXA orodispergeerbare tabletten.

## Speciale patiëntengroepen

### *Ouderen*

De aanbevolen startdosering bij oudere patiënten (> 60 jaar) is 2,5 – 5 mg. Afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt (zie rubriek 4.4.) kan 2 uur na de eerste injectie, een tweede injectie worden toegediend van 2,5 – 5 mg. In een periode van 24 uur mogen niet meer dan 3 injecties worden gegeven en de maximale dagelijkse dosis olanzapine van 20 mg (inclusief alle formuleringen) dient niet te worden overschreden.

### *Verminderde nier- en/of leverfunctie*

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

### *Rokers*

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

Wanneer meer dan 1 factor aanwezig is die kan leiden tot een trager metabolisme (vrouwelijk geslacht, ouderen, niet-rokerstatus) dient overwogen te worden de dosering te verlagen. Additionele injecties, indien aangewezen, dient bij deze patiënten met de nodige voorzichtigheid plaats te vinden.

(Zie rubrieken 4.5 en 5.2)

### *Pediatrische patiënten*

Er is geen ervaring bij kinderen. ZYPREXA poeder voor oplossing voor injectie wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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

De werkzaamheid van i.m. olanzapine is niet vastgesteld bij patiënten met agitatie en verstoord gedrag dat gerelateerd is aan condities anders dan schizofrenie of manische episoden.

### Niet-stabiele medische condities

I.m. olanzapine dient niet te worden toegediend aan patiënten met instabiele medische condities, zoals een acuut hart infarct, instabiele angina pectoris, ernstige hypotensie en/of bradycardie, sick sinus syndroom of na een hartoperatie. Indien de medische voorgeschiedenis van een patiënt met betrekking tot deze instabiele medische condities niet kan worden vastgesteld, dienen de risico's en voordelen van i.m. olanzapine te worden overwogen ten opzichte van alternatieve behandelingen.

### Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en andere geneesmiddelen

Een speciale waarschuwing is noodzakelijk voor patiënten die andere geneesmiddelen hebben gekregen welke hemodynamische eigenschappen bezitten die gelijk zijn aan die van i.m. olanzapine inclusief andere antipsychotica (oraal en/of intramusculair) en benzodiazepines (zie rubriek 4.5). Een tijdelijk verband tussen behandeling met i.m. olanzapine en hypotensie, bradycardie, respiratoire depressie en de dood is zeer zelden (< 0,01 %) gerapporteerd, in het bijzonder bij patiënten die benzodiazepines en/of andere antipsychotica hebben gekregen (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige injectie van intramusculair olanzapine en parenterale benzodiazepine wordt niet aanbevolen vanwege het mogelijk optreden van excessieve sedatie, cardiorespiratoire depressie en, in zeer zelden voorkomende gevallen, overlijden (zie rubrieken 4.5 en 6.2). Indien wordt besloten dat de patiënt parenteraal toegediende benzodiazepine behandeling nodig heeft, dient dit ten minste 1 uur na i.m. olanzapine toediening te geschieden. Indien de patiënt parenteraal toegediende benzodiazepines heeft gekregen, dient i.m. olanzapine toediening alleen te worden overwogen na zorgvuldige evaluatie van de klinische toestand en dient de patiënt nauwlettend te worden gevolgd voor excessieve sedatie en cardiorespiratoire depressie.

### Hypotensie

Het is uitermate belangrijk dat patiënten die intramusculair olanzapine krijgen toegediend nauwlettend dienen te worden geobserveerd voor hypotensie inclusief orthostatische hypotensie, brady-aritmieën en/of hypoventilatie, met name gedurende de eerste 4 uur na injectie en, indien klinisch geïndiceerd, dient nauwlettende observatie na deze periode te worden voortgezet. Bloeddruk, pols, ademhalingsnelheid en de mate van bewustzijn dienen regelmatig te worden geobserveerd en, indien vereist, dienen ondersteunende behandelingen te worden toegepast. Patiënten dienen te blijven liggen in geval ze duizelig of slaperig zijn na injectie, totdat onderzoek indiceert dat zij geen hypotensie inclusief orthostatische hypotensie, brady-aritmieën en/of hypoventilatie vertonen.

De veiligheid en werkzaamheid van i.m. olanzapine is niet onderzocht bij patiënten met alcohol- of geneesmiddelenintoxicatie (noch met voorgeschreven geneesmiddelen noch met illegale middelen) (zie rubriek 4.5).

### Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

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

In dezelfde klinische onderzoeken werden cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld CVA, beroerte, transient ischaemic attack [TIA]), waaronder gevallen met dodelijke afloop, gemeld. Er was een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten behandeld met olanzapine in vergelijking tot patiënten behandeld met placebo (respectievelijk 1,3 % versus 0,4 %). Alle met olanzapine en placebo behandelde patiënten die cerebrovasculaire bijwerkingen ervaarden, hadden reeds bestaande risicofactoren. Een leeftijd van > 75 jaar en vasculaire/gemengde dementie bleken risicofactoren te zijn voor cerebrovasculaire bijwerkingen door behandeling met olanzapine. Werkzaamheid van olanzapine werd niet bewezen in deze onderzoeken.

### Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen voor de behandeling van een door geneesmiddel geïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Uit klinische onderzoeken bleek dat een verergering van de parkinsonsymptomatologie en hallucinaties zeer vaak werden gemeld en vaker dan bij placebo (zie ook rubriek 4.8), en dat olanzapine niet effectiever was dan placebo in de behandeling van psychotische symptomen. In deze onderzoeken was vereist dat patiënten in het begin stabiel waren op de laagste effectieve dosis van antiparkinsongeneesmiddelen (dopamineagonist) en dat zij gedurende de onderzoek op dezelfde antiparkinsongeneesmiddelen en

doseringen bleven. Er werd gestart met 2,5 mg olanzapine per dag en er werd opgebouwd tot een maximum van 15 mg per dag gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

#### Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS)

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

#### Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, is soms gemeld, waaronder enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor zijn. Geadviseerd wordt om patiënten klinisch adequaat te volgen zoals beschreven wordt in de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld door het meten van bloedglucose bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna jaarlijks. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief ZYPREXA, dienen te worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte). Patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op tekenen van verslechtering van de glucosecontrole. Daarnaast dient ook regelmatig het gewicht te worden gecontroleerd, bijvoorbeeld bij baseline, 4, 8 en 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna ieder kwartaal.

#### Lipidenveranderingen

Ongewenste veranderingen in de lipiden zijn gezien bij met olanzapine behandelde patiënten in placebo gecontroleerde klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen klinisch adequaat gereguleerd te worden, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief ZYPREXA, dienen regelmatig gecontroleerd te worden op afwijkende lipiden, in overeenstemming met gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna iedere 5 jaar.

#### Anticholinergische activiteit

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

#### Hepatische functie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT) werden vaak waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden, de ALAT en/of ASAT waarden dienen periodiek te worden gecontroleerd bij patiënten met verhoogde ALAT en/of ASAT waarden; bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen; bij patiënten met reeds bestaande aandoeningen met beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die behandeld worden met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen dat hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) is vastgesteld dient de behandeling met olanzapine te worden stopgezet.

### Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een laag aantal leukocyten en/of neutrofielen, om welke reden dan ook, bij patiënten met comedicaatie waarvan bekend is dat deze neutropenie kan veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie/toxiciteit, of bij patiënten met beenmergdepressie t.g.v. een bijkomende ziekte, radiotherapie of chemotherapie en bij patiënten met hypereosinofilie of met myeloproliferatieve ziekte. Bij gelijktijdige toediening van olanzapine met valproaat is vaak neutropenie gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de comedicaatie met lithium en valproaat (zie rubriek 5.1). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over olanzapine met gelijktijdig toegediend carbamazepine, er is echter wel een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd (zie rubriek 4.5).

### Beëindiging van de behandeling

Acute symptomen zoals transpireren, slapeeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of braken zijn zelden gemeld ( $\geq 0,01\%$  en  $< 0,1\%$ ) wanneer olanzapine abrupt wordt gestaakt.

### QT-interval

In klinische onderzoeken werd een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF]  $\geq 500$  milliseconden [msec] op elk willekeurig moment na baseline bij patiënten met een baseline QTcF  $< 500$  msec) soms (0,1 tot 1 %) gemeld bij patiënten behandeld met olanzapine en er was geen significant verschil in cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met met placebo behandelde patiënten. In de klinische onderzoeken met ZYPREXA poeder voor oplossing voor injectie, was olanzapine niet geassocieerd met een persistente toename van de absolute QT- of QTc-intervallen. Er is echter voorzichtigheid geboden wanneer olanzapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, vooral bij ouderen, patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

### Trombo-embolie

Een tijdelijk verband tussen behandeling met olanzapine en veneuze trombo-embolie is soms ( $\geq 0,1\%$  en  $< 1\%$ ) gemeld. Er is geen causaal verband vastgesteld tussen het optreden van veneuze trombo-embolie en behandeling met olanzapine. Echter, aangezien patiënten met schizofrenie vaak verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE (bijvoorbeeld immobilisatie van patiënten) te worden geïdentificeerd en preventieve maatregelen dienen te worden genomen.

### Algemene werking op het zenuwstelsel

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

### Convulsies

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

### Tardieve dyskinesie

In vergelijkende onderzoeken van één jaar of minder, werd olanzapine geassocieerd met een statistisch significant lagere incidentie van behandelingsgerelateerde dyskinesie. Het risico van tardieve dyskinesie neemt echter toe bij langdurige therapie; als er daarom klachten of symptomen van tardieve dyskinesie optreden bij een patiënt die olanzapine gebruikt, dient een verlaging van de

dosering of staking overwogen te worden. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs verschijnen na het staken van de behandeling.

#### Orthostatische hypotensie

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

#### Plotselinge hartdood

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

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

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

I.M. olanzapine is niet onderzocht bij patiënten met alcohol of geneesmiddelen intoxicatie (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die alcohol gebruiken of geneesmiddelen gebruiken welke hypotensie, bradycardie, respiratoire depressie of depressie van het centraal zenuwstelsel kunnen induceren (zie rubriek 4.4).

#### Mogelijke interacties na intramusculaire injectie

In een onderzoek waarbij 5 mg olanzapine als enkelvoudige intramusculaire dosis 1 uur voor intramusculair lorazepam 2 mg (gemetaboliseerd via glucuronidatie) werd toegediend, was de farmacokinetiek van beide geneesmiddelen onveranderd. Echter gelijktijdige toediening verhoogde de slaperigheid zoals die bij elk afzonderlijk wordt waargenomen. Gelijktijdige injectie van olanzapine en parenteraal toegediende benzodiazepines wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 6.2).

#### Mogelijke interacties met invloed op olanzapine

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

#### Inductie van CYP1A2

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

#### Remming van CYP1A2

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

#### Verminderde biologische beschikbaarheid

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

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

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

Olanzapine kan een antagonistisch effect hebben op directe en indirecte dopamineagonisten (zie rubriek 6.2).

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

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

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

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

#### QTc-interval

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

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

#### Zwangerschap

Er zijn geen adequate, goedgecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen beschikbaar. Patiënten dienen te worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij zwanger raken of zwanger willen worden tijdens de behandeling met olanzapine. Desondanks, omdat de humane ervaring beperkt is, dient olanzapine slechts gebruikt te worden tijdens de zwangerschap wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Pasgeboren kinderen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder olanzapine), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid bekend (zie rubriek 5.3 voor preklinische informatie).

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Een vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) voorkomende bijwerking die in verband staat met het gebruik van intramusculair olanzapine in klinische onderzoeken was slaperigheid.

In postmarketing meldingen is een tijdelijk verband tussen behandeling met I.M. olanzapine en gevallen van respiratoire depressie, hypotensie of bradycardie en de dood zeer zelden gerapporteerd, in het bijzonder bij patiënten die tegelijkertijd benzodiazepines en/of andere antipsychotica kregen of die werden behandeld met een hogere dan de aanbevolen dagelijkse dosis olanzapine (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

De volgende tabel met bijwerkingen is gebaseerd op ongewenste effecten en laboratoriumonderzoek uit de klinische onderzoeken met ZYPREXA poeder voor oplossing voor injectie en is niet zo zeer gebaseerd op orale therapie:

<b>Hartaandoeningen</b> <i>Vaak</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ): Bradycardie met of zonder hypotensie of syncope, tachycardie. <i>Soms</i> ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ): Sinus pauze
<b>Bloedvataandoeningen</b> <i>Vaak</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ): Orthostatische hypotensie, hypotensie.
<b>Ademhalingsstelselaandoeningen</b> <i>Soms</i> ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100\%$ ): Hypoventilatie.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> <i>Vaak</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ): Irritatie op de injectieplaats.

De onderstaande ongewenste effecten zijn waargenomen na orale toediening en na intramusculaire toediening met verlengde werking van olanzapine, maar kunnen ook optreden na toediening van ZYPREXA Poeder voor Oplossing voor Injectie.

##### Volwassenen

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

##### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft een overzicht met bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die zijn gemeld via spontane meldingen en tijdens de klinische onderzoeken. Binnen elke frequentie groep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).



Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>				
	Eosinofilie Leukopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Trombocytopenie <sup>11</sup>	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				
		Overgevoeligheid <sup>11</sup>		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>				
Gewichtstoename <sup>1</sup>	Verhoogde cholesterolspiegels <sup>2,3</sup> Verhoogde glucosespiegels <sup>4</sup> Verhoogde triglyceridespiegels <sup>2,5</sup> Glucosurie Toegenomen eetlust	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4) <sup>11</sup>	Onderkoeling <sup>12</sup>	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>				
Somnolentie	Duizeligheid Acathisie <sup>6</sup> Parkinsonisme <sup>6</sup> Dyskinesie <sup>6</sup>	Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen, een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld is <sup>11</sup> Dystonie (inclusief oogdraaiingen) <sup>11</sup> Tardieve dyskinesie <sup>11</sup> Amnesie <sup>9</sup> Dysartrie Stotteren <sup>11,13</sup> Restless legs syndroom <sup>11</sup>	Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS) (zie rubriek 4.4.) <sup>12</sup> Ontwenningverschijnselen <sup>7,12</sup>	
<b>Hartaandoeningen</b>				
		Bradycardie QT <sub>c</sub> -verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fibrillatie plotselinge dood (zie rubriek 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Bloedvataandoeningen</b>				
Orthostatische hypotensie <sup>10</sup>		Trombo-embolie (inclusief longembolie en diepe veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
<b>Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief constipatie en droge mond	Opgezwollen buik <sup>9</sup> Hypersalivatie <sup>11</sup>	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie 4.4)		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) <sup>11</sup>	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				
	Huiduitslag	Fotosensitieve reactie Alopecia		Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>				
	Artralgie <sup>9</sup>		Rabdomyolyse <sup>11</sup>	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				
		Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing <sup>11</sup>		
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>				
				Neonataal geneesmiddel-onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>				
	Erectiestoornis bij mannen Verminderd libido bij mannen en vrouwen	Amenorroe Vergroting van de borsten Galactorroe bij vrouwen Gynecomastie/vergroting van de borsten bij mannen	Priapisme <sup>12</sup>	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				
	Asthenie Moeheid Oedeem Koorts <sup>10</sup>			

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Onderzoeken</b>				
Verhoogde plasmaprolactinespiegels <sup>8</sup>	Verhoogde alkalische fosfatase <sup>10</sup> Hoge creatinefosfokinase <sup>11</sup> Hoge gammaglutamyltransferase <sup>10</sup> Hoog urinezuur <sup>10</sup>	Verhoogde totale bilirubine		

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>9</sup> Bijwerking geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapine database.

<sup>10</sup> Beoordeeld via gemeten waarden in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapine database.

<sup>11</sup>Bijwerking geïdentificeerd uit spontane post-marketing meldingen waarbij de frequentie is vastgesteld met gebruik van de geïntegreerde olanzapine database.

<sup>12</sup>Bijwerking geïdentificeerd uit spontane post-marketing meldingen met een frequentie geschat op de bovenste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval, gebruikmakend van de geïntegreerde olanzapine database.

<sup>13</sup>Opgesomde en waargenomen bijwerkingen na toediening van oraal en LAIM olanzapine, die ook kunnen voorkomen na toediening van RAIM olanzapine.

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

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

#### Aanvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties

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

Zeer vaak (> 10 %) voorkomende bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van olanzapine in deze patiëntengroep waren abnormaal looppatroon en vallen. Pneumonie, verhoogde lichaamstemperatuur, lethargie, erytheem, visuele hallucinaties en urine-incontinentie werden vaak (1 – 10 %) waargenomen.

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

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

#### Klachten en symptomen

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

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn delirium, convulsie, coma, mogelijk maligne neurolepticasyndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale

aritmieën (< 2 % van de gevallen van overdosering) en hart- en ademstilstand. Dodelijke aflopen zijn gemeld bij acute overdoses vanaf 450 mg maar overleving is ook gemeld na acute overdosis van ongeveer 2 g olanzapine oraal.

### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor olanzapine.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Farmacodynamische effecten

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

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten ( $K_i$ ; < 100 nM) voor serotonine 5HT<sub>2A/2C</sub>-, 5HT<sub>3</sub>- en 5HT<sub>6</sub>-receptoren, dopamine D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>- en D<sub>5</sub>-receptoren, cholinerge muscarinereceptoren (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>),  $\alpha_1$ -adrenerge receptoren en histamine H<sub>1</sub>-receptoren. Diergedragsonderzoeken met olanzapine duiden op 5HT-, dopamine-, en cholinerg antagonisme, consistent met het receptorbindingsprofiel. Olanzapine vertoonde een hogere *in-vitro*-affiniteit voor serotonine 5HT<sub>2</sub>- dan dopamine D<sub>2</sub>-receptoren en grotere 5HT<sub>2</sub>-activiteit dan D<sub>2</sub>-activiteit in *in-vivo*-modellen. Elektrofysiologische onderzoeken toonden aan dat olanzapine selectief het vuren van de mesolimbische (A10) dopaminerge neuronen reduceert, terwijl het weinig effect heeft op de striatale (A9) banen betrokken bij motorische functies. Olanzapine verlaagde een geconditioneerde vermijdingsreactie, een test die voorspellend is voor antipsychotische activiteit, bij doses lager dan die welke katalepsie veroorzaken, een effect dat wijst op motorische bijwerkingen. Anders dan bij sommige andere antipsychotica neemt bij olanzapine de respons toe in een “anxiolytische” test.

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

#### Klinische werkzaamheid

In 2 van de 2 placebo en 2 van de 3 gecontroleerde vergelijkende onderzoeken met oraal olanzapine met meer dan 2900 schizofrene patiënten die zowel positieve als negatieve symptomen vertoonden, werd olanzapine geassocieerd met statistisch significant grotere verbeteringen van zowel negatieve als positieve symptomen.

In een multinational, dubbelblind, vergelijkend onderzoek van schizofrenie, schizo-affectieve en aanverwante stoornissen, waarbij 1481 patiënten met verschillende graad van geassocieerde

depressieve symptomen (gemiddelde uitgangswaarde van 16,6 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-MADRS) betrokken waren, toonde een prospectieve secundaire analyse een statistisch significante verbetering aan ( $p = 0,001$ ) in de verandering van de gemoedsscore van uitgangswaarde tot eindwaarde, in het voordeel van orale olanzapine (- 6,0) ten opzichte van haloperidol (- 3,1).

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

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

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

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

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

In farmacokinetische onderzoeken met gezonde vrijwilligers geeft een dosis van 5 mg ZYPREXA poeder voor oplossing voor injectie een maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) die ongeveer 5 maal groter is dan die van een zelfde orale dosis olanzapine. De  $C_{max}$  wordt eerder bereikt na intramusculaire toediening vergeleken met orale toediening (15 tot 45 minuten versus 5 tot 8 uur). Net zoals bij oraal gebruik is de  $C_{max}$  en de AUC na intramusculaire toediening direct proportioneel met de toegediende dosis. Na een zelfde toegediende orale en intramusculaire dosis olanzapine zijn de geassocieerde area under the curve, halfwaardetijd, klaring en distributievolume gelijkwaardig. De metabole profielen na intramusculaire en orale toediening zijn gelijk.

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

Additionele farmacokinetische gegevens na orale toediening van olanzapine worden hieronder beschreven.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding van olanzapine bedroeg ongeveer 93% over het concentratiebereik van ongeveer 7 tot ongeveer 1000 ng/ml. Het wordt voornamelijk gebonden aan albumine en  $\alpha_1$ -zure glycoproteïne.

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

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

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

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

### Nierfunctiestoornis

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

### Leverfunctiestoornis

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

### Roken

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

In een onderzoek van Kaukasische, Japanse en Chinese personen waren er geen verschillen in de farmacokinetische parameters tussen de 3 populaties.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Acute toxiciteit (na eenmalige dosis)

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

#### Toxiciteit na herhaalde toediening

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

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

#### Voortplantingstoxiciteit

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

#### Mutageniciteit

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

#### Carcinogeniciteit

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

lactose monohydraat  
wijnsteenzuur, E334  
zoutzuur  
natriumhydroxide



## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, behalve met die geneesmiddelen die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Olanzapine voor injectie dient niet in een spuit te worden gecombineerd met diazepam voor injectie omdat neerslag optreedt wanneer deze producten worden gemengd.

Een lorazepam injectie dient niet te worden gebruikt om olanzapine voor injectie op te lossen aangezien deze combinatie leidt tot een vertraagde reconstitutietijd.

Olanzapine voor injectie dient niet te worden gecombineerd in een spuit met haloperidol voor injectie omdat van de lage pH die ontstaat is aangetoond dat deze olanzapine op termijn afbreekt.

## **6.3 Houdbaarheid**

Poeder: 3 jaar

Oplossing (na reconstitutie): 1 uur. Niet bevriezen.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Voor bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type I, 5 ml glazen flacon.

Een doosje bevat 1 of 10 flacon(s).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Reconstitueer ZYPREXA alleen met water voor injectie en gebruik de standaard aseptische technieken voor de reconstitutie van parenterale producten. Er mogen geen andere oplossingen worden gebruikt (zie rubriek 6.2).

1. Zuig 2,1 ml water voor injectie op in een steriele spuit. Injecteer dit in de flacon ZYPREXA.
2. Zwenk de flacon net zolang totdat de inhoud volledig is opgelost en een geel gekleurde oplossing wordt verkregen. De flacon bevat 11,0 mg olanzapine als een oplossing van 5 mg/ml (1 mg olanzapine blijft achter in de flacon en de spuit, resulterend in een afgifte van 10 mg olanzapine).

3. De volgende tabel geeft de injectievolumes weer voor de afgifte van verscheidene doses olanzapine:

Dosis (mg)	Injectievolume (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. De oplossing intramusculair toedienen. Niet intraveneus of subcutaan toedienen.
5. Vernietig de spuit en de niet gebruikte oplossing volgens de in de kliniek gebruikelijke procedure.
6. Gebruik de oplossing meteen binnen 1 uur na reconstitutie.

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel op deeltjes te worden geïnspecteerd.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

## **8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER**

EU/1/96/022/016 – ZYPREXA – Poeder voor oplossing voor injectie, 1 flacon

EU/1/96/022/017 – ZYPREXA – Poeder voor oplossing voor injectie, 10 flacons

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 1996

Datum van laatste hernieuwing: 12 september 2006

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

21 februari 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)