

VI.2 DELOMRÅDEN AV EN OFFENTLIG SAMMANFATTNING

VI.2.2 Information om sjukdomsförekomst

Olanzapin används för behandling av vuxna med schizofreni. Schizofreni är en psykisk sjukdom med många olika symtom, t.ex. röriga tankar och rörigt tal, hallucinationer (se eller höra sådant som inte finns), misstänksamhet och vanföreställningar. Olanzapin Orion är också effektivt vid underhållsbehandling hos patienter som har svarat på en initial behandlingskur.

Olanzapin används för behandling av måttliga till svåra maniska episoder (extremt hög sinnesstämning) hos vuxna. Det kan också användas för att förebygga återfall av dessa episoder hos vuxna med bipolär sjukdom (en psykisk sjukdom som orsakar omväxlande perioder av hög sinnesstämning och depression) som har svarat på en initial behandlingskur.

Schizofreni är en svår psykisk sjukdom som kännetecknas av djupgående tankestörningar och påverkar språket, uppfattningsförmågan och uppfattningen av sig själv. Sjukdomen omfattar ofta psykotiska upplevelser, t.ex. att höra röster eller vanföreställningar. Sjukdomen kan nedsätta funktionsförmågan genom förlust av förmågan att försörja sig eller avbrytande av studier.

Schizofreni börjar vanligen under sen ungdom eller som ung vuxen. De flesta fallen av schizofreni kan behandlas, och personer som har sjukdomen kan leva ett produktivt liv och integreras i samhället.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

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

I prekliniska studier har olanzapin uppvisat receptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) för serotonin 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerga muskarinreceptorer M₁-M₅; α 1-adrenerga; och histamin H₁-receptorer. Beteendestudier med olanzapin hos djur tydde på 5HT-, dopamin- och kolinerg antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade en större *in vitro*-affinitet för serotonin 5HT₂ än för dopamin D₂-receptorer och större 5 HT₂- än D₂-aktivitet i *in vivo*-modeller. Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade aktiviteten av mesolimbiska (A10) dopaminerga neuroner men hade liten effekt på de striatala (A9) elimineringsvägarna som påverkar de motoriska funktionerna. Olanzapin minskar villkorliga undvikelsereaktioner, ett mått på antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi (motorisk biverkning). Till skillnad från andra antipsykotiska läkemedel ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

En PET-studie (Positron Emission Tomography) med orala engångsdoser (10 mg) hos friska frivilliga visade att olanzapin binds mer till 5 HT_{2A} än dopamin D₂-receptorn. I en bilddiagnostisk studie (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) på schizofrena patienter konstaterades dessutom att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till striatal D₂ än vissa andra patienter som svarade på andra antipsykotiska läkemedel och risperidon, en effekt jämförbar med klozapins.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Innehavaren av försäljningstillståndet känner inte till några okända faktorer för nyttan av behandlingen.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Viktiga kända risker		
Överkänslighet	Överkänslighet mot olanzapin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresumén. <i>Immunsystemet</i> Mindre vanliga: Överkänslighet	Olanzapin måste omedelbart sättas ut och lämplig medicinsk behandling inledas
Patienter med känd risk för trångvinkelglaukom.	Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresumén. Patienter med känd risk för trångvinkelglaukom.	Läkaruppföljning och -behandling
Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar	<u>Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar</u> Olanzapin är inte godkänt för behandling av demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar och rekommenderas inte för denna patientgrupp på grund av ökad mortalitet och risk för cerebrovasculära biverkningar. Mortalitetsincidensen fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobebehandlade (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 dygnsdos 4,4 mg) eller behandlingens längd. Predisponerande riskfaktorer för ökad mortalitet i denna patientgrupp innefattar ålder > 65 år, dysfagi, behandling med lugnande medel, malnutrition och dehydrering, pulmonella tillstånd (t.ex. pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobebehandlade oberoende av dessa riskfaktorer. I dessa kliniska studier rapporterades cerebrovasculära biverkningar (t.ex. stroke, transitorisk ischemisk attack), vilka även inklusive dödsfall. De	Läkaruppföljning och -behandling

	<p>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. Behandlings- effekten av olanzapin fastställdes inte i dessa studier.</p>	
<p>Patienter med Parkinsons sjukdom</p>	<p><u><i>Parkinsons sjukdom</i></u> 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, 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 Parkinsonläkemedel (dopaminagonist) 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.</p> <p><u><i>Generell CNS-aktivitet</i></u> Försiktighet bör iaktas hos patienter som konsumerar alkohol eller får läkemedel som kan orsaka CNS- depression.</p> <p>Samtidig användning av olanzapin med Parkinsonläkemedel hos patienter med Parkinsons sjukdom och demens rekommenderas inte.</p> <p><u><i>Vuxna</i></u> De oftast rapporterade biverkningarna (sågs hos ≥ 1 % av patienterna) i samband med användning av olanzapin i kliniska studier var somnolens,</p>	<p>Läkaruppföljning och -behandling</p>

	<p>viktuppgång, eosinofili, förhöjda nivåer av prolaktin, kolesterol, glukos och triglycerider (se avsnitt 4.4), glukosuri, ökad aptit, yrsel, akatysi, parkinsonism (se avsnitt 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotension, antikolinerga effekter, övergående asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (se avsnitt 4.4), utslag, asteni, trötthet och ödem.</p> <p><u>Summering av biverkningar i tabellform</u> I nedanstående biverkningstabell listas de biverkningar och laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och i kliniska studier. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: 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).</p>	
Malignt neuroleptika-syndrom (MNS)	<p><u>Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)</u> MNS är ett tillstånd som sammankopplas med antipsykotisk medicinering och som kan vara livshotande. Sällsynta fall beskrivna som MNS har även rapporterats i samband med olanzapin. Kliniska symtom på MNS är hyperpyrexia, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller labilt blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm). Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinas, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på MNS eller uppvisar hög feber av okänd orsak utan ytterligare kliniska manifestationer av MNS, ska all behandling med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, avbrytas.</p> <p>Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga: Sömnighet Vanliga: Yrsel, akatysi⁶, parkinsonisms⁶, dyskinesi⁶ Ingen känd frekvens: Kramper, där det i</p>	Läkaruppföljning och -behandling

	de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen, malignt neuroleptikasyndrom, dystoni (inklusive okulogyration), tardiv dyskinesi, utsättningssymtom ⁷	
Hyperglykemi och diabetes	<p><u>Hyperglykemi och diabetes</u> Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i enstaka fall med ketoacidosis eller koma, har rapporterats som en sällsynt biverkning och inkluderar några dödsfall. I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas enligt de antipsykotiska riktlinjer som används. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (t.ex. polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och hos patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus, bör glukoskontrollen uppföljas regelbundet. Vikten bör kontrolleras regelbundet, t.ex. vid behandlingsstart, efter 4, 8 och 12 veckor och därefter kvartalsvis.</p> <p>Metabolism och nutrition Mycket vanliga: Viktökning¹ Vanliga: Förhöjd kolesterolnivå^{2,3}, förhöjd glukosnivå⁴, förhöjd triglyceridnivå^{2,5}, glykosuri, ökad aptit Ingen känd frekvens: Utveckling eller försämring av diabetes, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång, hypotermi</p>	Läkaruppföljning och -behandling
Lipidförändringar	<p><u>Lipidförändringar</u> Icke-önskvärda lipidförändringar har observerats hos olanzapinbehandlade patienter i placebokontrollerade kliniska studier (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Lipidförändringarna bör behandlas på sätt som anses kliniskt lämpligt, särskilt hos patienter som lider av dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer för att utveckla störningar i lipidsättningen. Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, bör lipidkontroll göras</p>	Läkaruppföljning och -behandling

	<p>regelbundet enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter vart femte år.</p> <p>Metabolism och nutrition Mycket vanliga: Viktökning¹ Vanliga: Förhöjd kolesterolnivå^{2,3}, förhöjd glukosnivå⁴, förhöjd triglyceridnivå^{2,5}, glykosuri, ökad aptit Ingen känd frekvens: Utveckling eller försämring av diabetes, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång, hypotermi</p>	
Leverfunktion	<p><u><i>Patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion</i></u> En lägre startdos (5 mg) ska övervägas för dessa patienter. Vid måttlig leversvikt (cirros, Child-Pugh klass A eller B) ska startdosen vara 5 mg och dosökning endast ske med försiktighet.</p> <p><u><i>Leverfunktion</i></u> 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 och symtom på försämrad leverfunktion, patienter med tillstånd som förknippas med nedsatt leverfunktion och patienter som behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel. I fall när hepatit (inklusive hepatocellulär eller kolestatisk leverskada eller blandleverskada) diagnostiserats bör behandling med olanzapin avslutas.</p> <p>Lever och gallvägar Vanliga: Övergående, asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen Ingen känd frekvens: Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada)</p> <p>Blodet och lymfsystemet Vanliga: Eosinofili, leukopeni, neutropeni Mindre vanliga:</p>	Läkaruppföljning och -behandling

	Sällsynta: Trombocytopeni	
Neutropeni	<p><i>Neutropeni</i> Försiktighet ska iakttas 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 orsakad av samtidig sjukdom, strålbehandling eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofil sjukdom eller myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som vanlig biverkning då olanzapin intagits samtidigt med valproat.</p> <p>Blodet och lymfsystemet Vanliga: Eosinofili, leukopeni, neutropeni Mindre vanliga: Leukopeni, neutropeni Sällsynta: Trombocytopeni</p>	Läkaruppföljning och -behandling
QT-intervall	<p><i>QT-intervall</i> Kliniskt betydelsefull QTc-förlängning (Fridericia QT-korrigerad [QTcF] ≥ 500 millisekunder [msek] vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet hos patienter med utgångsvärde QTcF < 500 msek) har förekommit i mindre vanliga fall (0,1–1 %) i kliniska studier hos patienter som behandlats med olanzapin men inga signifikanta skillnader i relaterade hjärthändelser 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, kongestiv hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.</p> <p><i>QTc-intervall</i> Försiktighet bör iakttas om olanzapin ges samtidigt med läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet.</p> <p>Hjärtat Mindre vanliga: Bradykardi, QTc-förlängning Ingen känd frekvens: Ventrikulär</p>	Läkaruppföljning och -behandling

	takykardi/flimmer, plötsligt dödsfall	
Tromboemboli	<p><u>Tromboemboli</u> Ventromboemboli, som tidsmässigt sammanföll med olanzapinbehandling, har rapporterats som 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.</p> <p>Blodkärl Vanliga: Ortostatisk hypotension Mindre vanliga Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos)</p>	Läkaruppföljning och -behandling
CNS-påverkan	<p><u>Generell CNS-aktivitet</u> På grund av olanzapins primära CNS-effekt bör försiktighet iaktas då det kombineras med andra centralt verkande läkemedel och alkohol. Eftersom olanzapin uppvisar dopamin-antagonistiska effekter <i>in vitro</i> kan det motverka effekten av direkta och indirekta dopaminagonister.</p> <p><u>Generell CNS-aktivitet</u> Försiktighet bör iaktas hos patienter som konsumerar alkohol eller får läkemedel som kan orsaka CNS-depression. Samtidig användning av olanzapin med Parkinsonläkemedel hos patienter med Parkinsons sjukdom och demens rekommenderas inte.</p>	Läkaruppföljning och -behandling
Kramper	<p><u>Kramper</u> 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.</p>	Läkaruppföljning och -behandling

	<p>Mycket vanliga: Sömnighet</p> <p>Vanliga: Yrsel, akatysi⁶, parkinsonims⁶, dyskinesi⁶</p> <p>Ingen känd frekvens: Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen, malignt neuroleptikasyndrom, dystoni (inklusive okulogyration), tardiv dyskinesi, utsättningssymtom⁷</p>	
Tardiv dyskinesi	<p><u>Tardiv dyskinesi</u></p> <p>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 dock vid längre tids behandling. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska man därför överväga att minska dosen eller sätta ut olanzapin helt. Dessa symtom kan kortvarigt försämrats och även uppträda efter behandlingens slut.</p> <p>Centrala och perifera nervsystemet</p> <p>Mycket vanliga: Sömnighet</p> <p>Vanliga: Yrsel, akatysi⁶, parkinsonims⁶, dyskinesi⁶</p> <p>Ingen känd frekvens: Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen, malignt neuroleptikasyndrom, dystoni (inklusive okulogyration), tardiv dyskinesi, utsättningssymtom⁷</p>	Läkaruppföljning och -behandling
Postural hypotension	<p><u>Postural hypotension</u></p> <p>Postural hypotension observerades i låg frekvens hos äldre patienter i de kliniska studierna. Liksom med andra antipsykotiska läkemedel rekommenderas det att blodtrycket mäts regelbundet hos patienter över 65 år.</p> <p><u>Behandling</u></p> <p>Det finns ingen specifik antidot mot olanzapin. Framkallande av kräkning rekommenderas inte. Standardbehandling vid överdosering kan vara indicerad (t.ex. ventrikelsköljning, tillförsel av medicinskt kol). Tillförsel av aktivt kol har visats minska den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50–60 %.</p>	Läkaruppföljning och -behandling

	<p>Symtomatisk behandling och klinisk uppföljning av vitalfunktioner, inklusive behandling av hypotension och cirkulatorisk kollaps samt understödjande av andningsfunktionen, bör ske i förhållande till klinisk status. Adrenalin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonisteffekt ska inte användas eftersom beta-stimulering kan förvärra hypotension. Kardiovaskulär uppföljning är nödvändig för att upptäcka eventuella arrytmier. Noggrann medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.</p>	
Plötslig hjärtdöd	<p><u>Plötslig hjärtdöd</u> 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.</p> <p>Hjärtat: Mindre vanliga: Bradykardi, QTc-förlängning Ingen känd frekvens: Ventrikulär takykardi/flimmer, plötsligt dödsfall</p>	Läkaruppföljning och -behandling
<p>Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktos-intolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption (Olanzapin Orion-tablett)</p>	<p><u>Tecken och symtom</u> Mycket vanliga symtom vid överdosering (> 10 % incidens) är takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, olika extrapyramidala symtom och sänkt medvetandegrad alltifrån sedering till koma.</p> <p>Andra medicinskt viktiga sequela vid överdosering är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptika-syndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertension eller hypotension, hjärtarrytmier (< 2 % av överdoseringsfallen) och hjärt- och</p>	Läkaruppföljning och -behandling

	<p>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.</p> <p><u>Behandling</u> Det finns ingen specifik antidot mot olanzapin. Framkallande av kräkning rekommenderas inte. Standardbehandling vid överdosering kan vara indicerad (t.ex. ventrikelsköljning, tillförsel av medicinskt kol). Tillförsel av aktivt kol har visats minska den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50–60 %.</p> <p>Symtomatisk behandling och klinisk uppföljning av vitalfunktioner, inklusive behandling av hypotension och cirkulatorisk kollaps samt understödjande av andningsfunktionen, bör ske i förhållande till klinisk status. Adrenalin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonisteffekt ska inte användas eftersom beta-stimulering kan förvärra hypotension. Kardiovaskulär uppföljning är nödvändig för att upptäcka eventuella arrytmier. Noggrann medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.</p>	
Extrapyramidala och/eller utsättningssymtom hos nyfödda	Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens tredje trimester löper risk att få biverkningar, inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln, vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, sömnhet, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda uppföljas noggrant.	Läkaruppföljning och -behandling
Utsättningssymtom	<u>Utsättande av behandlingen</u> I mycket sällsynta fall (< 0,01 %) har akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående eller kräkningar rapporterats vid abrupt utsättande av olanzapin.	Läkaruppföljning och -behandling

	<p>Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga: Sömnighet Vanliga: Yrsel, akatysi⁶, parkinsonims⁶, dyskinesi⁶ Ingen känd frekvens: Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen, malignt neuroleptikasyndrom, dystoni (inklusive okulogyration), tardiv dyskinesi, utsättningsymtom⁷</p>	
Antikolinerga effekter	<p><u>Antikolinerg aktivitet</u> Olanzapin uppvisade antikolinerg aktivitet <i>in vitro</i> men i de kliniska studierna konstaterades endast en låg frekvens av sådana effekter. Eftersom klinisk erfarenhet är begränsad för patienter med samtidig annan sjukdom tillråds försiktighet vid förskrivning av olanzapin till patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus och liknande sjukdomar.</p> <p>Magtarmkanalen Vanliga: Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och muntorrhet Ingen känd frekvens: Pankreatit</p>	Läkaruppföljning och -behandling
Patienter med fenylketonuri (Olanzapin Orion munsönderfallande tablett)	Olanzapin Orion munsönderfallande tablett innehåller aspartam som är en fenylalaninkälla. Kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.	Läkaruppföljning och -behandling
Viktiga eventuella risker		
Förhöjd plasmaprolaktinnivå	<p>Undersökningar Mycket vanliga: Förhöjd plasmaprolaktinnivå⁸ Mindre vanliga: Hög kreatinfosfokinasnivå, förhöjd total bilirubinnivå Ingen känd frekvens: Förhöjt alkaliskt fosfatas</p> <p>⁸I kliniska studier 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 lindriga, och kvarstod på en nivå under det dubbla värdet för den övre</p>	Läkaruppföljning och -behandling

	<p>normalgränsen.</p> <p><i>Pediatrisk population</i> 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 med ungdomar med data från studier med vuxna.</p> <p>I följande tabell listas 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 ungdomar, jämfört med vuxna med jämförbar exponering. Omfattningen av viktuppgången och andelen ungdomar som hade kliniskt signifikant viktuppgång var större hos dem som fick långtidsbehandling (minst 24 veckor) jämfört med dem som fick korttidsbehandling.</p> <p>Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).</p> <p>Undersökningar <i>Mycket vanliga:</i> Minskad total bilirubin, förhöjd gamma-glutamyltransferasnivå, förhöjd plasmaprolaktinnivå¹²</p> <p>¹²Förhöjda plasmaprolaktinnivåer rapporterades hos 47,4 % av de unga patienterna.</p>	
Långtidsexponering	<p><i>Tardiv dyskinesi</i> 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 dock vid längre tids behandling. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska man därför överväga att minska dosen eller sätta ut olanzapin helt. Dessa symtom kan kortvarigt försämrats och även uppträda</p>	Läkaruppföljning och -behandling

	<p>efter behandlingens slut.</p> <p>Metabolism och nutrition Mycket vanliga: Viktuppgång¹ Vanliga: Förhöjd kolesterolnivå^{2,3}, förhöjd glukosnivå⁴, förhöjd triglyceridnivå^{2,5}, glykosuri, ökad aptit Mindre vanliga: Förhöjd kolesterolnivå^{2,3}, förhöjd glukosnivå⁴, förhöjd triglyceridnivå^{2,5}, glykosuri, ökad aptit Ingen känd frekvens: Utveckling eller försämring av diabetessjukdomen, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång, hypotermi</p> <p>¹Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med Body Mass Index (BMI) vid studiens start. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med $\geq 7\%$ jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (22,2 %), $\geq 15\%$ 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 7 %, 15 % respektive 25 % jämfört med kroppsvikten vid studiens början.</p> <p><u>Långtidsbehandling (minst 48 veckor)</u> 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.</p>	
Viktuppgång	<p>Metabolism och nutrition Mycket vanliga: Viktuppgång¹ Vanliga: Förhöjd kolesterolnivå^{2,3}, förhöjd glukosnivå⁴, förhöjd triglycerid- nivå^{2,5}, glykosuri, ökad aptit Mindre vanliga: Förhöjd kolesterolnivå^{2,3}, förhöjd glukosnivå⁴, förhöjd triglyceridnivå^{2,5}, glykosuri, ökad aptit Ingen känd frekvens: Utveckling eller försämring av diabetessjukdomen, ibland associerat med ketoacidosis eller koma,</p>	Läkaruppföljning och -behandling

	<p>inklusive några fall med dödlig utgång, hypotermi</p> <p>¹Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med kroppsmasseindex (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 %), $\geq 15\%$ 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 7 %, 15 % respektive 25 % jämfört med kroppsvikten vid studiens början.</p> <p><u>Pediatrisk population</u> 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 med ungdomar med data från studier med vuxna.</p> <p>I följande tabell listas 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 ungdomar, jämfört med vuxna med jämförbar exponering. Omfattningen av viktuppgången och andelen ungdomar som hade kliniskt signifikant viktuppgång var större hos dem som fick långtidsbehandling (minst 24 veckor) jämfört med dem som fick korttidsbehandling.</p> <p>Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).</p> <p>Metabolism och nutrition <i>Mycket vanliga:</i> Viktuppgång⁹, förhöjd triglyceridnivå¹⁰, ökad aptit</p>	
--	--	--

	<p><i>Vanliga:</i> Förhöjd kolesterolnivå¹¹</p> <p>⁹Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 22 dagar) var viktuppgång med $\geq 7\%$ jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (40,6 %), $\geq 15\%$ var vanligt (7,1 %) och $\geq 25\%$ var vanligt (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.</p> <p>¹⁰Normala 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).</p> <p>¹¹Förändringar 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.</p>	
Återstående information		
Användning hos patienter under 18 år	<p><u><i>Pediatrik population</i></u></p> <p>Olanzapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av 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.</p> <p>Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar. I studier på patienter i åldrarna 13–17 år har olika biverkningar iakttagits, inklusive viktuppgång, förändrade metaboliska parametrar och ökade prolaktinnivåer. Långtidsresultat i samband med dessa händelser har inte studerats och är därmed okända.</p> <p><u><i>Pediatrik population</i></u></p> <p>Interaktionsstudier har endast utförts med vuxna.</p>	

Användning under graviditet och amning	<p><u>Graviditet</u> Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier med gravida kvinnor. 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 om den eventuella nyttan uppväger den eventuella risken för fostret.</p> <p>Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens tredje trimester löper risk att få biverkningar, inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningsymtom efter födseln, vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, sömnhet, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda uppföljas noggrant.</p> <p><u>Amning</u> 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). Patienter ska uppmanas att inte amma ett barn om de tar olanzapin.</p>
--	--

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Inga

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplanen efter godkännande för försäljning

Inga

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Inga.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplanen

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
2.0	2.9.2013	Nya viktiga kända risker, viktiga eventuella risker och återstående information har tillagts i riskhanteringsplanen.	Nya säkerhetsfrågor har tillagts i riskhanteringsplanen enligt det nya EU-formatet.
3.0	22.9.2013	”Patienter med fenylketonuri” (Olanzapin Orion munsönderfallande	Riskhanteringsplanen har uppdaterats enligt säkerhetsinfektionen i

		tablett) har tillagts i riskhanteringsplanens säkerhetsavsnitt.	den uppdaterade produktinformationen (produktresumé och bipacksedel) som uppdateras i en variationsprocess.
--	--	---	---