

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Olanzapin Lilly 2,5 mg dragerade tabletter
Olanzapin Lilly 5 mg dragerade tabletter
Olanzapin Lilly 7,5 mg dragerade tabletter
Olanzapin Lilly 10 mg dragerade tabletter
Olanzapin Lilly 15 mg dragerade tabletter
Olanzapin Lilly 20 mg dragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Olanzapin Lilly 2,5 mg dragerade tabletter
Varje dragerad tablett innehåller 2,5 mg olanzapin.
Hjälpämne med känd effekt : Varje dragerad tablett innehåller 102 mg laktosmonohydrat.

Olanzapin Lilly 5 mg dragerade tabletter
Varje dragerad tablett innehåller 5 mg olanzapin.
Hjälpämne med känd effekt: Varje dragerad tablett innehåller 156 mg laktosmonohydrat.

Olanzapin Lilly 7,5 mg dragerade tabletter
Varje dragerad tablett innehåller 7,5 mg olanzapin.
Hjälpämne med känd effekt: Varje dragerad tablett innehåller 234 mg laktosmonohydrat.

Olanzapin Lilly 10 mg dragerade tabletter
Varje dragerad tablett innehåller 10 mg olanzapin.
Hjälpämne med känd effekt: Varje dragerad tablett innehåller 312 mg laktosmonohydrat.

Olanzapin Lilly 15 mg dragerade tabletter
Varje dragerad tablett innehåller 15 mg olanzapin.
Hjälpämne med känd effekt: Varje dragerad tablett innehåller 178 mg laktosmonohydrat.

Olanzapin Lilly 20 mg dragerade tabletter
Varje dragerad tablett innehåller 20 mg olanzapin.
Hjälpämne med känd effekt: Varje dragerad tablett innehåller 238 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dragerad tablett

Olanzapin Lilly 2,5 mg dragerade tabletter
Runda, vita, dragerade tabletter märkta med "LILLY" och en sifferkod "4112" för identifiering.

Olanzapin Lilly 5 mg dragerade tabletter
Runda, vita, dragerade tabletter märkta med "LILLY" och en sifferkod "4115" för identifiering.

Olanzapin Lilly 7,5 mg dragerade tabletter
Runda, vita, dragerade tabletter märkta med "LILLY" och en sifferkod "4116" för identifiering.

Olanzapin Lilly 10 mg dragerade tabletter

Runda, vita, dragerade tabletter märkta med "LILLY" och en sifferkod "4117" för identifiering.

Olanzapin Lilly 15 mg dragerade tabletter

Elliptiska, ljusblåa, dragerade tabletter märkta med "LILLY" och en sifferkod "4415" för identifiering.

Olanzapin Lilly 20 mg dragerade tabletter

Elliptiska, rosa, dragerade tabletter märkta med "LILLY" och en sifferkod "4420" för identifiering.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Behandling av schizofreni.

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

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 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Schizofreni: Rekommenderad startdos är 10 mg en gång om dagen.

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

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

Dosen kan därefter, vid behandling av schizofreni, manisk episod och profylax av återfall i bipolär sjukdom, anpassas individuellt inom dosområdet 5-20 mg dagligen beroende på patientens kliniska respons. Ökning till högre dos än rekommenderad startdos bör göras först efter en klinisk utvärdering och bör då ske med minst 24 timmars intervall. Olanzapin kan ges oberoende av måltider, eftersom absorptionen inte påverkas av föda. Gradvis nedtrappning av dosen bör övervägas då olanzapinbehandlingen avslutas.

Pediatrisk population

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

Äldre patienter

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 4.4).

Patienter med 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.

Kön

Startdos och dosintervall behöver normalt inte vara annorlunda för kvinnor än för män.

Rökare

Startdos och dosintervall behöver normalt inte vara annorlunda för rökare än för icke-rökare.

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.

(Se avsnitt 4.5 och 5.2.)

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Patienter med känd risk för glaukom med trång kammarvinkel.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar

Olanzapin är inte godkänt för behandling av demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar och rekommenderas inte till denna specifika patientgrupp 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 medicinerings 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 4.8), 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 hyperpyrexia, 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 4.8). I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter årligen. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande Olanzapin Lilly, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (som t.ex. polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och hos patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus, bör regelbunden glukoskontroll göras. Vikten bör kontrolleras regelbundet, t.ex. vid behandlingsstart, efter 4, 8 och 12 veckor och därefter kvartalsvis.

Lipidförändringar

Icke önskvärda lipidförändringar har observerats hos olanzapinbehandlade patienter i placebokontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Lipidförändringarna bör 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 Olanzapin Lilly, 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 Olanzapin Lilly 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 eller kolestatisk leverskada 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 4.8).

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] ≥ 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. I likhet med andra antipsykotiska läkemedel bör man 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 iakttas 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 iakttas 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. I likhet med andra antipsykotiska läkemedel 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.

Pediatrik population

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar. I studier på patienter i åldrarna 13-17 år har olika biverkningar iakttagits, inklusive viktuppgång, förändrade metaboliska

parametrar och ökade prolaktinnivåer. Långtidsutfallet för dessa effekter har inte studerats och är fortfarande okänt (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Laktos

Olanzapin Lilly-tabletter innehåller laktos. Olanzapin Lilly ska inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pediatrisk population

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 4.2).

Hämning av CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2-hämmare, har visat sig hämma metabolismen av olanzapin signifikant. C_{max} för olanzapin ökade med i genomsnitt 54 % hos kvinnliga icke-rökare och 77 % hos manliga rökare, som 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 iaktas 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 4.4).

QTc-intervall

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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 vägs mot riskerna för fostret.

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, somnolence, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant.

Amning

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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Vuxna

De oftast rapporterade biverkningarna (sågs hos ≥ 1 % av patienterna) i samband med användning av olanzapin i kliniska studier var somnolens, viktuppgång, eosinofili, förhöjda nivåer av prolaktin, kolesterol, glukos och triglycerider (se avsnitt 4.4), glukosuri, ökad aptit, yrsel, akatisi, parkinsonism, leukopeni, neutropeni (se avsnitt 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotoni, antikolinerga effekter, övergående asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (se avsnitt 4.4), 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 vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
Blodet och lymfsystemet			
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹
Immunsystemet			

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
		Överkänslighet ¹¹	
Metabolism och nutrition			
Viktuppgång ¹	Förhöjd kolesterolnivå ^{2, 3} Förhöjd glukosnivå ⁴ Förhöjd triglyceridnivå ^{2, 5} Glykosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetessjukdomen, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²
Centrala och perifera nervsystemet			
Somnolens	Yrsel Akatisi ⁶ Parkinsonism ⁶ Dyskinesi ⁶	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri	Malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4) ¹² Utsättningssymtom ^{7,12}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
		Epistaxis ⁹	
Hjärtat			
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)	Ventrikulär takykardi/flimmer, plötsligt dödsfall (se avsnitt 4.4)
Blodkärl			
Ortostatisk hypotoni ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos) (se avsnitt 4.4)	
Magtarmkanalen			
	Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och muntorrhet	Utspänd buk ⁹	Pankreatit ¹¹
Lever och gallvägar			
	Övergående, asymtomatiska förhöjningar av leveramino-transferaser (ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4)		Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) ¹¹
Hud och subkutan vävnad			
	Utslag	Fotosensitivitetsreaktioner Alopeci	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
	Artralgi ⁹		Rabdomyolys ¹¹
Njurar och urinvägar			

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
		Urininkontinens, urinretention, urinträngningar ¹¹	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			
	Erekttil dysfunktion hos män Minskad libido hos båda könen	Amenorré Bröstförstoring Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/ bröstförstoring hos män	Priapism ¹²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
	Asteni Trötthet Ödem Feber ¹⁰		
Undersökningar			
Förhöjd plasma- prolaktinnivå ⁸	Förhöjt alkaliskt fosfatas ¹⁰ Hög kreatinfosfokinas- nivå ¹¹ Hög gamma- glutamyltransferas nivå ¹⁰ Hög urinsyranivå ¹⁰	Ökad total bilirubinnivå	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod			
			Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

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

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

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

Långtidsbehandling (minst 48 veckor)

Andelen patienter 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 4.4). Gångrubbingar 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 (≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

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

¹⁴ 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).

¹⁵ 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.

¹⁶ 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 (se detaljer nedan).

751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

Andra medicinskt viktiga sequela är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptikasyndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier (<2 % av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd. Dödsfall har rapporterats vid akut överdosering 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 understödjande 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 arrytmier. Medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Dibensodiazepiner, dibensoxazepiner och dibensotiazepiner, ATC kod: N05A H03.

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}, 5HT₃, 5HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerga muskarinreceptorer M₁-M₅; α 1-adrenoreceptorer och histamin-H₁-receptorer. Beteendestudier på djur visade 5HT, dopamin och kolinerg antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade större *in vitro* affinitet för serotonin 5HT₂ än för dopamin-D₂-receptorn och större 5HT₂ *in vivo* aktivitet än D₂. 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 stereotypt 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-D₂-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 bindingsgrad

till striatal D2 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.

Barn

Erfarenheten från ungdomar (i åldrarna 13-17 år) är begränsad till korttidsdata avseende effekt 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 4.4 och 4.8) var större hos ungdomar än hos vuxna. Data saknas om bibehållen effekt och data om långtidssäkerheten är begränsade (se avsnitt 4.4 och 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Olanzapin Lilly 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.

Rökare

Hos rökande försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion förlängs halveringstiden (39,3 timmar), och clearance (18,0 l/timme) är reducerat i jämförelse med icke-rökande, friska försökspersoner (48,8 respektive 14,1 l/timme).

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

Plasmaclearance av olanzapin är lägre hos äldre jämfört med yngre personer, hos kvinnor jämfört med män och hos icke-rökare jämfört med rökare. 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.

Pediatrisk 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 sedering, 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. Sedering 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 humandosis). 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Hyprolos
Krospovidon
Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

Tablettdragring för tabletter à 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg och 10 mg:

Hypromellos
Vit färgblandning (hypromellos, titandioxid E171, makrogol, polysorbat 80)
Karnaubavax
Blå livsmedelsfärg (shellack, vattenfri etanol, isopropylalkohol, butylalkohol, propylenglykol, ammoniumhydroxid, indigokarmin E132)

Tablettdragering för tabletter à 15 mg:

Hypromellos

Ljusblå färgblandning (titandioxid E171, laktosmonohydrat, hypromellos, triacetin, indigokarmin E132)

Karnaubavax

Tablettdragering för tabletter à 20 mg:

Hypromellos

Rosa färgblandning (titandioxid E171, makrogol, laktosmonohydrat, hypromellos, syntetisk röd järnoxid)

Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2,5 mg:

2 år

5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg:

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminium med 28, 35, 56 eller 70 tabletter per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 44710

5 mg: 44711

7,5 mg: 44712

10 mg: 44713

15 mg: 44714

20 mg: 44715

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-06-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2013-12-09