

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Olanzapin Actavis 2,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Olanzapin Actavis 5 mg filmuhúðaðar töflur  
Olanzapin Actavis 7,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Olanzapin Actavis 10 mg filmuhúðaðar töflur  
Olanzapin Actavis 15 mg filmuhúðaðar töflur  
Olanzapin Actavis 20 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

#### 2.5 mg

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg olanzapín.  
Hjálparefni með þekkta verkun:  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 58,3 mg af laktósa og 0,064 mg af sojalesítíni.

#### 5 mg

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg olanzapín.  
Hjálparefni með þekkta verkun:  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 116,6 mg af laktósa og 0,128 mg af sojalesítíni.

#### 7.5 mg

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 7,5 mg olanzapín.  
Hjálparefni með þekkta verkun:  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 174,9 mg af laktósa og 0,192 mg af sojalesítíni.

#### 10 mg

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg olanzapín.  
Hjálparefni með þekkta verkun:  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 233,2 mg af laktósa og 0,256 mg af sojalesítíni.

#### 15 mg

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg olanzapín.  
Hjálparefni með þekkta verkun:  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 228,2 mg af laktósa og 0,256 mg af sojalesítíni.

#### 20 mg

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg olanzapín.  
Hjálparefni með þekkta verkun:  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 304,3 mg af laktósa og 0,3424 mg af sojalesítíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

#### 2.5 mg

Kringlótt, tvíkúpt, hvít filmuhúðuð tafla 6 mm að þvermáli, merkt með „O” á annarri hliðinni.

#### 5 mg

Kringlótt, tvíkúpt, hvít filmuhúðuð tafla 8 mm að þvermáli, merkt með „O1” á annarri hliðinni.

**7.5 mg**

Kringlótt, tvíkúpt, hvít filmuhúðuð tafla 9 mm að þvermáli, merkt með „O2” á annarri hliðinni.

**10 mg**

Kringlótt, tvíkúpt, hvít filmuhúðuð tafla 10 mm að þvermáli, merkt með „O3” á annarri hliðinni.

**15 mg**

Sporöskjulaga, tvíkúpt, ljósblá filmuhúðuð tafla 7,35 x 13,35 mm að þvermáli, merkt með „O” á annarri hliðinni.

**20 mg**

Sporöskjulaga, tvíkúpt, ljósbleik filmuhúðuð tafla 7,5 x 14,5 mm að þvermáli, merkt með „O” á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Fullorðnir

Olanzapin er ætlað til meðferðar við geðklofa.

Olanzapin viðheldur bata sjúklinga sem hafa sýnt bata í byrjun meðferðar.

Olanzapin er ætlað til meðferðar við meðal til alvarlegri geðhæð.

Hjá sjúklingum þar sem geðhæðarlota hefur svarað olanzapin meðferð, er olanzapin ætlað til að fyrirbyggja að einkennin taki sig upp á ný hjá sjúklingum með geðhvörf (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

#### Fullorðnir

##### *Geðklofi*

Mælt er með að gefa 10 mg af olanzapin á dag í byrjun meðferðar.

##### *Geðhæð*

Upphafsskammtur er 15 mg einu sinni á dag í einlyfjameðferð eða 10 mg á dag í samhliða meðferð (sjá kafla 5.1).

##### *Fyrirbyggjandi við endurkomu geðhvarfa*

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg/dag.

Fyrir sjúklinga sem hafa fengið olanzapin við geðhæð, er sami skammtur notaður áfram í fyrirbyggjandi meðferð.

Ef vart verður við geðhæð, blönduð einkenni eða þunglyndi skal halda olanzapin meðferð áfram (með skammtabreytingum ef með þarf), ásamt viðbótarmeðferð samkvæmt klínísku mati til að meðhöndla geðræn einkenni.

Á meðferðartíma við geðklofa, geðhæð og til að fyrirbyggja endurkomu geðhvarfa má breyta dagsskammtinum með hliðsjón af klínískum einkennum einstaklingsins, innan skammtabilsins 5 20 mg/dag. Mælt er með að klínísk einkenni sjúklings verði endurmetin áður en skammtastærð er aukin umfram ráðlagðan upphafsskammt og skulu klínísk einkenni endurmetin eigi sjaldnar en á 24 klst. fresti.

Gefa má olanzapin án tillits til máltíða því frásög er óháð fæðu.

Íhuga ætti að minnka skammta smám saman þegar meðferð með olanzapini er hætt.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Venjulega er ekki mælt með lægri byrjunarskammti (5 mg/dag), en kemur til álita, ef einstaklingurinn er 65 ára og eldri þegar klínísk einkenni gefa tilefni til þess (sjá kafla 4.4).

#### *Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi*

Til greina kemur að gefa þessum einstaklingum lægri byrjunarskammt (5 mg). Ef um er að ræða skerta lifrarstarfsemi (skorpulífur, Childs-Pugh Class A eða B), ætti byrjunarskammtur að vera 5 mg og einungis aukinn með varúð.

#### *Reykingafólk*

Venjulega er ekki tilefni til breytinga á upphafsskammti, né skammtabili, fyrir þá sem ekki reykja borið saman við reykingafólk. Reykingar geta aukið umbrot olanzapins. Ráðlagt er að fylgjast með sjúkdómseinkennum og íhuga má að auka olanzapinskammtinn ef það er talið nauðsynlegt (sjá kafla 4.5).

Þegar fleira en eitt atriði, sem getur valdið hægari umbrotum lyfsins er til staðar (t.d. aldraður kvenkyns einstaklingur sem reykir ekki) kemur til greina að minnka byrjunarskammt. Ef auka þarf skammta hjá slíkum sjúklingum skal það gert með varúð.

(Sjá kafla 4.5 og 5.2.)

#### *Börn*

Ekki er mælt með notkun olanzapins fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun. Í stuttum rannsóknum hefur verið tilkynnt um meiri þyngdaraukningu og meiri breytingar á lípíð- og prólaktínigildum hjá unglingum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu, jarðhnetum eða soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þekkt áhætta fyrir þrönghornsgláku.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Nokkrir dagar eða vikur geta liðið uns merki sjást um bata af geðrofsmeðferð. Fylgjast skal náið með sjúklingum á þessu tímabili.

#### Geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferliröskun

Ekki er mælt með notkun olanzapins hjá sjúklingum með geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferliröskunum vegna aukinnar dánartíðni og hættu á heilablóðföllum. Í klínískum samanburðarrannsóknum við lyfleysu (sem stóðu yfir í 6-12 vikur) hjá öldruðum sjúklingum (meðalaldur 78 ár) með geðrof sem tengdust vitglöpum og/eða atferliraskanir, var tvöföld aukning á dánartíðni hjá sjúklingum sem fengu olanzapin samanborið við lyfleysu (3,5% samanborið við 1,5%). Hærri dánartíðni tengdist ekki skammtastærð olanzapins (meðal dagsskammtur 4,4 mg) eða meðferðarlengd. Áhættuþættir hjá þessum sjúklingahópi sem geta aukið dánarlíkur þegar þeir eru meðhöndlaðir með olanzapini eru aldur >65 ár, kyngingarörðugleikar, slæving, vannæring og vökvatap, lungnasjúkdómar (t.d., lungnabólga, með eða án ásvelgingar (aspiration)) eða samhliða notkun benzodíazepína. Hins vegar var dánartíðnin hærri hjá sjúklingunum sem fengu meðhöndlun með olanzapini en lyfleysu óháð þessum áhættuþáttum.

Í sömu klínísku rannsóknum, var lýst meintilvikum í heilaeðum (t.d. heilablóðfalli, tímabundinni blóðþurrð í heila), þar með töldum dauðsföllum. Í samanburðarrannsóknum við lyfleysu, var þrefalt hærri tíðni meintilvika í heilaeðum hjá sjúklingum sem fengu olanzapin samanborið við lyfleysu

(1,3% samanborið við 0,4%). Allir sjúklingarnir sem fengu meðferð með olanzapini og lyfleysu sem fengu meintilvik í heilaeðum höfðu sögu um áhættuþætti. Sýnt var fram á að aldur >75 ár og vitglöp tengd æðasjúkdómum eða af blönduð orsökum auka hættu á meintilvikum í heilaeðum í tengslum við olanzapin meðferð. Virkni olanzapins var ekki staðfest í þessum rannsóknum.

### Parkinsons-sjúkdómur

Ekki er mælt með notkun olanzapins til meðferðar á geðrofi sem rekja má til dópamínvirkra lyfja hjá sjúklingum með Parkinsons-sjúkdóm. Tilkynningar um versnun parkinsonseinkenna og ofskynjanir voru mjög algengar í klínískum rannsóknum og tíðari en meðal þeirra sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8) og olanzapin sýndi ekki meiri virkni en lyfleysa á geðrofseinkennum.

Skilyrði fyrir þátttöku í þessum rannsóknum var að ástand sjúklinga væri stöðugt þegar þeir voru meðhöndlaðir með lægsta virka skammti af parkinsonslyfjum (dópamínvirk lyf) og að meðferð og skammtar parkinsonslyfja væri óbreytt á rannsóknartíma. Meðferð með olanzapini var hafin með 2,5 mg/dag og lækningin gat aukið skammtinn að hámarki í 15 mg/dag með hliðsjón af mati hans á klínískum einkennum sjúklings.

### Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptískt Malignant Syndrom (NMS))

NMS er alvarlegt lífshættulegt ástand tengt meðferð með sefandi lyfjum. Mjög fá tilfelli, lýst sem NMS, hafa líka verið tengd olanzapini. Klínísk einkenni NMS eru ofurhiti, vöðvastífni, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur púls eða óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun, og hjartsláttartruflanir).

Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókínasi, mýóglóbúlín í þvagi (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun. Ef sjúklingur fær merki og einkenni um NMS, eða hefur hækkaðan líkamshita án þekktrar skýringar og án annarra klínískra einkenna um NMS skal hætta notkun allra sefandi lyfja, þar með talið olanzapins.

### Hár blóðsykur og sykursýki

Blóðsykurshækkun og/eða þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða dáí, hefur í sjaldgæfum tilvikum verið lýst, þar á meðal nokkrum dauðsföllum (sjá kafla 4.8).

Þyngdaraukningu hafði þá stundum verið lýst áður, sem gæti aukið áhættuna. Mælt er með viðeigandi klínísku eftirliti í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á geðrofi, t.d. mælingum á glúkósa í blóði í upphafi, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini er hafin og árlega eftir það. Fylgjast skal með sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið olanzapini, með tilliti til merkja og einkenna hækkaðs blóðsykurs (eins og þorsta, ofsamigu, ofáts og slappleika) og fylgjast á reglulega með sjúklingum með sykursýki eða með áhættuþætti fyrir sykursýki með tilliti til versunar á stjórnun blóðsykurs. Vigta ber sjúklinga reglulega, t.d. í upphafi, 4, 8 og 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini er hafin og ársfjórðungslega eftir það.

### Lípíðbreytingar

Vart hefur orðið við óæskilegar breytingar á lípíðum hjá sjúklingum sem fá olanzapin meðhöndlun í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (sjá kafla 4.8). Lípíðabreytingar skal meðhöndla eins og við á, sérstaklega hjá sjúklingum með óeðlilegar blóðfitur og hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir blóðfitubreytingar. Reglulegt eftirlit skal haft með blóðfitum í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á geðrofi hjá sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið olanzapini, t.d. í upphafi, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini er hafin og síðan á 5 ára fresti.

### Andkólnvirkni

Þrátt fyrir að olanzapin hafi sýnt andkólnvirk áhrif *in vitro*, hafa klínískar rannsóknir sýnt lágt nýgengi slíkra einkenna. Þar sem klínísk reynsla olanzapins hjá sjúklingum sem hafa jafnframt aðra sjúkdóma er takmörkuð skal gæta varúðar við gjöf lyfsins hjá sjúklingum með stækkun á blöðruhálskirtli eða þarmalömun og önnur svipuð einkenni.

### Lifrarstarfsemi

Tímabundin og einkennalaus hækkun á lifraramínótransferösum ALT og AST hefur oft verið lýst, sérstaklega í upphafi meðferðar. Gæta skal varúðar og skipuleggja skal eftirfylgni hjá sjúklingum með hækkað ALT og/eða AST, hjá sjúklingum sem hafa merki og einkenni um skerta lifrarstarfsemi, hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem tengjast skertri lifrarstarfsemi og hjá sjúklingum sem fá

einnig meðferð með lyfjum sem geta haft eituráhrif á lifur. Ef lifrabólga greinist (þ.m.t. lifrarfrumu, gallteppu- eða blandaður lifrarskaði) skal meðferð með olanzapini hætt.

### Daufkyrningafæð

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa fækkun á hvítfrumum og/eða daufkyrningum hver sem orsök er, hjá sjúklingum sem fá lyf sem eru þekkt fyrir að valda daufkyrningafæð, hjá sjúklingum sem hafa sögu um beinmergsbælingu/eitrun vegna lyfjanotkunar, hjá sjúklingum með beinmergsbælingu vegna annars sjúkdóms, geislameðferðar eða krabbameinslyfjameðferðar, og hjá sjúklingum sem hafa eósínfíklafjöld eða mergfrumnafjölgunarsjúkdóma. Tilkynningar um daufkyrningafæð hafa verið algengar þegar olanzapin og valpróat eru gefin samhliða (sjá kafla 4.8).

### Meðferð hætt

Bráðaeinkennum svo sem aukinni svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kvíða, ógleði eða uppköstum hefur mjög sjaldan verið lýst ( $\geq 0,01\%$  og  $< 0,01\%$ ) þegar notkun olanzapins er hætt skyndilega.

### QT-bil

Klínískt marktæk lenging á QTc-bili (Fridericia QT leiðrétt [QTcF]  $\geq 500$  millisekúndur [msek.] á hvaða tímapunkti sem var eftir upphafspunkt hjá sjúklingum með upphafsgildi QTcF  $< 500$  msek.) var sjaldgæf (0,1% til 1%) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu olanzapin og enginn marktækur munur var á tengdum einkennum frá hjarta samanborið við lyfleysu.

Hinsvegar skal fara varlega þegar olanzapin er gefið samtímis öðrum lyfjum sem vitað er að geta lengt QTc-bilið, sérstaklega hjá öldruðum, hjá sjúklingum með meðfætt lengt QT-heilkenni, hjartabilun, ofstækkun hjarta, kalíumskort í blóði eða magnesíumskort í blóði.

### Segarek

Sjaldgæfar ( $\geq 0,1\%$  og  $< 1\%$ ) tilkynningar hafa borist um segarek í bláæðum á meðferðartíma með olanzapini. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakatengsl milli segareks í bláæðum og meðferðar með olanzapini. Hins vegar er þekkt að sjúklingar með geðklofa hafa oft áunna áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum. Því er mikilvægt að greina alla mögulega áhættuþætti fyrir segareki, t.d. að sjúklingar séu rúmliggjandi, og gera fyrirbyggjandi ráðstafanir.

### Almenn áhrif á miðtaugakerfi

Vegna megináhrifa olanzapins á miðtaugakerfið, skal gæta varúðar við samtímis notkun annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið og áfengis. Þar sem olanzapin sýnir anddópamínvirkni *in vitro*, getur það minnkað áhrif efna sem hafa beina eða óbeina dópamínvirkni.

### Krampar

Olanzapin skal notað með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um krampa eða hafa sjúkdóma sem geta lækkað krampaþröskuldinn. Sjaldan hefur verið greint frá krömpum hjá sjúklingum sem fá meðferð með olanzapini. Í flestum tilvikum er jafnframt um að ræða sögu um krampa eða áhættuþætti sem auka líkur á krömpum.

### Síðkomnar hreyfitruflanir (tardive dyskinesia)

Í samanburðarrannsóknum sem stóðu í allt að eitt ár voru hreyfitruflanir af völdum lyfja tölfræðilega marktækt sjaldnar tengdar olanzapini. Hins vegar aukast líkur á síðkomnum hreyfitruflunum við langtíma notkun og ef hreyfitruflanir koma fram hjá sjúklingi sem fær olanzapin, skal meta hvort lækka skuli lyfjaskammtinn eða hætta notkun lyfsins.

Slík einkenni geta versnað tímabundið eða jafnvel komið fram eftir að notkun lyfsins hefur verið hætt.

### Réttstöðublóðþrýstingslækkun

Réttstöðu blóðþrýstingslækkun kom stundum fyrir hjá eldra fólki í klínískum rannsóknum á olanzapini. Mælt er með því að mæla reglulega blóðþrýsting hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

### Skyndilegur hjartadauði

Í tilkynningum eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik skyndilegs hjartadauða hjá sjúklingum á olanzapíni. Í afturvirkri áhorfsrannsókn á rannsóknarþýði, var hættan á hugsanlegum skyndilegum hjartadauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með olanzapíni u.þ.b. tvöfalt hærri en hættan hjá sjúklingum sem ekki nota geðrofslyf. Í rannsókninni var hættan af notkun olanzapíns sambærileg við hættuna af völdum óhefðbundinna geðrofslyfja sem tekin voru með í safngreiningunni.

### Börn

Olanzapín er ekki ætlað til notkunar hjá börnum eða unglíngum. Rannsóknir á sjúklingum á aldrinum 13-17 ára hafa sýnt ýmsar aukaverkanir, þar með talið þyngdaraukning, breytingar á efnaskiptum og hækkun prólaktín-gilda (sjá kafla 4.8 og 5.1).

### Hjálparefni

#### *Laktósi*

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### *Sojalesitín (E322)*

Sjá kafla 4.3.

Athugið! Töfluglasið inniheldur þurrkefni. Það má ekki gleypa.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

### Hugsanlegar milliverkanir við olanzapín

Þar sem olanzapín er umbrotið um CYP1A2, geta efni sem örva eða letja þetta ísóenzým haft áhrif á lyfjahvörf olanzapíns.

### Örvun CYP1A2

Umbrot olanzapíns geta örvast af reykingum og karbamazepíni, sem getur leitt til lægri þéttni olanzapíns. Einungis hefur orðið vart við væga eða meðal aukningu á úthreinsun olanzapíns. Líklega eru klínísk áhrif takmörkuð, en klínískt eftirlit er ráðlegt og gefa má hærri skammta ef með þarf (sjá kafla 4.2).

### Hömlun CYP1A2

Fluvoxamín er sértækur CYP1A2 hemill, sem hefur sýnt marktæk hemjandi áhrif á umbrot olanzapíns. Meðalhækkun  $C_{max}$  olanzapíns eftir gjöf fluvoxamíns var 54% hjá konum sem reyktu ekki og 77% hjá körlum sem reyktu. Meðalhækkun olanzapín AUC var 52% annars vegar og 108% hins vegar hjá sömu hópum. Íhuga skal lægri byrjunarskammt olanzapíns hjá sjúklingum sem fá fluvoxamín eða aðra CYP1A2 hemla, svo sem ciprofloxacín. Íhuga skal lækkun skammta olanzapíns ef lyfjameðferð er hafin með CYP1A2 hemli.

### Minnkað aðgengi

Lyfjakol draga úr aðgengi olanzapíns eftir inntöku um 50 til 60% og skulu gefin að minnsta kosti 2 klst. fyrir eða eftir inntöku olanzapíns.

EKKI hafa fundist merki um að flúóxetín (CYP2D6 hemill), einstakir skammtar af sýrubindandi lyfjum (ál-, magnesíumsambönd) eða cimetidíni hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf olanzapíns.

### Hugsanleg áhrif olanzapíns á önnur lyf

Olanzapín getur dregið úr áhrifum lyfja sem hafa bein eða óbein dópamínörvandi áhrif.

Olanzapín hemur ekki aðal CYP450 ísóenzým *in vitro* (t.d. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Því er ekki búist við milliverkunum, sem hefur verið staðfest í *in vivo* rannsóknum þar sem ekki hefur fundist hömlun á umbrotum eftirtalinna lyfja: þríhringlaga þunglyndislyf (svarar að mestu leyti til CYP2D6 kerfisins), warfarín (CYP2C9), teófýllín (CYP1A2) eða díazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapín olli engum milliverkunum þegar það var gefið samhliða lítíum eða biperídeni.

Mælingar á plasmabéttni valpróats benda ekki til að breyta þurfi skammtastærðum valpróats, eftir að samhliða gjöf olanzapins er hafin.

#### Almenn áhrif á miðtaugakerfi

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem neyta áfengis eða lyfja sem geta haft bælandi áhrif á miðtaugakerfið.

Ekki er mælt með samhliða notkun olanzapins og parkinsonslyfja hjá sjúklingum með Parkinsons-sjúkdóm og vitglöp (sjá kafla 4.4).

#### QTc bil

Gæta skal varúðar ef olanzapin er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að auka QTc bil (sjá kafla 4.4).

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Ekki eru fyrirliggjandi nægar vel skipulagðar rannsóknir á lyfinu hjá þunguðum konum.

Sjúklingum er ráðlagt að láta lækni sinn vita ef þær verða þungaðar eða ráðgera barneignir meðan þær taka lyfið. Þar sem þekking um áhrif lyfsins á fóstur er takmörkuð skal olanzapin einungis notað hjá þunguðum konum ef ávinningur af meðferðinni er talinn réttlæta áhættuna fyrir fóstrið.

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðrofslyfjum (þ.m.t. olanzapini) síðustu þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu, slekju, skjálfta, svefndrunga, andnaud eða erfiðleikum við að nærast. Því skal fylgjast vandlega með nýburum.

#### Brjóstgjöf

Olanzapin var skilið út í brjóstamjólki í rannsókn á brjóstgjöf hjá heilbrigðum konum.

Við jafnstöðupéttni var áætlað að barnið væri að meðaltali útsett (mg/kg) fyrir 1,8% af olanzapin skammti móður. Konum skal ráðlagt að hafa ekki barn á brjósti meðan á töku lyfsins stendur.

#### Frjósemi

Áhrif á frjósemi eru óþekkt (sjá kafla 5.3 um forklínískar upplýsingar).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Þar sem olanzapin getur valdið syfju og svima er sjúklingum ráðlagt að gæta varúðar við stjórnun véla, þar með talið akstur bifreiðar.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

##### *Fullorðnir*

Algengustu aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar (hafa sést í  $\geq 1\%$  sjúklinga) og tengjast notkun olanzapins í klínískum rannsóknum eru svefnhöfði, þyngdaraukning, eósíníklafjöld, hækkuð gildi prólaktíns, kólesteróls, sykurs og þríglýseríða (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvíldaróþol, parkinsonseinkenni, hvítfrumnaþæð, daukfyurningafæð (sjá kafla 4.4), hreyfitruflun, réttstöðu blóðþrýstingslækkun, andkólínvirkni, tímabundin einkennalaus hækkun á lifraramínótransferösom (sjá kafla 4.4), útbrot, þröttleysi, þreyta, hiti, liðverkur, hækkaður alkalískur fosfatasi, hár gammaglútamýltransferasi, há þvagsýra, hár kreatínfosfókínasi og bjúgur.

##### *Tafla yfir aukaverkanir*

Eftirfarandi tafla með aukaverkunum og rannsóknaniðurstöðum byggist á aukaverkanatilkynningum eftir markaðsetningu og úr klínískum rannsóknum. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Eftirfarandi tíðniflokkun er notuð: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til

<1/10), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til <1/100), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>				
	Eósínfíklafjöld Hvítrumnafæð <sup>10</sup> Daufkyrningafæð <sup>10</sup>		Blóðflagnafæð <sup>11</sup>	
<b>Ónæmiskerfi</b>				
		Ofnæmi <sup>11</sup>		
<b>Efnaskipti og næring</b>				
Þyngdaraukning <sup>1</sup>	Hækkuð kólesterólgildi <sup>2,3</sup> Hækkaður blóðsykur <sup>4</sup> Hækkun á þríglyseríði <sup>2,5</sup> Sykur í þvagi Aukin matarlyst	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða dáí, þar með talin fáein dauðsföll (sjá kafla 4.4) <sup>11</sup>	Lágur líkamshiti <sup>12</sup>	
<b>Taugakerfi</b>				
Svefnhöfgi	Sundl, Hvíldaróþol <sup>6</sup> , Parkinsonseinkenni <sup>6</sup> Hreyfitruflun <sup>6</sup>	Tilkynnt var um krampa þar sem í flestum tilfellum var um að ræða sögu um krampa eða áhættuþætti sem auka líkur á krömpum <sup>11</sup> Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknatta- hreyfingar) <sup>11</sup> Síðkomnar hreyfitruflanir <sup>11</sup> Minnisleysi <sup>9</sup> Tormæli Stam <sup>11</sup> Fótaóeirð <sup>11</sup>	Illkynja sefunar heilkenni) (sjá kafla 4.4) <sup>12</sup> Fráhvarfseinkenni <sup>7</sup> , <sup>12</sup>	
<b>Hjarta</b>				
		Hægsláttur Lenging á QT <sub>c</sub> bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðsláttur/tif, skyndilegur dauði (sjá kafla 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Æðar</b>				
Réttstöðuprýstingsfall <sup>10</sup>		Segarek (þ.m.t. segamyndun í lungum og djúpbláæðum) (sjá kafla 4.4)		
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>				
		Blóðnasir <sup>9</sup>		



<b>Meltingarfæri</b>				
	Væg, skammvinn andkólínvirk áhrif þar með talin hægðatregða og munnþurrkur.	Þaninn kviður <sup>9</sup> Ofseyting munnvatns <sup>11</sup>	Brisbólga <sup>11</sup>	
<b>Lifur og gall</b>				
	Skammvinn, einkennalaus hækkun lifraramínótransferasa (ALT, AST), sérstaklega í byrjun meðferðar (sjá kafla 4.4).		Lifrabólga (þ.m.t. lifrarfrumu-, gallteppu- eða blandaður lifrarskaði) <sup>11</sup>	
<b>Húð og undirhúð</b>				
	Útbrot	Ljósnaemis- viðbrögð Hárlos		Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>				
	Liðverkur <sup>9</sup>		Rákvöðvalýsa <sup>11</sup>	
<b>Nýru og þvagsfæri</b>				
		Þvagleki Þvagteppa Þvagtregða <sup>11</sup>		
<b>Meðganga, sængurlega og burðarmál</b>				
				Fráhvarfs- einkenni lyfja hjá nýbura (sjá kafla 4.6)
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>				
	Stinningarvandamál hjá körlum Skert kynhvöt hjá körlum og konum	Tíðateppa Brjóstastækkun Mjólkurflæði hjá konum Brjóstastækkun hjá körlum	Standpína <sup>12</sup>	
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>				
	Þróttleysi Þreyta Bjúgur Hiti <sup>10</sup>			
<b>Rannsóknarniðustöður</b>				
Hækkað prólaktín í plasma <sup>8</sup>	Hækkaður alkalískur fosfatasi <sup>10</sup> Hár kreatínfosfókínasi <sup>11</sup> Hár gammaglútamýl-transferasi <sup>10</sup> Há þvagsýra <sup>10</sup>	Hækkað heildar bílirúbín		

<sup>1</sup> Tekið var eftir klínískt marktækri þyngdaraukningu miðað við líkamsþyngdarstuðul (BMI) í upphafi. Í kjölfar skammtímameðferðar (miðgildi tímalengdar 47 dagar), var þyngdaraukning  $\geq 7\%$  af upphafsþyngd mjög algeng (22,2%),  $\geq 15\%$  var algeng (4,2%) og  $\geq 25\%$  var sjaldgæf (0,8%).

Við langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur) var þyngdaraukning af upphafsþyngd í öllum flokkum mjög algeng;  $\geq 7\%$  (64,4%),  $\geq 15\%$  (31,7%),  $\geq 25\%$  (12,3%).

- 2 Meðalhækkun á blóðfitum við föstu (heildarkólesteról, LDL kólesteról og þríglyseríðar) var meiri hjá sjúklingum sem höfðu engin einkenni um óeðlilega blóðfitu í upphafi.
- 3 Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ( $< 5,17$  mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi ( $\geq 6,2$  mmól/l). Breytingar á heildar fastandi kólesteróli sem var á jaðarmörkum í upphafi ( $\geq 5,17$  -  $< 6,2$  mmól/l) upp í há gildi ( $\geq 6,2$  mmól/l) voru mjög algengar.
- 4 Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ( $< 5,56$  mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi ( $\geq 7$  mmól/l). Breyting á fastandi blóðsykri sem var á jaðarmörkum í upphafi ( $\geq 5,56$  mmól/l -  $< 7$  mmól/l) upp í há gildi ( $\geq 7$  mmól/l) var mjög algeng.
- 5 Fastandi eðlileg gildi í upphafi ( $< 1,69$  mmól/l) sem urðu há ( $\geq 2,26$  mmól/l). Breyting á fastandi þríglyseríðum frá jaðargildum í upphafi ( $\geq 1,69$  mmól/l) -  $< 2,26$  mmól/l) í há ( $\geq 2,26$  mmól/l) var mjög algeng.
- 6 Í klínískum rannsóknum, hefur nýgengi parkinsonseinkenna og truflaðrar vöðvaspennu hjá sjúklingum sem fengu olanzapin verið tölulega aukið, en ekki reynst tölfræðilega marktækt frábrugðið samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sjúklingar sem fengu olanzapin meðferð höfðu lægra nýgengi parkinsonseinkenna, hvíldaróþols og truflaðrar vöðvaspennu en sjúklingar sem fengu afstillta skammta af haloperíðóli. Vegna skorts á nákvæmum upplýsingum um einstaklingsbundnar bráðar og síðkomnar utanstrýtuhræyfitruflanir, er ekki enn hægt að segja til um hvort olanzapin valdi minni síðkomnum hreyfitruflunum og/eða öðrum síðkomnum utanstrýtuheilkennum.
- 7 Tilkynnt hefur verið um bráð einkenni svo sem aukna svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kvíða, ógleði og uppköst þegar olanzapin notkun er hætt skyndilega.
- 8 Í klínískum rannsóknum allt að 12 vikna löngum var plasmabéttni prólaktíns yfir efri mörkum viðmiðunargildis hjá um það bil 30% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með olanzapini og höfðu eðlileg upphafsgildi prólaktíns. Hjá meirihluta þessara sjúklinga var hækkunin venjulega væg og hélst undir tvöföldum efri mörkum viðmiðunargildis.
- 9 Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir olanzapin (Olanzapin Integrated Database).
- 10 Metið sem mæligildum í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir olanzapin.
- 11 Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir olanzapin.
- 12 Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu og mælist með tíðni við efri mörk 95% öryggisbilsins, metið með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapin.

#### Langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur)

Hlutfall sjúklinga sem voru með neikvæðar, klínískt marktækar breytingar á líkamspyngd, blóðsykri, heildar/LDL/HDL kólesteróli eða þríglyseríðum jókst með tíma. Hjá fullorðnum sjúklingum sem luku 9-12 mánaða meðferð, hægði á hækkun á meðaltalsgildi blóðsykurs eftir um það bil 6 mánuði.

#### Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Í klínískum rannsóknum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, var olanzapin meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaæðaáfalla en lyfleysa (sjá kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapins hjá þessum sjúklingahópi voru óeðlilegt göngulag og byltur. Lungnabólga, hækkadur líkamshiti, svefnhöfgi, hörundsroði, ofsjónir og þvagleki voru algengar aukaverkanir.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðrof sem orsakast af lyfjum (dópamínvirk lyf) sem tengist Parkinsons-sjúkdómi, hafa tilkynningar um versnun parkinsonseinkenna og ofskynjanir verið mjög algengar og tíðari en af lyfleysu.

Í einni klínískri rannsókn á sjúklingum með geðhvarfasýki, sem fengu samsetta meðferð með valpróati og olanzapini, var tíðni daufkyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmabéttni valpróats. Þegar olanzapin var gefið samhliða litíum eða valpróati varð vart við aukningu ( $\geq 10\%$ ) á eftirtöldum einkennum; skjálfta, munnþurrki, aukinni matarlyst og þyngdaraukningu. Tilkynningar um talgalla voru einnig algengar.

Við meðferð með olanzapini samhliða litíum eða divalproex varð þyngdaraukning  $\geq 7\%$  frá upphafsgildi hjá 17,4% sjúklinga meðan á bráðameðferð stóð (allt að 6 vikur). Langtíma (allt að 12 mánaða) fyrirbyggjandi meðferð við endurupptöku geðhvarfa með olanzapini var tengd við þyngdaraukningu  $\geq 7\%$  frá upphafsgildi hjá 39,9% sjúklinga.

### Börn

Olanzapin er ekki ætlað til meðferðar hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri.

Þrátt fyrir að ekki hafa verið framkvæmdar sérstakar rannsóknir til að bera saman unglíngum og fullorðna, hafa gögn frá klínískum rannsóknum hjá unglíngum verið borin saman við gögn úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum.

Í eftirfarandi töflu má sjá yfirlit yfir aukaverkanir hjá sjúklingum á unglíngsaldri (13-17 ára) sem hafa verið tilkynntar oftast en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í stuttum klínískum rannsóknum hjá unglíngum. Klínískt marktæk þyngdaraukning ( $\geq 7\%$ ) virðist koma oftast fyrir hjá unglíngum samanborið við fullorðna sem fá sambærilega skammta. Umfang þyngdaraukningar og hlutfall sjúklinga á unglíngsaldri sem voru með klínískt marktæka þyngdaraukningu var meira við langtímanotkun (að minnsta kosti 24 vikur) heldur en við notkun í styttri tíma.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðniflokkun sem er notuð er eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

<p><b>Efnaskipti og næring</b>  <i>Mjög algengar:</i> Þyngdaraukning<sup>13</sup>, hækkuð þríglyseríð<sup>14</sup>, aukin matarlyst  <i>Algengar:</i> Hækkuð kólesteról-gildi<sup>15</sup></p>
<p><b>Taugakerfi</b>  <i>Mjög algengar:</i> Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, svefnhöfgi, svefndrungi)</p>
<p><b>Meltingarfæri</b>  <i>Algengar:</i> Munnþurrkur</p>
<p><b>Lifur og gall</b>  <i>Mjög algengar:</i> Hækkun lifraramínótransferasa (ALT, AST; sjá kafla 4.4).</p>
<p><b>Rannsóknaniðurstöður</b>  <i>Mjög algengar:</i> Lækkað heildar bilirubin, hækkað GGT, hækkað prolaktín í plasma<sup>16</sup></p>

<sup>13</sup> Í kjölfar skammtímameðferðar (miðgildi tímalengdar 22 dagar) var þyngdaraukning  $\geq 7\%$  af grunnþyngd (kg) mjög algeng (40,6%) og  $\geq 15\%$  af grunnlíkamsþyngd var algeng (7,1%) og  $\geq 25\%$  var algeng (2,5%). Við langtímanotkun (að minnsta kosti 24 vikur), þyngdust 89,4% um  $\geq 7\%$ , 55,3% um  $\geq 15\%$  og 29,1% þyngdust um  $\geq 25\%$  af grunnþyngd.

<sup>14</sup> Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ( $< 1,016$  mmól/l) sem hækkuðu í há gildi ( $\geq 1,467$  mmól/l) og breytingar sem urðu á fastandi gildum þríglyseríða frá því að vera jaðargildi í upphafi ( $\geq 1,106$  mmól/l- $\leq 1,467$  mmól/l) í það að verða há ( $\geq 1,467$  mmól/l).

<sup>15</sup> Breytingar á heildargildi fastandi kólesteróls frá því að vera eðlilegt í upphafi ( $< 4,39$  mmól/l) í há gildi ( $\geq 5,17$  mmól/l) voru algengar. Breytingar á heildargildi fastandi kólesteróls frá því að vera jaðargildi í upphafi ( $\geq 4,39$  mmól/l- $\leq 5,17$  mmól/l) í há gildi ( $\leq 5,17$  mmól/l) voru mjög algengar.

<sup>16</sup> Tilkynnt var um hækkað prolaktín í plasma hjá 47,4% sjúklinga á unglíngsaldri.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmtnun

### Merki og einkenni

Mjög algeng einkenni ofskömmtnunar (>10% tilvika) eru hraðsláttur, óróleiki/árásargirni, tormæli, ýmis extrapyramídal einkenni og minnkuð meðvitund, allt frá róun til dás.

Aðrar marktækar afleiðingar ofskömmtnunar eru rugl, krampar, dá, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrom), öndunarbæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir (<2% ofskömmtnunartilfella), hjarta- og öndunarstopp. Lýst hefur verið dauðsföllum eftir bráða ofskömmtnun niður í 450 mg, en einnig hefur verið lýst bráðri ofskömmtnun þar sem sjúklingur lifði eftir að hafa tekið u.þ.b. 2 g af olanzapíni til inntöku.

### Meðferð

Það er ekki til neitt mótefni við olanzapíni. Ekki er mælt með að sjúklingur sé látinn kasta upp.

Hefja má hefðbundna meðferð við ofskömmtnun (þ.e. magaskolun, gjöf lyfjakola).

Gjöf lyfjakola samtímis inntöku olanzapíns minnkar aðgengi þess um 50-60%.

Hefja skal viðeigandi stuðningsmeðferð og fylgjast skal með starfsemi lífsnauðsynlegra líffæra, þar með talið meðferð við blóðþrýstingsfalli og blóðrásartruflunum og öndunarstuðning.

Ekki má nota adrenalín, dópamín eða önnur adrenvirk lyf sem hafa beta-virkni þar sem beta-örvun getur valdið enn meira blóðþrýstingsfalli. Vöktun á starfsemi hjarta- og æðakerfis er nauðsynleg til að greina hugsanlegar hjartsláttartruflanir. Nákvæmt lækisfræðilegt eftirlit með ástandi sjúklings skal fara fram uns honum batnar.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: geðlyf, díazepín, oxazepín, tíazepín og oxepín, ATC flokkur N05A H03.

### Lyfhrif

Olanzapín er sefandi lyf, virkt gegn geðhæð og geðsveiflum með víðtæk lyfhrif á mismunandi viðtakakerfi.

Í forklínískum rannsóknum sýndi olanzapín mismunandi sækni ( $K_i$ ; <100 nM) í serótónín 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; dópamín D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kólnvirka M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> múskarín viðtaka;  $\alpha_1$ -adrenvirka og histamín H<sub>1</sub> viðtaka. Dýratilraunir með olanzapíni bentu til að það hefði andvirkniáhrif á 5HT, dópamín og kóln viðtaka sem samræmast bindingu við viðtakana. Olanzapín sýndi meiri sækni í serótónín 5HT<sub>2</sub> en í dópamín D<sub>2</sub> viðtaka í *in vitro* rannsóknum og meiri 5HT<sub>2</sub> virkni en D<sub>2</sub> virkni í *in vivo* módelum. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir sýndu að olanzapín minnkaði sérstaklega taugaboð í mesólimbískum (A10) dópamínvirkum taugafrumum en hafði hins vegar lítil áhrif á striatum brautir (A9) sem hafa með hreyfingar að gera. Olanzapín dró úr skilyrtum varnarviðbrögðum, en það er próf sem segir til um sefandi verkun, við lægri skammta en valda dástjarfa, en það er verkun sem segir til um aukaverkanir á hreyfikerfi. Ólíkt sumum öðrum sefandi lyfjum, dregur olanzapín úr kvíða.

Eftir einstakan skammt (10 mg) sýndi Positron Emission Tomografi (PET) rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum að olanzapín batt fleiri 5HT<sub>2A</sub> en dópamín D<sub>2</sub> viðtaka. Þar að auki sýndi SPECT rannsókn á geðklofa einstaklingum að þeir einstaklingar sem svöruðu olanzapíni höfðu minni striatal D<sub>2</sub>-bindingu en aðrir sjúklingar sem svöruðu öðrum sefandi lyfjum og risperidoni, en sambærilega við einstaklinga sem svöruðu clozapíni.

## Verkun og öryggi

Í tveimur af tveimur lyfleysu- og tveimur af þremur samanburðarrannsóknum með yfir 2.900 geðklofasjúklingum, með bæði jákvæð og neikvæð einkenni, var olanzapín tölfræðilega marktækt tengt því, hve bæði jákvæðu og neikvæðu einkenni sjúklinganna urðu betri.

Fjölþjóða, framvirk og tvíblind samanburðarrannsókn á geðklofa, hvarfageðklofa (schizoaffektive) og öðrum svipuðum einkennum, sem tók til 1.481 sjúklinga er höfðu einnig mismikil þunglyndiseinkenni fyrir meðferð, (meðaltal fyrir meðferð 16,6 stig á Montgomery-Asberg þunglyndisskala) sýndi að tilfinningaástand einstaklinga hafði batnað marktækt ( $p=0,001$ ) í lok rannsóknarinnar, mismunurinn eftir olanzapín meðferð var (-6,0), samanborið við (-3,1) fyrir halóperíðól.

Olanzapín sýndi betri áhrif en bæði lyfleysa og semínatríum valpróat (divalproex) í fækkun geðhæðareinkenna á 3 vikum hjá sjúklingum með geðhæð og blandaða geðhvarfasýki. Olanzapín sýndi einnig sambærileg áhrif við halóperíðól hjá þeim hluta sjúklinga sem höfðu fengið bata á einkennum geðhæðar og þunglyndis eftir 6 og 12 vikur. Þegar 10 mg skammti af olanzapíni var bætt við meðferð sjúklinga sem fengu litíum eða valpróat (samhliðameðferð með litíum eða valpróati) í að minnsta kosti 2 vikur, í rannsókn á samhliða meðferð, minnkuðu geðhæðareinkenni meira samanborið við litíum eða valpróat í eins lyfs meðferð eftir 6 vikur.

Gerð var 12 mánaða rannsókn á fyrirbyggjandi áhrifum olanzapíns á geðhæðarsjúklinga sem höfðu svarað meðferð með olanzapíni og voru síðan valdir með slembivali til að fá annað hvort olanzapín eða lyfleysu. Olanzapín hafði tölfræðilega marktækt betri áhrif en lyfleysa á fyrsta stigs endapunkt sem var endurupptaka geðhvarfa. Olanzapín sýndi auk þess tölfræðilega marktækt betri fyrirbyggjandi áhrif gegn annars vegar endurupptöku geðhæðar og hins vegar endurupptöku þunglyndis en lyfleysa.

Í annarri 12 mánaða rannsókn á fyrirbyggjandi áhrifum á geðhæðarsjúklinga sem höfðu svarað samhliðameðferð með olanzapíni og litíum og voru síðan valdir með slembivali til að fá annað hvort olanzapín eða litíum eitt sér, var olanzapín tölfræðilega ekki verra en litíum til að fyrirbyggja fyrsta stigs endapunkt sem var endurupptaka geðhvarfa (olanzapín 30,0%, litíum 38,3%;  $p=0,055$ ).

Í 18 mánaða rannsókn á sjúklingum í geðhæðarlotu eða með blönduð einkenni sem urðu stöðugir á olanzapíni ásamt geðsveiflulyfi (litíum eða valpróat) sýndi langtíma samhliða meðferð olanzapíns með litíum eða valpróati ekki tölfræðilega marktækt betri áhrif en litíum eða valpróat eitt sér til að seinka endurkomu geðhvarfa, skilgreint samkvæmt einkennum (sjúkdómsgreiningu).

## Börn

Gögn um verkun lyfsins hjá unglíngum (13-17 ára aldur) borin saman við viðmiðunarhóp takmarkast við gögn um verkun lyfsins í stuttan tíma við geðklofa (6 vikur) og geðhæð tengdri geðhvarfasýki I (3 vikur), sem snertu færri en 200 unglínga. Olanzapín var notað í sveigjanlegum skömmtum frá 2,5 og upp í 20 mg á dag. Meðan á meðferð með olanzapíni stóð, varð þyngdaraukning hjá unglíngum marktækt meiri en hjá fullorðnum. Breytingar á fastandi kólesteróli, LDL kólesteróli, þríglýseríðum, og prólaktíni (sjá kafla 4.4 og 4.8) voru meiri hjá unglíngum en hjá fullorðnum. Engin gögn eru til frá samanburðarrannsóknum um viðhald meðferðar eða um öryggi til langs tíma (sjá kafla 4.4 og 4.8). Upplýsingar um langtíma öryggi eru einkum bundnar við gögn úr meðferðarprófun sem var óblinduð og án samanburðarhóps.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Olanzapín frásogast vel eftir inntöku og nær hámarksstyrk í plasma innan 5-8 klukkustunda. Matur hefur ekki áhrif á frásög. Nýting lyfsins eftir inntöku samanborið við gjöf í æð er ekki þekkt.

### Dreifing

Binding olanzapíns við plasmaprótín var u.þ.b. 93% þegar þéttni lyfsins var á bilinu 7 til u.þ.b. 1000 ng/ml. Olanzapín er aðallega bundið albúmíni og  $\alpha_1$ -sýru-glykópróteini.

### Umbrot

Umbrot olanzapins fara fram í lifur með samtengingu og oxun. Það umbrotsefni sem er í mestu magni í blóðrásinni er 10-N-glúkúroníð en það kemst ekki yfir heila-blóð þröskuldinn. Cýtókrómin P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 stuðla að myndun N-desmetyl og 2-hýdroxýmetyl sambanda en þessi umbrotsefni sýna í *in vivo* dýratilraunum marktækt minni lyfhrif en olanzapin. Aðal lyfhrif lyfsins koma frá óbreyttu olanzapini.

### Brotthvarf

Hjá frískum einstaklingum sem tóku inn olanzapin, sást munur á helmingunartíma brotthvarfs lyfsins, sem var háður aldri og kyni.

Hjá öldruðum, heilbrigðum einstaklingum (65 ára og eldri) var meðal helmingunartími brotthvarfs lyfsins lengdur (51,8 samanborið við 33,8 klst.) og úthreinsun minni (17,5 samanborið við 18,2 lítrar/klst.). Breytileikinn í lyfjahvörfum lyfsins hjá öldruðum einstaklingum er innan eðlilegs breytileika hjá fullorðnum einstaklingum. Af 44 geðklofasjúklingum >65 ára gáfu skammtar á bilinu 5-20 mg/dag engan mun með tilliti til aukaverkana.

Hjá konum samanborið við karlmenn var meðal helmingunartími brotthvarfs örlítið lengri (36,7 samanborið við 32,3 klst.) og úthreinsun var hægari (18,9 samanborið við 27,3 lítra/klst.).

Olanzapin (5-20 mg) sýndi samt sem áður sambærilegt öryggi hjá konum (n=467) eins og hjá körlum (n=869).

### Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatinin úthreinsun <10 ml/mín.) við heilbrigða einstaklinga sýndi ekki marktækan mun á meðal helmingunartíma brotthvarfs (37,7 samanborið við 32,4 klst.) né úthreinsun (21,2 samanborið við 25,0 lítrar/klst.).

Rannsókn á heildar umbrotum olanzapins í líkamanum sýndi að um 57% af geislamerktu olanzapini fannst í þvagi, að mestu í formi umbrotsefna.

### Skert lifrarstarfsemi

Lítill rannsókn á áhrifum skerðingar á lifrarstarfsemi hjá 6 sjúklingum með skorpulifur sem skipti máli klínískt (Childs Pugh flokkur A (n = 5) og B (n = 1)) sýndi lítill áhrif á lyfjahvörf olanzapins til inntöku (2,5 – 7,5 mg stakir skammtar): Hjá sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega vanstarfsemi lifrar var altæk úthreinsun lítilllega aukin og helmingunartími brotthvarfs styttri en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (n = 3). Meira var um reykingamenn meðal sjúklinga með skorpulifur (4/6; 67%) en meðal sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (0/3; 0%).

### Reykingar

Hjá fólki sem ekki reykti borið saman við reykingafólk (karlar og konur) var meðal helmingunartími brotthvarfs lengdur (38,6 samanborið við 30,4 klst.) og úthreinsun var hægari (18,6 samanborið við 27,7 lítrar/klst.).

Plasmaúthreinsun olanzapins er lægri hjá: Öldruðum en yngri einstaklingum, konum en körlum, þeim sem ekki reykja en reykingamönnum. Þýðing þessa breytileika í úthreinsun olanzapins sem er háður aldri, kyni eða reykingum er samt sem áður lítill miðað við almennan breytileika í úthreinsun og helmingunartíma milli einstaklinga.

Í rannsókn á hvítum einstaklingum, Japönnum og Kínverjum fannst enginn munur á lyfjahvörfum milli þessara þriggja þjóðflokka.

### Börn

Unglingar (13-17 ára): Lyfjahvörf olanzapins eru sambærileg hjá unglungum og hjá fullorðnum.

Í klínískum rannsóknum, var meðal útsetning á olanzapin 27 % hærri hjá unglungum.

Lýðfræðilegur mismunur milli unglunga og fullorðna fól í sér lægri meðalþyngd og færri unglingar reyktu. Slíkir þættir eru líklegir til að eiga þátt í hærri meðal útsetningu sem sést hjá unglungum.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Bráðaeitrun (einstakur skammtur)

Einkenni eiturverkana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkenni sefandi lyfja: Vanvirkni (hypoaktivitet), meðvitundarleysi, skjálfti, klónískir krampar, aukin munnvatnsmyndun og minnkuð þyngdaraukning. Miðgildi skammta sem ollu dauða voru u.þ.b. 210 mg/kg fyrir mýs og 175 mg/kg fyrir rottur. Hundar lifðu af allt að 100 mg/kg í einstökum skömmtum.

Klínísk einkenni voru róun, ósamhæðar vöðvahreyfingar, skjálfti, aukin hjartsláttartíðni, öndunarerfiðleikar, þröng sjáöldur og lystarstol. Hjá öpum ollu einstaka skammtar upp að 100 mg/kg kraftleysi og stærri skammtar ollu skertri meðvitund.

#### Eitranir við langvarandi töku lyfsins

Í rannsóknum sem stóðu í allt að 3 mánuði hjá músum og í allt að 1 ár hjá rottum og hundum voru miðtaugakerfishömlun, andkólínvirk áhrif og breytingar á blóðhag mest áberandi. Það myndaðist þol gegn miðtaugakerfishömluninni. Ýmis vöxtur minnkaði við háa skammta. Afturkræfar breytingar sem voru í tengslum við hækkun á prólaktíni hjá rottum voru minnkuð þyngd eggjastokka og legs auk breytinga á slímhúð í leggöngum og mjólkurkirtlum.

#### Áhrif eitrana á blóðhag

Í öllum dýrategundum sem voru rannsökuð sáust breytingar á blóðhag.

Þar á meðal kom í ljós skammtaháð fækkun á hvítum blóðkornum í músum og ósértæk fækkun á hvítum blóðkornum í rottum. Engin merki sáust um eitruáhrif á beinmerg. Afturkræf fækkun á daufkyrningum, blóðflögum eða blóðskortur kom í ljós í einstaka hundum, sem fengu 8 eða 10 mg/kg/dag (heildar olanzapín magn (AUC) var 12-15 sinnum hærra en hjá mönnum eftir 12 mg skammt). Hjá hundum með frumufæð urðu menn ekki varir við aukaverkanir á stofnfrumur og frumur í fjölgunarfasa í beinmerg.

#### Áhrif eitrana á frjósemi

Olanzapín olli ekki vansköpun hjá fósturum. Sefandi verkun lyfsins dró úr kynhvöt hjá karlkyns rottum. Áhrif á tíðahring komu fram við 1,1 mg/kg skammta (þrefaldur hámarksskammtur fyrir menn) og 3 mg/kg skammtar höfðu áhrif á frjósemi rottna (nífaldur hámarksskammtur fyrir menn). Hjá afkvæmum rottanna sem höfðu fengið olanzapín sást seinkaður fósturþroski og tímabundin skert virkni.

#### Stökkbreytingar

Olanzapín olli ekki stökkbreytingum eða litningaskemmdum í fjölda staðlaðra prófa þar á meðal stökkbreytingarprófum á bakteríum og *in vitro* auk *in vivo* prófa á spendýrum.

#### Krabbameinsvaldandi eiginleikar

Á grundvelli niðurstaðna úr tilraunum með mýs og rottur var ályktað að olanzapín væri ekki krabbameinsvaldandi.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Laktósi

Örkristallaður sellulósi

Krospóvídon

Magnesíumsterat

## Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

Sojalesítín (E322)

Xantan gúmmí (E415)

Indigótín (E132) (eingöngu í 15 mg filmuhúðuðum töflum)

Rautt járnnoxíð (E172) (eingöngu í 20 mg filmuhúðuðum töflum)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

### Þynnur

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### Töfluglös

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið töfluglasið vel lokað til varnar gegn raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnupakkningar (ál/ál).

HDPE töfluglös með kísil þurrkefni, innsiglað með LDEP loki.

### Pakkningastærðir

Þynnur: 7, 14, 28, 30, 35, 56 og 70 töflur.

Töfluglös: 30, 100 og 500 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/07/008/01-06



**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. desember 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. nóvember 2013.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

14. desember 2023.