

## 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

Hver húðuð tafla inniheldur 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg olanzapin.

Hjálparefni:

2,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 58,3 mg af vatnsfríum laktósa.

5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 116,6 mg af vatnsfríum laktósa.

7,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 174,9 mg af vatnsfríum laktósa.

10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 233,2 mg af vatnsfríum laktósa.

15 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 228,2 mg af vatnsfríum laktósa.

20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 304,3 mg af vatnsfríum laktósa.

Inniheldur sojalesítín

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

#### Filmuhúðuð tafla

Filmuhúðuð tafla 2,5 mg:

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

Filmuhúðuð tafla 5 mg:

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

Filmuhúðuð tafla 7,5 mg:

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

Filmuhúðuð tafla 10 mg:

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

Filmuhúðuð tafla 15 mg:

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

Filmuhúðuð tafla 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

#### *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 frásog er óháð fæðu. Íhuga ætti að minnka skammta smám saman þegar meðferð með olanzapini er hætt.

#### *Börn og unglingar*

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 unglungum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

#### *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 einnig kafla 4.4).

#### *Skert lifrar- og/eða nýrnastarfsemi*

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.

#### *Kyn*

Kyn sjúklings gefur venjulega ekki tilefni til breytinga á upphafsskammti, né skammtabili.

### Reykingafólk

Venjulega er ekki tilefni til breytinga á upphafsskammti, né skammtabili, fyrir þá sem ekki reykja borið saman við reykingafólk.

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.)

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Þekkt áhætta fyrir þrönghornsgláku. Olanzapin Actavis filmuhúðaðar töflur innihalda sojalesitín. Sjúklingar með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabaunum ættu ekki að taka þetta lyf.

### **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.

#### Gæðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlisröskun

Meðferð á geðrofum sem tengjast vitglöpum og/eða atferlisröskunum er ekki samþykkt ábending fyrir olanzapin og ekki er mælt með notkun þess fyrir þennan ákveðna sjúklingahóp 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 atferlisraskanir, var tvöföld aukning á dánartíðni hjá sjúklingum sem fengu olanzapin samanborið við lyfleysu (3,5% samanborið við 1,5%). Hærrí 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 hærrí 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 hærrí 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 geðrofseinkennin. Skilyrði fyrir þátttöku í þessum rannsóknum var að ástand sjúklinga væri stöðugt þegar þeir voru meðhöndlaðir með lágsta 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 lækurinn gat aukið skammtinn að hámarki í 15 mg/dag með hliðsjón af mati hans á klínískum einkennum sjúklings.

#### *Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptiskt 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 þekkrar 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 mjög 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.

Fylgjast skal með sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið Olanzapin Actavis filmuhúðuðum töflum, með tilliti til merkja og einkenna hækkaðs blóðsykurs (eins og þorsta, ofsamigu, ofáts og slappleika) og fylgjast ætti reglulega með sjúklingum með sykursýki eða með áhættuþætti fyrir sykursýki með tilliti til versnunar á stjórnun blóðsykurs. Vigta ber sjúklinga reglulega.

#### Lípiðbreytingar

Vart hefur orðið við óæskilegar breytingar á lípiðum hjá sjúklingum sem fá olanzapin meðhöndlun í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (sjá kafla 4.8). Lípiðabreytingar 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 Olanzapin Actavis filmuhúðuðum töflum.

#### 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 lifrartransamínösum ALT og AST hefur oft verið lýst, sérstaklega í upphafi meðferðar. Gæta skal varúðar 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. Í þeim tilfellum þar sem ALT og/eða AST hækka meðan á meðferð stendur ætti að fylgjast sérstaklega með sjúklingnum og meta þörf á að lækka lyfjaskammtinn. 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 eósíníklafjöld 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 örskjaldan verið lýst (<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, eins og með öll önnur geðrofslyf, fara varlega þegar olanzapín 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.

#### *Bláæðasegarek*

Tilfelli um bláæðasegarek hafa verið tilkynnt í tengslum við geðrofslyf. Þar sem sjúklingar á meðferð með geðrofslyfjum eru oft með áunna áhættuþætti bláæðasegareks ættu allir hugsanlegir áhættuþættir bláæðasegareks að vera auðkenndir fyrir meðferð með olanzapíni og meðan á henni stendur og hefja ætti fyrirbyggjandi ráðstafanir.

#### *Almenn áhrif á miðtaugakerfi*

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

#### *Krampar*

Olanzapín skal notað með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um krampa eða hafa sjúkdóma sem geta lækkað krampaþröskuldinn. Krampar sjást einstaka sinnum hjá sjúklingum sem fá meðferð með olanzapíni. 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 olanzapíni. Hins vegar aukast líkur á síðkomnum hreyfitruflunum við langtíma notkun og ef hreyfitruflanir koma fram hjá sjúklingi sem fær olanzapín, 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.

#### *Réttstöðu blóðþrýstingslækkun*

Réttstöðu blóðþrýstingslækkun kom stundum fyrir hjá eldra fólki í klínískum rannsóknum á olanzapíni. Eins og með önnur geðrofslyf, er mælt 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 hætta á hugsanlegum skyndilegum hjartadauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með olanzapíni u.þ.b. tvöfalt hærrí en hætta hjá sjúklingum sem ekki nota geðrofslyf. Í rannsókninni var hætta af notkun olanzapíns sambærileg við hättuna af völdum óhefðbundinna geðrofslyfja sem tekin voru með í safngreiningunni.

#### *Notkun lyfsins meðal barna og unglunga undir 18 ára aldri*

Olanzapín er ekki ætlað til notkunar hjá börnum eða unglungum. Rannsóknir á sjúklingum á aldrinum 13-17 ára hafa sýnt ýmsar aukaverkanir, þar með talið þyngdaraukning, breytingar á efnaskiptum og hækkun prólaktín gilda. Langvarandi áhrif þessara aukaverkana hafa ekki verið rannsökuð og eru enn óþekkt (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Laktósi: Olanzapín Actavis filmuhúðaðar töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaþöpol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

## 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 flúoxetín (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 ísóenzýmin *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 eftirtalinnna 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 biperidíni.

Mælingar á plasmabéttni valpróats benda ekki til að breyta þurfi skammtastærðum valpróats, eftir að samhliða gjöf olanzapíns 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 olanzapíns og parkinsonslyfja hjá sjúklingum með Parkinsons-sjúkdóm og vitglöp (sjá kafla 4.4).

### *QTc bil*

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

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Ekki eru fyrirbyggjandi 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 olanzapín einungis notað hjá þunguðum konum ef ávinningur af meðferðinni er talinn réttlæta áhættuna fyrir fóstrið.

Örsjaldan hefur verið lýst skjálfta, vöðvastífleika, svefnhöfga og syfju hjá ungbörnum mæðra sem fengu olanzapín á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Olanzapín var skilið út í brjóstamjólk í rannsókn á brjóstgjöf hjá heilbrigðum konum.

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

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

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Fullorðnir

Algengustu aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar (hafa sést í  $\geq 1\%$  sjúklinga) og tengjast notkun olanzapíns í klínískum rannsóknum eru svefnhöfgi, þyngdaraukning, eósíníklafjöld, hækkuð gildi prólaktíns, kólesteróls, sykurs og þríglýseríða (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvíldaróþol, parkinsonseinkenni (sjá kafla 4.4), hreyfitruflun, réttstöðu blóðþrýstingslækkun, andkólínvirkni, tímabundin einkennalaus hækkun á lifrar transamínösom (sjá kafla 4.4), útbrot, þróttleysi, þreyta og bjúgur.

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 ( $\geq 10\%$ ), algengar ( $\geq 1\%$  og  $< 10\%$ ), sjaldgæfar ( $\geq 0,1\%$  og  $< 1\%$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 0,01\%$  og  $< 0,1\%$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 0,01\%$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>			
	Eósínfíklafjöld	Hvítfrumnafæð Daufkyrningafæð	Blóðflagnafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>			
			Ofnæmisviðbrögð
<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). Lágur líkamshiti
<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. Illkynja sefunar heilkenni (sjá kafla 4.4). Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknattahreyfingar) Síðkomnar hreyfitruflanir Fráhvarfseinkenni <sup>7</sup>
<b>Hjarta</b>			
		Hægsláttur Lenging á QT <sub>c</sub> bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðsláttur/tif, skyndilegur dauði (sjá kafla 4.4)
<b>Æðar</b>			
	Réttstöðu blóðþrýstingslækkun		Bláæðasegarek (þar með talin segamyndun í lungum og djúpbláæðum)
<b>Meltingarfæri</b>			
	Væg, skammvinn andkólínvirk áhrif þar með talin hægðatregða og munnþurrkur.		Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>			
	Skammvinn, einkennalaus hækkun lifrartransamínasa (ALT, AST), sérstaklega í byrjun meðferðar (sjá kafla 4.4).		Lifrabólga (þ.m.t. lifrarfrumu-, gallteppu- eða blandaður lifrarskaði)

<b>Húð og undirhúð</b>			
	Útbrot	Ljósnaemisviðbrögð Hárlos	
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>			
			Rákvöðvalýsa
<b>Nýru og þvagfæri</b>			
		Þvagleki	Þvagtrengða
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>			
			Standpína
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>			
	Þróttleysi Þreyta Bjúgur		
<b>Rannsóknarniðustöður</b>			
Hækkað prólaktín í plasma <sup>8</sup>		Hár kreatín fosfókínasi Hækkað heildar bíilirúbín	Hækkaður alkalískur fosfatasi

<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%).

<sup>2</sup> Meðal hækkun á blóðfitum við föstu (heildarkólesteról, LDL kólesteról og þriglyseríðar) var meiri hjá sjúklingum sem höfðu engin einkenni um óeðlilega blóðfitu í upphafi.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Fastandi eðlileg gildi í upphafi ( $< 1,69$  mmól/l) sem urðu há ( $\geq 2,26$  mmól/l). Breyting á fastandi þriglyseríðum frá jaðargildum í upphafi ( $\geq 1,69$  mmól/l) -  $< 2,26$  mmól/l) í há ( $\geq 2,26$  mmól/l) var mjög algeng.

<sup>6</sup> Í klínískum rannsóknum, hefur nýgengi parkinsonseinkenna og truflaðrar vöðvaspennu hjá sjúklingum sem fengu olanzapín verið tölulega aukið, en ekki reynst tölfræðilega marktækt frábrugðið samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sjúklingar sem fengu olanzapínmeðferð 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 olanzapín valdi minni síðkomnum hreyfitruflunum og/eða öðrum síðkomnum utanstrýtuheilkennum.

<sup>7</sup> Tilkynnt hefur verið um bráð einkenni svo sem aukna svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kvíða, ógleði og uppköst þegar olanzapín notkun er hætt skyndilega.

<sup>8</sup> 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 olanzapíni og höfðu eðlileg upphafsgildi prólaktíns. Hjá meirihluta þessara sjúklinga var hækkunin venjulega væg og hélst undir tvöföldum efri mörkum viðmiðunargildis. Hjá sjúklingum með geðklofa lækkaði meðal prólaktíngildi með áframhaldandi meðferð, aftur á móti kom fram hækkun meðalgildis hjá sjúklingum með aðra sjúkdómsgreiningu. Breytingar á meðalgildum voru vægar.

Hjá sjúklingum á olanzapín meðferð voru hugsanleg klínísk einkenni sem tengjast brjóstum og tíðahring (t.d. tíðateppa, brjóstastækkun, sjálfvakið mjólkurrennsli hjá konum og brjóstastækkun hjá körlum) almennt mjög sjaldgæf. Hugsanlegar aukaverkanir sem tengjast kynlífi voru algengar (t.d. rístrufanir hjá körlum og minnkuð kynhvöt hjá báðum kynjum).

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

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

#### Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Í klínískum rannsóknum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, var olanzapín meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaæðaáfalla en lyfleysa (sjá kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapíns hjá þessum sjúklingahópi voru óeðlilegt göngulag og byltur. Lungnabólga, hækkaður líkamshiti, svefnhöfði, 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 olanzapíni, var tíðni dauðfyrirbætur 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmabéttni valpróats. Þegar olanzapín var gefið samhliða lítíum eða valpróati varð vart við aukningu ( $\geq 10\%$ ) á eftirtöldum einkennum; skjálfta, munþurrki, aukinni matarlyst og þyngdaraukningu. Tilkynningar um talgalla voru einnig algengar. Við meðferð með olanzapíni samhliða lítíum 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 olanzapíni var tengd við þyngdaraukningu  $\geq 7\%$  frá upphafsgildi hjá 39,9% sjúklinga.

#### Börn og unglingar

Olanzapín 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 unglínga 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 ( $\geq 10\%$ ), algengar ( $\geq 1\%$  og  $< 10\%$ ).

<b>Efnaskipti og næring</b> <i>Mjög algengar:</i> Þyngdaraukning <sup>9</sup> , hækkuð þríglyseríð <sup>10</sup> , aukin matarlyst <i>Algengar:</i> Hækkuð kólesterólgildi <sup>11</sup>
<b>Taugakerfi</b> <i>Mjög algengar:</i> Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, svefnhöfgi, svefnþrunging)
<b>Meltingarfæri</b> <i>Algengar:</i> Munnþurrkur
<b>Lifur og gall</b> <i>Mjög algengar:</i> Hækkun lifrartransamínasa (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> <i>Mjög algengar:</i> Lækkað heildar bilirubin, hækkað GGT, hækkað prólaktín í plasma <sup>12</sup>

<sup>9</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>10</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>11</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>12</sup> Tilkynt var um hækkað prólaktín í plasma hjá 47,4% sjúklinga á unglingsaldri.

## 4.9 Ofskömmun

### *Merki og einkenni*

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

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

### *Meðferð ofskömmunar*

Það er ekki til neitt mótefni við olanzapíni. Ekki er mælt með að sjúklingur sé látinn kasta upp. Hefja má hefðbundna meðferð við ofskömmun (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. Notið ekki 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: sefandi lyf, díazepín, oxazepín og tíazepín, ATC flokkur N05A H03.

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

Í forklínískum rannsóknum sýndi olanzapin mismunandi sækni ( $K_i$ ;  $<100$  nM) í serótónín  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; dópamín  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; kólnvirka  $M_1$ - $M_5$  múskarín viðtaka;  $\alpha_1$ -adrenvirka og histamín  $H_1$  viðtaka. Dýratilraunir með olanzapini bentu til að það hefði andvirkniáhrif á  $5HT$ , dópamín og kóln viðtaka sem samræmast bindingu við viðtakana. Olanzapin sýndi meiri sækni í serótónín  $5HT_2$  en í dópamín  $D_2$  viðtaka í *in vitro* rannsóknum og meiri  $5HT_2$  virkni en  $D_2$  virkni í *in vivo* módelum. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir sýndu að olanzapin minnkaði sérstaklega taugaboð í mesólimbískum (A10) dópamínvirkum taugafrumum en hafði hins vegar lítil áhrif á striatum brautir (A9) sem hafa með hreyfingar að gera. Olanzapin 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 olanzapin úr kvíða.

Eftir einstakan skammt (10 mg) sýndi Positron Emission Tomografi (PET) rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum að olanzapin batt fleiri  $5HT_{2A}$  en dópamín  $D_2$  viðtaka. Þar að auki sýndi SPECT rannsókn á geðklofa einstaklingum að þeir einstaklingar sem svöruðu olanzapini höfðu minni striatal  $D_2$ -bindingu en aðrir sjúklingar sem svöruðu öðrum sefandi lyfjum og risperidoni, en sambærilega við einstaklinga sem svöruðu clozapini.

Í tveimur af tveimur lyfleysu- og tveimur af þremur samanburðarrannsóknum með yfir 2.900 geðklofa sjúklingum, með bæði jákvæð og neikvæð einkenni, var olanzapin tölfræðilega marktækt tengt því, hve bæði jákvæðu og neikvæðu einkennum 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 olanzapin meðferð var (-6,0), samanborið við (-3,1) fyrir halóperídól.

Olanzapin sýndi betri áhrif en bæði lyfleysa og seminatríum valpróat (divalproex) í fækkun geðhæðareinkenna á 3 vikum hjá sjúklingum með geðhæð og blandaða geðhvarfasýki. Olanzapin sýndi einnig sambærileg áhrif við halóperídól hjá þeim hluta sjúklinga sem höfðu fengið bata á einkennum geðhæðar og þunglyndis eftir 6 og 12 vikur. Þegar 10 mg skammti af olanzapini 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 olanzapins á geðhæðarsjúklinga sem höfðu svarað meðferð með olanzapini og voru síðan valdir með slembivali til að fá annað hvort olanzapin eða lyfleysu. Olanzapin hafði tölfræðilega marktækt betri áhrif en lyfleysa á fyrsta stigs endapunkt sem var endurupptaka geðhvarfa. Olanzapin 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 olanzapini og litíum og voru síðan valdir með slembivali til að fá annað hvort olanzapin eða litíum eitt sér, var olanzapin tölfræðilega ekki verra en litíum til að fyrirbyggja fyrsta stigs endapunkt sem var endurupptaka geðhvarfa (olanzapin 30,0%, litíum 38,3%;  $p=0,055$ ).

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

### Börn

Reynsla af notkun lyfsins hjá unglíngum (13-17 ára aldur) 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. Olanzapin var notað í sveiganlegum skömmtum frá 2,5 og upp í 20 mg á dag. Meðan á meðferð með olanzapini 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 um viðhald meðferðar og takmörkuð gögn eru til um öryggi til langs tíma (sjá kafla 4.4 og 4.8).

## **5.2 Lyfjahvörf**

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

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. Cýtókrómín 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. 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 geðklofa sjúklingum >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).

Samanburður á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínin 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.

Hjá reykingafólki með væga skerðingu á lifrarástarfsemi var meðal helmingunartími brotthvarfs lengdur (39,3 klst.) og úthreinsun hægari (18,0 lítrar/klst.) sem er hliðstætt því sem gerist hjá heilbrigðum einstaklingum sem ekki reykja (48,8 klst. og 14,1 lítrar/klst.).

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 lítil miðað við almennan breytileika í úthreinsun og helmingunartíma milli einstaklinga.

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

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

### Börn

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

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

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### *Bráðaeitrun (einstakur skammtur)*

Einkenni eitruverkana 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, ósamhæfðar 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 prolaktíni 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 olanzapin 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*

Olanzapin 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 rotnanna sem höfðu fengið olanzapin sást seinkaður fósturþroski og tímabundin skert virkni.

### *Stökkbreytingar*

Olanzapin 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 olanzapin væri ekki krabbameinsvaldandi.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

*Töflukjarni:*

Vatnsfrír 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

*Þynnupakkningar:*

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:*

Í þynnupakkningum: 7 töflur, 14 töflur, 28 töflur, 30 töflur, 35 töflur, 56 töflur og 70 töflur.  
Í töfluglösum: 30 töflur, 100 töflur 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  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Ísland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/07/008/01-06

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. desember 2007.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

6. október 2011.