

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Olazax 5 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 5 mg af olanzapíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 0,23 mg af aspartami. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla

Gular, flatar, kringlóttar töflur með sniðbrún, ígrafnar með 'B' á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### *Fullorðnir*

Olanzapín er ætlað til meðferðar við geðklofa.

Olanzapín er einnig virkt til framhaldsmeðferðar fyrir sjúklinga sem hafa sýnt bata við byrjun meðferðar.

Olanzapín er ætlað til meðferðar við meðal til alvarlegri geðhæð.

Hjá sjúklingum þar sem geðhæðarlota hefur svarað olanzapín meðferð, er olanzapín 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 olanzapín einu sinni á dag í byrjun meðferðar.

Geðhæð: Upphafsskammtur er 15 mg einu sinni á dag í eins lyfs meðferð eða 10 mg á dag í samhliða meðferð (sjá kafla 5.1).

Fyrirbyggjandi við endurupptöku geðhvarfa: Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg/dag. Fyrir sjúklinga sem hafa fengið olanzapín við geðhæð, er sami skammtur notaður áfram í fyrirbyggjandi meðferð. Ef vart verður við geðhæð, blönduð einkenni, eða þunglyndi skal halda olanzapín 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 endurupptöku geðhvarfa má breyta þessum skammti 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 tíma fresti. Gefa má olanzapín án tillits til máltíða því frásög er óháð fæðu. Íhuga ætti að minnka skammta smám saman þegar meðferð með olanzapíni er hætt.

## Sérstakir sjúklingahópar

### Aldraðir

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

### Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

Íhuga skal að gefa þessum einstaklingum lægri byrjunarskammt (5 mg). Ef um er að ræða skerta lifrarstarfsemi (skorpulifur, Childs-Pugh Class A eða B), á 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. öldruð kona 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 þar sem engin gögn liggja fyrir 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).

## 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu 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 atferlissröskun

Ekki er mælt með notkun olanzapin hjá sjúklingum með geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskun 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 atferlissraskanir, 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) eða samhliða notkun benzodíazepína. Hins vegar var dánartíðnin hærri hjá sjúklingunum sem fengu meðhöndlun með olanzapini en lyfleysu óháð þessum áhættuþáttum.

Heilaæðaáföll (t.d. heilablóðfall, tímabundin blóðþurrð í heila), þ.á m. dauðsföll, komu fram í þessum sömu klínískum rannsóknum. Heilaæðaáföll voru þrefalt líklegri meðal sjúklinga sem fengu olanzapin en þeirra sem fengu lyfleysu (1,3 % samanborið við 0,4 %). Allir sjúklingarnir sem fengu meðferð með olanzapini og lyfleysu og fengu heilaæðaáföll voru með fyrirfram þekkta áhættuþætti. Sýnt var fram á að aldur > 75 ár og vitglöp tengd æðasjúkdómum eða af blönduðum orsökum auka hættu

á heilaæðaáfallum í tengslum við olanzapín meðferð. Virkni olanzapíns var ekki staðfest í þessum rannsóknum.

#### Parkinsonssjúkdómur

Ekki er mælt með notkun olanzapíns til meðferðar á geðrofi sem rekja má til dópamínvirkra lyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm. 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 olanzapín 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 olanzapíni var hafin með 2,5 mg/dag og lækniurinn gat aukið skammtinn að hámarki í 15 mg/dag með hliðsjón af mati hans á klínískum einkennum sjúklings.

#### Illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome)

Illkynja sefunarheilkenni er ástand sem getur verið lífshættulegt og tengist meðferð með geðrofslyfjum. Mjög sjaldgæfar tilkynningar um illkynja sefunarheilkenni hafa líka borist í tengslum við notkun olanzapíns. Klínísk einkenni illkynja sefunarheilkennis eru ofurhiti, vöðvastífni, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur puls eða óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókínasi, myoglóbúlín í þvagi (rákvöðvasundrun) og bráð nýrnabilun. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til illkynja sefunarheilkennis eða hefur hækkaðan líkamshita án þekkrar skýringar og án annarra klínískra einkenna um illkynja sefunarheilkenni skal hætta notkun allra geðrofslyfja, þar með talið olanzapíns.

#### Hár blóðsykur og sykursýki

Blóðsykurshækkun og/eða þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða meðvitundarleysi, hefur í sjaldgæfum tilvikum verið lýst og einnig nokkrum dauðsföllum (sjá kafla 4.8). Þyngdaraukningu hafði þá stundum verið lýst áður, sem gæti aukið áhættuna. Sérstaklega er mælt með viðeigandi eftirliti í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á geðrofi, t.d. með mælingu á blóðsykri við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á árs fresti.

Fylgjast skal með sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið olanzapín, með tilliti til 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 versunar á stjórnun blóðsykurs. Vigta ber sjúklinga reglulega, t.d. við upphaf meðferðar, 4, 8 og 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á þriggja mánaða fresti.

#### Lípíðbreytingar

Vart hefur orðið við óæskilegar breytingar á lípíðum hjá sjúklingum sem fá olanzapín 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 olanzapíni, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á 5 ára fresti.

#### Andkólínvirkni

Þrátt fyrir að olanzapín hafi sýnt andkólínvirk áhrif *in vitro*, hafa klínískar rannsóknir sýnt lágt nýgengi slíkra einkenna. Þar sem klínísk reynsla olanzapíns 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 amínótransferösuhlifrar amínótransferös, alanín transferasa (ALT), aspartat transferasa (AST) hefur stundum verið lýst, sérstaklega í upphafi meðferðar. Gæta skal varúðar og eftirfylgni viðhöfð hjá sjúklingum með hækkað ALT og/eða AST, hjá sjúklingum sem hafa 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 eiturráhrif 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 minnkaða virkni beinmergs vegna lyfjanotkunar, hjá sjúklingum sem hafa minnkaða virkni beinmergs vegna annars sjúkdóms, geislameðferðar eða krabbameinslyfjameðferðar, og hjá sjúklingum sem hafa eósíníklafjöld eða mergfrumnafrjölunarsjúkdóma. 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 sjaldan verið lýst (> 0,01% og < 0,1%) 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

Örsjaldan (<0,01%) hafa borist tilkynningar 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.

#### Flog

Olanzapin skal notað með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog eða hafa sjúkdóma sem geta lækkað krampaþröskuldinn. Flog sjást sjaldan hjá sjúklingum sem fá meðferð með olanzapini. Í flestum tilvikum er jafnframt um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum.

#### Síðkomnar hreyfitruflanir

Í samanburðarrannsóknum við aðra meðferð sem stóðu í allt að eitt ár voru hreyfitruflanir af völdum lyfja tölfraðilega marktækt sjaldnar tengdar olanzapini. Hins vegar aukast líkur á síðkomnum hreyfitruflunum við langtíma notkun og ef hreyfitruflanir koma fram í 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.

#### Réttstöðubrýstingsfall

Réttstöðubrýstingsfall 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 olanzapini. Í afturvirkri athugunáhorfsrannsókn á rannsóknarþýði, var hætta á mögulegum skyndilegum hjartadauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með olanzapini tvöfalt hærri

en hættan hjá sjúklingum sem ekki nota geðrofslyf. Í rannsókninni var hættan af notkun olanzapins sambærileg við hættuna af völdum frábrugðinna óhefðbundinna geðrofslyfja sem tekin voru með í safngreiningunni.

#### Börn

Olanzapin 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).

#### Fenýlalanín

Olazax tafla inniheldur aspartam, sem breytist í fenýlalanín. Kann að vera skaðlegt einstaklingum með fenýlketónmigu.

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

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

#### Mögulegar milliverkanir við olanzapin

Þar sem olanzapin er umbrotið um CYP1A2, geta efni sem örva eða letja þetta ísóensím haft áhrif á lyfjahvörf olanzapins.

#### Virkjun CYP1A2

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

#### Hömlun CYP1A2

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

#### Lækkað aðgengi

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

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

#### Hugsanleg áhrif olanzapins á önnur lyf

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

Olanzapin hemur ekki aðal CYP450 ísóensímín 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).

Olanzapin olli engum milliverkunum þegar það var gefið samhliða lítíum eða biperideni.

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 annarra lyfja sem geta haft bælandi áhrif á miðtaugakerfið.

Ekki er mælt með samhliða notkun olanzapins og parkinsonslyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm 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 fyrirbyggjandi nægar vel skipulagðar rannsóknir á lyfinu hjá þunguðum konum. Sjúklingum er ráðlagt að láta lækni sinn vita ef þær eru 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 föstrið.

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðlyfjum (m.a. olanzapin) síðustu þrjú 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, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndruna, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum.

### Brjóstgjöf

Olanzapin var skilið út í brjóstamjólk í rannsókn á brjóstgjöf hjá heilbrigðum konum. Við jafnstöðubéttni var áætlað að barnið væri að meðaltali útsett (mg/kg) fyrir 1,8% af olanzapin skammti móður. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa ekki barn á brjósti meðan á töku olanzapins 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, hækkað prolaktín, kólesteról, sykur og þriglýseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvíldaróþol, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyfitruflun, réttstöðuþrýstingsfall, andkólinvirkni, tímabundin einkennalaus hækkun á lifrar aminótransferösum (sjá kafla 4.4), útbrot, þröttleysi, þreyta, hiti, liðverkir, hækkaður alkalískur fosfatasi, hár gammaglútamýltransferasi, há þvagsýra, hár kreatínfosfókínasi og bjúgur.

Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu

Eftirfarandi tafla með aukaverkunum og rannsóknaniðurstöðum byggist á aukaverkanatilkyningum eftir markaðsetningu og úr klínískum rannsóknum. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Eftirfarandi tíðniflokkun er notuð: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  og til  $1/1000$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10000$  til  $1/1000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10000$ ), 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 Hvítfrumnafe ð <sup>10</sup> Daufkyrningaf æð <sup>10</sup>		Blóðflagnafæ ð <sup>11</sup>	
<b>Ónæmiskerfi</b>				
		Ofnæmisviðbrö gð <sup>11</sup>		
<b>Efnaskipti og næring</b>				
Þyngdaraukning <sup>1</sup>	Hækkuð kólesteról-gildi <sup>2</sup> .3 Hækkaður blóðsykur <sup>4</sup> Hækkaðir þríglyseríðar <sup>2,5</sup> Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýring u eða dáí, þar með talin fáein dauðsföll (sjá kafla 4.4) <sup>11</sup> .	Lágur líkamshiti <sup>12</sup>	
<b>Taugakerfi</b>				
Svefnhöfgi	Sundl, Hvíldaróþól <sup>6</sup> , Parkinsonsein kenni <sup>6</sup> Hreyfitruflun <sup>6</sup>	Tilkynnt var um flog þar sem í flestum tilfellum var um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum <sup>11</sup> .  Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknattahreyf ingar) <sup>11</sup>  Síðkomnar hreyfitruflanir <sup>11</sup>  Minnisleysi <sup>9</sup>  Þvoglumælg Stam <sup>11</sup> Fótaóeirð <sup>11</sup>	Illkynja sefunar heilkenni) (sjá kafla 4.4) <sup>12</sup> .  Fráhvarfsein kenni <sup>7, 12</sup>	
<b>Hjarta</b>				
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla	Sleglahraðslá ttur/tif, skyndidauði	



		4.4)	(sjá kafla 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Æðar</b>				
Réttstöðubrýstingfall <sup>10</sup>		Segarek (þar með talið lungnablóðrek og segamyndun í djúplægri bláæð) (sjá kafla 4.4)		
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>				
		Blóðnasir <sup>9</sup>		
<b>Meltingarfæri</b>				
	Væg, skammvinn andkólinvirk 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 á lifrar amínótransferösum (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	Ljósnaemisviðbrögð Skalli		Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>				
	Liðverkir <sup>9</sup>		Rákvöðvasun drun <sup>11</sup>	
<b>Nýru og þvaggfæri</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>				
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð	Tíðateppa Brjóstastækkun Mjólkurflæði	Langvarandi stinning reðurs <sup>12</sup>	

	kynhvöt hjá körlum og konum	hjá konum Brjóstastækkun hjá körlum		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>				
	Þróttleysi Þreyta Bjúgur Hiti <sup>10</sup>			
<b>Rannsóknarniðustöður</b>				
Hækkað prólaktín í plásmá <sup>8</sup>	Hækkaður alkalískur fosfatasi <sup>10</sup> Hár kreatín fosfókínasi <sup>11</sup> Hár gammaglutam ýl-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%).

<sup>2</sup> Meðal hækkun á fastandi blóðfitum (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 ( $< 1,69$  mmól/l) -  $< 2,26$  mmól/l) í há ( $< 2,26$  mmól/l) var mjög algeng.

<sup>6</sup> Í klínískum rannsóknum, hefur nýgengi parkinsonseinkenna og truflaðrar vöðvaspennu hjá sjúklingum sem fengu olanzapín verið tölulega aukíð, 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 títrúða skammta af haloperíðóli. Vegna skorts á nákvæmum upplýsingum um einstaklingsbundnar bráðar og síðkomnar utanstrýtuheyrifitruflanir, 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.

<sup>9</sup> Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapin .

<sup>10</sup> Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapin.

<sup>11</sup> Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapin.

<sup>12</sup> 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 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 olanzapin meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaæðaáfalla en lyfleysa (sjá einnig kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapins hjá þessum sjúklingahópi voru óeðlilegt göngulag og byltur. Lungnabólga, hækkaður líkamshiti, þreyta, hörundsroði, ofsjónir og þvagleki voru algengar aukaverkanir.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðrof sem orsakast af lyfjum (dópamínvirk lyf) sem tengist parkinsonssjúkdómi, hafa tilkynningar um versnun parkinsonseinkenna og ofskeyningar 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 hlutleysiskyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmáþéttni valpróats. Þegar olanzapin var gefið samhliða litíum eða valpróati varð vart við aukningu (>10%) á eftirtöldum einkennum; skjálfta, munnhurrki, 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 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 ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

<b>Efnaskipti og næring</b> <i>Mjög algengar:</i> Þyngdaraukning <sup>13</sup> , hækkaðir þriglýseríðar <sup>14</sup> , aukin matarlyst <i>Algengar:</i> Hækkuð kólesterólgildi <sup>15</sup>
<b>Taugakerfi</b> <i>Mjög algengar:</i> Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfgi)
<b>Meltingarfæri</b> <i>Algengar:</i> Munnþurrkur
<b>Lifur og gall</b> <i>Mjög algengar:</i> Hækkun á lifrar amínótransferösum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> <i>Mjög algengar:</i> Lækkun á heildar bilirubini, hækkað GGT, hækkað prólaktín í plasma <sup>16</sup>

<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 þriglýseríða 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 prólaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

#### 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtnun

### Einkenni

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

Aðrar marktækar afleiðingar ofskömmtnunar eru rugl, krampar, meðvitundarleysi, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), öndunarbæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir ( $<2\%$  ofskömmtnunartilfella) og 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 um það bil 2 g af olanzapíni til inntöku.

### Meðferð

Það er ekki til neitt sértækt 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. 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 læknisfræðilegt 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 geðrofslyf, 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>; kólnirvirka m1M1-m5 M5 múskarín viðtaka;  $\alpha_1$ -adrenvirka og histamín H1 viðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á 5HT, dópamín og kólnirvirki sem samræmist því hvernig það binst við viðtakana. Olanzapín sýndi meiri sækni í serótónín 5HT<sub>2</sub> viðtaka en í dópamín D<sub>2</sub> viðtaka í *in vitro* rannsóknum og meiri áhrif á 5HT<sub>2</sub> virkni en D<sub>2</sub> virkni í *in vivo* líkönum. 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 meðvituðum og/eða ómeðvituðum varnarviðbrögðum, en það er próf sem segir til um verkun geðrofslyfja, við lægri skammta en valda dástjarfa, en það er verkun sem segir til um aukaverkanir á hreyfikerfi. Ólíkt sumum öðrum geðrofslyfjum, eykur olanzapín svörum í „kvíðastillingar“ prófi.

Eftir stakan skammt (10 mg) til inntöku sýndi PET rannsókn (Positron Emission Tomografi) hjá heilbrigðum einstaklingum að olanzapín batt fleiri 5HT<sub>2A</sub> viðtaka en dópamín D<sub>2</sub> viðtaka. Þar að auki sýndi SPECT rannsókn (single photon emission computed tomography) á geðklofa sjúklingum að þeir sjúklingar sem svöruðu olanzapíni höfðu minni striatal D<sub>2</sub>-bindingu en sjúklingar sem svöruðu einhverju öðru geðrofslyfi og risperidoni, en voru hins vegar sambærilegir við sjúklinga sem svöruðu clozapíni.

#### Klínísk virkni

Í tveimur af tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu og tveimur af þremur samanburðarrannsóknum við aðra meðferð með yfir 2.900 geðklofa sjúklingum, með bæði jákvæð og neikvæð einkenni, var tölfræðilega marktækur munur á því hve olanzapín bætti neikvæð og jákvæð einkenni miðað við samanburðarhópa.

Í fjölþjóða, tvíblindri samanburðarrannsókn á geðklofa, hvarfageðklofa (schizoaffective) og öðrum svipuðum kvillum, sem tók til 1.481 sjúklinga er höfðu mismikil þunglyndiseinkenni fyrir meðferð, (meðaltal fyrir meðferð 16,6 stig á Montgomery-Asberg þunglyndisskala) sýndi síðari framsýn greining á breytingum á tilfinningaástandi (mood score) frá upphafi rannsóknar að endapunkti marktæka yfirburði ( $p=0,001$ ) olanzapíns (-6,0) yfir halóperidól (-3,1).

Olanzapín sýndi betri verkun en bæði lyfleysa og seminatríum valpróat (divalproex) í því að draga úr geðhæðareinkennum á 3 vikum hjá sjúklingum með geðhæð og blandaða geðhvarfasýki. Olanzapín sýndi einnig sambærilega verkun við halóperidól þegar metið var hlutfall sjúklinga sem hafði fengið bata á einkennum geðhæðar og þunglyndis eftir 6 og 12 vikur. Þegar 10 mg skammti af olanzapíni (samhliða litíum eða valpróati) var bætt við meðferð sjúklinga sem fengu litíum eða valpróat í að minnsta kosti 2 vikur í rannsókn á samhliða meðferð, dró úr geðhæðareinkennum meira en eftir einlyfjameðferð með litíum eða valpróat í 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 aðalendapunkt 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 samsettri meðferð 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 aðalendapunkt 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 (litíum eða valpróat) sýndi langtíma samhliða meðferð olanzapins með litíum eða valpróati ekki tölfræðilega marktækt betri áhrif en litíum eða valpróat eitt sér til að seinka endurupptöku geðhvarfa, skilgreint samkvæmt einkennum (sjúkdómsgreiningu).

### Börn

Gögn um verkun lyfsins hjá unglungum (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 unglunga. 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 unglungum marktækt meiri en hjá fullorðnum. Breytingar á fastandi kólesteróli, LDL kólesteróli, þríglýseríðum, og prólaktíni (sjá kafla 4.4 og 4.8) voru meiri hjá unglungum en hjá fullorðnum. Engin gögn eru til frá samanburðarrannsóknum um viðhald meðferðar né 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**

### Frásog

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

### Dreifing

Binding olanzapins við plasmaprótín var u.þ.b. 93 % þegar styrkur lyfsins var á bilinu 7-1.000 ng/ml. Olanzapin er aðallega bundið albúmíni og  $\alpha$ 1-sýru-glýkópróteini.

### Umbrot

Umbrot olanzapins fer 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 blóð-heila 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.

### Brotthvarf

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

Hjá öldruðum, heilbrigðum einstaklingum (65 ára og eldri) var meðalhelmingunartími brotthvarfs lyfsins lengri (51,8 samanborið við 33,8 klst) og úthreinsun lægri (17,5 samanborið við 18,2 l/klst.) en hjá fullorðnum einstaklingum. Breytileikinn í lyfjahvörfum lyfsins hjá öldruðum einstaklingum er innan eðlilegs breytileika hjá fullorðnum einstaklingum. Hjá 44 geðklofa sjúklingum >65 ára voru aukaverkanir eftir skammta á bilinu 5-20 mg/dag ekki frábrugðnar aukaverkunum fullorðinna sjúklinga.

Hjá konum var meðalhelmingunartími brotthvarfs örlítið lengri (36,7 samanborið við 32,3 klst.) og úthreinsun lægri (18,9 samanborið við 27,3 l/klst.) en hjá körlum. Olanzapin (5-20 mg) sýndi samt sem áður sambærilegt öryggi hjá konum ( $n=467$ ) og körlum ( $n=869$ ).

### Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun <10 ml/mín) við heilbrigða einstaklinga sýndi ekki marktækan mun á meðalhelmingunartíma brotthvarfs (37,7 samanborið við 32,4 klst.) né úthreinsun (21,2 samanborið við 25,0 l/klst.). Rannsókn á heildar

umbroti olanzapins í líkamanum sýndi að um 57 % af geislamerktu olanzapini fannst í þvagi, að mestu í forni 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 lítilla 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 meðalhelmingunartími brotthvarfs lengdur (38,6 samanborið við 30,4 klst.) og úthreinsun var lægri (18,6 samanborið við 27,7 l/klst.).

Úthreinsun olanzapins í plasma er lægri hjá öldruðum en yngri einstaklingum, konum en körlum og 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 unglíngum og hjá fullorðnum. Í klínískum rannsóknum, var meðal útsetning á olanzapín 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 (stakur skammtur)

Einkenni eitruverkana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkennum öflugra geðrofslyfja: Vanvirgni, meðvitundarleysi, skjálfti, klónískir krampar, aukin munnvatnsmyndun og minnkuð þyngdaraukning. Miðgildi skammta sem ollu dauða voru u.þ.b. 210 mg/kg fyrir mús og 175 mg/kg fyrir rottur. Hundar lifðu af allt að 100 mg/kg í stökum skömmtum. Klínísk einkenni voru roun, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, aukin hjartsláttartíðni, öndunarerfiðleikar, þröng sjáöldur og lystarleysi. Hjá öpum ollu stakir 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 samræmi við hækkun á prólaktíni hjá rottum voru minnkuð þyngd eggjastokka og legs auk breytinga á slímhúð í leggöngum og mjólkurkirtlum.

#### Eitranir á blóðhag

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 þó um eitruáhrif á beinmerg. Afturkræf fækkun á hlutleysiskyrningum, 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 herra 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 estrogenlotur komu fram við skammtinn 1,1 mg/kg (þefaldur 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**

Mannítól E 421  
Örkristallaður sellúlósi  
Aspartam E 951  
Krospóvidon  
Magnesíum sterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

30 mánuður

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Ál-/álþynnupakkningar með öskjum með 28, 56 töflum í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**



EU/1/09/597/001

EU/1/09/597/006

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11 Desember 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 Ágúst 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Olazax 7,5 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 7,5 mg af olanzapíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 0,35 mg af aspartami.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla

Gular, flatar, kringlóttar töflur með sniðbrún, ígrafnar með 'C' á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### *Fullorðnir*

Olanzapín er ætlað til meðferðar við geðklofa.

Olanzapín er einnig virkt til framhaldsmeðferðar fyrir sjúklinga sem hafa sýnt bata við byrjun meðferðar.

Olanzapín er ætlað til meðferðar við meðal til alvarlegri geðhæð

Hjá sjúklingum þar sem geðhæðarlota hefur svarað olanzapín meðferð, er olanzapín 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 olanzapín einu sinni á dag í byrjun meðferðar.

Geðhæð: Upphafsskammtur er 15 mg einu sinni á dag í eins lyfs meðferð eða 10 mg á dag í samhliða meðferð (sjá kafla 5.1).

Fyrirbyggjandi við endurupptöku geðhvarfa: Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg/dag. Fyrir sjúklinga sem hafa fengið olanzapín við geðhæð, er sami skammtur notaður áfram í fyrirbyggjandi meðferð. Ef vart verður við geðhæð, blönduð einkenni, eða þunglyndi skal halda olanzapín 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 endurupptöku geðhvarfa má breyta þessum skammti 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 tíma fresti. Gefa má olanzapín án tillits til máltíða því frásög er óháð fæðu. Íhuga ætti að minnka skammta smám saman þegar meðferð með olanzapíni er hætt.

## *Sérstakir sjúklingahópar*

### *Aldraðir*

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

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

Íhuga skal að gefa þessum einstaklingum lægri byrjunarskammt (5 mg). Ef um er að ræða skerta lifrarstarfsemi (skorpulifur, Childs-Pugh Class A eða B), á 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. öldruð kona 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 unglinga yngri en 18 ára þar sem engin gögn liggja fyrir um öryggi og verkun. Í stuttum rannsóknum hefur verið tilkynnt um meiri þyngdaraukningu og meiribreytingar á lípið-og prólaktíngildum hjá unglíngum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu 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 atferlissröskun*

Ekki er mælt með notkun olanzapin hjá sjúklingum með geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskun 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 atferlissraskanir, 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) eða samhliða notkun benzodíazepína. Hins vegar var dánartíðnin hærri hjá sjúklingunum sem fengu meðhöndlun með olanzapini en lyfleysu óháð þessum áhættuþáttum.

Heilaæðaáföll (t.d. heilablóðfall, tímabundin blóðþurrð í heila), þ.á m. dauðsföll, komu fram í þessum sömu klínískum rannsóknum. Heilaæðaáföll voru þrefalt líklegri meðal sjúklinga sem fengu olanzapin en þeirra sem fengu lyfleysu (1,3 % samanborið við 0,4 %). Allir sjúklingarnir sem fengu meðferð með olanzapini og lyfleysu og fengu heilaæðaáföll voru með fyrirfram þekkta áhættuþætti. Sýnt var fram á að aldur > 75 ár og vitglöp tengd æðasjúkdómum eða af blönduðum orsökum auka hættu á

heilæðaáfallum í tengslum við olanzapín meðferð. Virkni olanzapíns var ekki staðfest í þessum rannsóknum.

#### Parkinsonssjúkdómur

Ekki er mælt með notkun olanzapíns til meðferðar á geðrofi sem rekja má til dópamínvirkra lyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm. 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 olanzapín 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 olanzapíni var hafin með 2,5 mg/dag og lækniurinn gat aukið skammtinn að hámarki í 15 mg/dag með hliðsjón af mati hans á klínískum einkennum sjúklings.

#### Illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome)

Illkynja sefunarheilkenni er ástand sem getur verið lífshættulegt og tengist meðferð með geðrofslyfjum. Mjög sjaldgæfar tilkynningar um illkynja sefunarheilkenni hafa líka borist í tengslum við notkun olanzapíns. Klínísk einkenni illkynja sefunarheilkennis eru ofurhiti, vöðvastífni, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur puls eða óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókínasi, myoglóbúlín í þvagi (rákvöðvasundrun) og bráð nýrnabilun. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til illkynja sefunarheilkennis eða hefur hækkaðan líkamshita án þekkrar skýringar og án annarra klínískra einkenna um illkynja sefunarheilkenni skal hætta notkun allra geðrofslyfja, þar með talið olanzapíns.

#### Hár blóðsykur og sykursýki

Blóðsykurshækkun og/eða þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða meðvitundarleysi, hefur í sjaldgæfum tilvikum verið lýst og einnig nokkrum dauðsföllum (sjá kafla 4.8). Þyngdaraukningu hafði þá stundum verið lýst áður, sem gæti aukið áhættuna. Sérstaklega er mælt með viðeigandi eftirliti í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á geðrofi, t.d. með mælingu á blóðsykri við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á árs fresti.

Fylgjast skal með sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið olanzapín, með tilliti til 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 versunar á stjórnun blóðsykurs. Vigta ber sjúklinga reglulega, t.d. við upphaf meðferðar, 4, 8 og 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á þriggja mánaða fresti.

#### Lípíðbreytingar

Vart hefur orðið við óæskilegar breytingar á lípíðum hjá sjúklingum sem fá olanzapín 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 olanzapín, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á 5 ára fresti.

#### Andkólínvirkni

Þrátt fyrir að olanzapín hafi sýnt andkólínvirk áhrif in vitro, hafa klínískar rannsóknir sýnt lágt nýgengi slíkra einkenna. Þar sem klínísk reynsla olanzapíns 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 lifrar amínótransferösum, alanín transferasa (ALT) og/eða, aspartat transferasa (AST) hefur stundum verið lýst, sérstaklega í upphafi meðferðar.

Gæta skal varúðar og eftirfylgni viðhöfð hjá sjúklingum með hækkað ALT og/eða AST, hjá sjúklingum sem hafa 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 minnkaða virkni beinmergs vegna lyfjanotkunar, hjá sjúklingum sem hafa minnkaða virkni beinmergs vegna annars sjúkdóms, geislameðferðar eða krabbameinslyfjameðferðar, og hjá sjúklingum sem hafa eósíníklafjöld eða mergfrumnafrjölunarsjúkdóma. 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 sjaldan verið lýst ( $> 0,01\%$  og  $< 0,1\%$ ) 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

Örsjaldan ( $< 0,01\%$ ) hafa borist tilkynningar 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.

#### Flog

Olanzapin skal notað með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog eða hafa sjúkdóma sem geta lækkað krampaþröskuldinn. Flog sjást sjaldan hjá sjúklingum sem fá meðferð með olanzapini. Í flestum tilvikum er jafnframt um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum.

#### Síðkomnar hreyfitruflanir

Í samanburðarrannsóknum við aðra meðferð sem stóðu í allt að eitt ár voru hreyfitruflanir af völdum lyfja tölfraðilega marktækt sjaldnar tengdar olanzapini. Hins vegar aukast líkur á síðkomnum hreyfitruflunum við langtíma notkun og ef hreyfitruflanir koma fram í 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.

#### Réttstöðubrýstingsfall

Réttstöðubrýstingsfall 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 olanzapini. Í afturvirkri athugunáhorfsrannsókn á rannsóknarþýði, var hættan á mögulegum skyndilegum hjartadauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með olanzapini tvöfalt hærri en hættan hjá sjúklingum sem ekki nota geðrofslyf. Í rannsókninni var hættan af notkun olanzapins sambærileg við hættuna af völdum frábrugðinnaóhefðbundinna geðrofslyfja sem tekin voru með í safngreiningunni

### Börn

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

### Fenýlalanín

Olazax tafla inniheldur aspartam, sem breytist í fenýlalanín. Kann að vera skaðlegt einstaklingum með fenýlketónmigu.

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

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

### Mögulegar milliverkanir við olanzapin

Þar sem olanzapin er umbrotið um CYP1A2, geta efni sem örva eða letja þetta ísóensím haft áhrif á lyfjahvörf olanzapins.

### Virkjun CYP1A2

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

### Hömlun CYP1A2

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

### Lækkað aðgengi

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

Ekki hafa fundist merki um að flúoxetín (CYP2D6 hemill), einstakir skammtar af sýrubindandi lyfjum (ál-, magnesíumsambönd) eða cimetidini hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf olanzapins.

### Hugsanleg áhrif olanzapins á önnur lyf

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

Olanzapin hemur ekki aðal CYP450 ísóensímín *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).

Olanzapin olli engum milliverkunum þegar það var gefið samhliða lítíum eða biperideni.

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 annarra lyfja sem geta haft bælandi áhrif á miðtaugakerfið.

Ekki er mælt með samhliða notkun olanzapins og parkinsonslyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm 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 fyrirbyggjandi nægar vel skipulagðar rannsóknir á lyfinu hjá þunguðum konum. Sjúklingum er ráðlagt að láta lækni sinn vita ef þær eru þungaðar eða ráðgera barneignir meðan þær taka lyfið. Þar sem þekking var áhrif lyfsins á fóstur er takmörkuð skal olanzapin einungis notað hjá þunguðum konum ef ávinningur af meðferðinni er talinn réttlæta áhættuna fyrir föstrið.

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðlyfjum (m.a. olanzapin) síðustu þrjú 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, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndruna, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum.

#### Brjóstgjöf

Olanzapin var skilið út í brjóstamjólki í rannsókn á brjóstgjöf hjá heilbrigðum konum. Við jafnstöðubéttni var áætlað að barnið væri að meðaltali útsett (mg/kg) fyrir 1,8% af olanzapin skammti móður. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa ekki barn á brjósti meðan á töku olanzapins 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, hækkað prolaktín, kólesteról, sykur og þríglýseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvíldaróþol, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyfitruflun, réttstöðuþrýstingsfall, andkólnvirkni, tímabundin einkennalaus hækkun á lifrar aminótransferösum (sjá kafla 4.4), útbrot, þróttleysi, þreyta, hiti, liðverkir, hækkaður alkalískur fosfatasi, hár gammaglútámýltransferasi, há þvagsýra, hár kreatínfosfókínasi 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 ( $\geq 1/10$ ), 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 fyrirleggjandi gögnum).

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>				
	Eósíníklafjöld Hvítfrumnafe ð <sup>10</sup> Daufkyrningaf æð <sup>10</sup>		Blóðflagnafæ ð <sup>11</sup>	
<b>Ónæmiskerfi</b>				
		Ofnæmisviðbrö gð <sup>11</sup>		
<b>Efnaskipti og næring</b>				
Þyngdaraukning <sup>1</sup>	Hækkuð kólesterólgildi <sup>2</sup> <sup>3</sup> Hækkaður blóðsykur <sup>4</sup> Hækkaðir þríglyseríðar <sup>2,5</sup> Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýring u 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> , Parkinsonsein kenni <sup>6</sup> Hreyfitruflun <sup>6</sup>	Tilkynnt var um flog þar sem í flestum tilfellum var um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum <sup>11</sup> .  Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknattahreyf ingar) <sup>11</sup>  Síðkomnar hreyfitruflanir <sup>11</sup>  Minnisleysi <sup>9</sup>  Þvoglumælg Stam <sup>11</sup> Fótaóeirð <sup>11</sup>	Illkynja sefunar heilkenni) (sjá kafla 4.4) <sup>12</sup> .  Fráhvarfsein kenni <sup>7, 12</sup>	
<b>Hjarta</b>				
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðslá ttur/tif, skyndidauði (sjá kafla 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Æðar</b>				
Réttstöðubrýsti ngsfall <sup>10</sup>		Segarek (þar með talið		



		lungnablóðrek og segamyndun í djúplægri bláæð) (sjá kafla 4.4)		
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>				
		Blóðnasir <sup>9</sup>		
<b>Meltingarfæri</b>				
	Væg, skammvinn andkólinvirk 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 á lifrar amínótransferösum (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	Ljósnaemisviðbrögð Skalli		Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>				
	Liðverkir <sup>9</sup>		Rákvöðvasun drun <sup>11</sup>	
<b>Nýru og þvaggfæri</b>				
		Þvagleki Þvagteppa Þvagtregða <sup>11</sup>		
<b>Meðganga, sængurlega og burðarmál</b>				
				Fráhvarfseinken ni lyfja hjá nýbura (sjá kafla 4.6)
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>				
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð kynhvöt hjá körlum og konum	Tíðateppa Brjóstastækkun Mjólkurflæði hjá konum Brjóstastækkun hjá körlum	Langvarandi stinning reðurs <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 kreatín fosfókínasi <sup>11</sup> Hár gammaglutam ýl-transferasi <sup>10</sup> Há þvagsýra <sup>10</sup>	Hækkað heildar bíilirúbín		

<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 fastandi blóðfitum (heildarkólesteról, LDL kólesteról og þríglyseríðar) 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 þríglyseríðum frá jaðargildum í upphafi ( $< 1,69$  mmól/l) -  $< 2,26$  mmól/l) í há ( $< 2,26$  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 titruða 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 plasmáþéttni 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.

<sup>9</sup> Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapín .

<sup>10</sup> Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

<sup>11</sup> Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapin.

<sup>12</sup> 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 líkamsþyngd, blóðsykri, heildar/LDL/HDL kólesteróli eða þrigglýseríðum jókst með tíma. Hjá fullorðnum sjúklingum sem luku 9-12 mánaða meðferð, hægði á hækun 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 einnig kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapins hjá þessum sjúklingahópi voru óeðlilegt göngulag og byltur. Lungnabólga, hækkaður líkamshiti, þreyta, hörundsroði, ofsjónir og þvagleki voru algengar aukaverkanir.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðrof sem orsakast af lyfjum (dópamínvirk lyf) sem tengist parkinsonssjúkdómi, hafa tilkynningar um versnun parkinsonseinkenna og ofskeyningar 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 hlutleysiskyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmáþéttni valpróats. Þegar olanzapin var gefið samhliða litíum eða valpróati varð vart við aukningu (>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  $< 1/10$ ).

<b>Efnaskipti og næring</b> <i>Mjög algengar:</i> Þyngdaraukning <sup>13</sup> , hækkaðir þriglýseríðar <sup>14</sup> , aukin matarlyst <i>Algengar:</i> Hækkuð kólesterólgildi <sup>15</sup>
<b>Taugakerfi</b> <i>Mjög algengar:</i> Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfgi)
<b>Meltingarfæri</b> <i>Algengar:</i> Munnþurrkur
<b>Lifur og gall</b> <i>Mjög algengar:</i> Hækkun á lifrar amínótransferösum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> <i>Mjög algengar:</i> Lækkun á heildar bilirubini, hækkað GGT, hækkað prólaktín í plasma <sup>16</sup>

<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 þriglýseríða 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 prólaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

#### 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtnun

### Einkenni

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

Aðrar marktækar afleiðingar ofskömmtnunar eru rugl, krampar, meðvitundarleysi, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), öndunarþæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir ( $<2\%$  ofskömmtnunartilfella) og 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 um það bil 2 g af olanzapíni til inntöku.

### Meðferð

Það er ekki til neitt sértækt 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. 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 læknisfræðilegt 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 geðrofslyf, virkt gegn geðhæð og geðsveiflum með víðtæk lyfhrif á mismunandi viðtakakerfi.

Í forklínískum rannsóknum sýndi olanzapín mismunandi sækni ( $K_i$ ;  $<100$  nM) í serótónín  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; dópamín  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; kólnvirka m1M1-m5 M5 múskarín viðtaka;  $\alpha_1$ -adrenvirka og histamín H1 viðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á  $5HT$ , dópamín og kólnvirkni sem samræmist því hvernig það binst við viðtakana. Olanzapín sýndi meiri sækni í serótónín  $5HT_2$  viðtaka en í dópamín  $D_2$  viðtaka í *in vitro* rannsóknum og meiri áhrif á  $5HT_2$  virkni en  $D_2$  virkni í *in vivo* líkönnum. 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 meðvituðum og/eða ómeðvituðum varnarviðbrögðum, en það er próf sem segir til um verkun geðrofslyfja, við lægri skammta en valda dástjarfa, en það er verkun sem segir til um aukaverkanir á hreyfikerfi. Ólíkt sumum öðrum geðrofslyfjum, eykur olanzapín svörum í „kvíðastillingar“ prófi.

Eftir stakan skammt (10 mg) til inntöku sýndi PET rannsókn (Positron Emission Tomografi) hjá heilbrigðum einstaklingum að olanzapín batt fleiri  $5HT_{2A}$  viðtaka en dópamín  $D_2$  viðtaka. Þar að auki sýndi SPECT rannsókn (single photon emission computed tomography) á geðklofa sjúklingum að þeir sjúklingar sem svöruðu olanzapíni höfðu minni striatal  $D_2$ -bindingu en sjúklingar sem svöruðu einhverju öðru geðrofslyfi og risperidoni, en voru hins vegar sambærilegir við sjúklinga sem svöruðu clozapíni.

#### Klínísk virkni

Í tveimur af tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu og tveimur af þremur samanburðarrannsóknum við aðra meðferð með yfir 2.900 geðklofa sjúklingum, með bæði jákvæð og neikvæð einkenni, var tölfræðilega marktækur munur á því hve olanzapín bætti neikvæð og jákvæð einkenni miðað við samanburðarhópa.

Í fjölþjóða, tvíblindri samanburðarrannsókn á geðklofa, hvarfageðklofa (schizoaffective) og öðrum svipuðum kvillum, sem tók til 1.481 sjúklinga er höfðu mismikil þunglyndiseinkenni fyrir meðferð, (meðaltal fyrir meðferð 16,6 stig á Montgomery-Asberg þunglyndisskala) sýndi síðari framsýn greining á breytingum á tilfinningaástandi (mood score) frá upphafi rannsóknar að endapunkti marktæka yfirburði ( $p=0,001$ ) olanzapíns (-6,0) yfir halóperidól (-3,1).

Olanzapín sýndi betri verkun en bæði lyfleysa og seminatríum valpróat (divalproex) í því að draga úr geðhæðareinkennum á 3 vikum hjá sjúklingum með geðhæð og blandaða geðhvarfasýki. Olanzapín sýndi einnig sambærilega verkun við halóperidól þegar metið var hlutfall sjúklinga sem hafði fengið bata á einkennum geðhæðar og þunglyndis eftir 6 og 12 vikur. Þegar 10 mg skammti af olanzapíni (samhliða litíum eða valpróati) var bætt við meðferð sjúklinga sem fengu litíum eða valpróat í að minnsta kosti 2 vikur í rannsókn á samhliða meðferð, dró úr geðhæðareinkennum meira en eftir einlyfjameðferð með litíum eða valpróat í 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 aðalendapunkt 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 samsettri meðferð 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 aðalendapunkt 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 (litíum eða valpróat) sýndi langtíma samhliða meðferð olanzapins með litíum eða valpróati ekki tölfræðilega marktækt betri áhrif en litíum eða valpróat eitt sér til að seinka endurupptöku 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 unglíngja. 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 frá samanburðarrannsóknum um viðhald meðferðar né 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**

### Frásog

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

### Dreifing

Binding olanzapins við plasmaprótín var u.þ.b. 93 % þegar styrkur lyfsins var á bilinu 7-1.000 ng/ml. Olanzapin er aðallega bundið albúmíni og  $\alpha$ 1-sýru-glýkópróteini.

### Umbrot

Umbrot olanzapins fer 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 blóð-heila 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.

### Brotthvarf

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

Hjá öldruðum, heilbrigðum einstaklingum (65 ára og eldri) var meðalhelmingunartími brotthvarfs lyfsins lengri (51,8 samanborið við 33,8 klst) og úthreinsun lægri (17,5 samanborið við 18,2 l/klst.) en hjá fullorðnum einstaklingum. Breytileikinn í lyfjahvörfum lyfsins hjá öldruðum einstaklingum er innan eðlilegs breytileika hjá fullorðnum einstaklingum. Hjá 44 geðklofa sjúklingum >65 ára voru aukaverkanir eftir skammta á bilinu 5-20 mg/dag ekki frábrugðnar aukaverkunum fullorðinna sjúklinga.

Hjá konum var meðalhelmingunartími brotthvarfs örlítið lengri (36,7 samanborið við 32,3 klst.) og úthreinsun lægri (18,9 samanborið við 27,3 l/klst.) en hjá körlum. Olanzapin (5-20 mg) sýndi samt sem áður sambærilegt öryggi hjá konum ( $n=467$ ) og körlum ( $n=869$ ).

### Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun <10 ml/mín) við heilbrigða einstaklinga sýndi ekki marktækan mun á meðalhelmingunartíma brotthvarfs (37,7 samanborið við 32,4 klst.) né úthreinsun (21,2 samanborið við 25,0 l/klst.). Rannsókn á heildar

umbroti olanzapins í líkamanum sýndi að um 57 % af geislamerktu olanzapini fannst í þvagi, að mestu í forni 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 lítilega 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 meðalhelmingunartími brotthvarfs lengdur (38,6 samanborið við 30,4 klst.) og úthreinsun var lægri (18,6 samanborið við 27,7 l/klst.).

Úthreinsun olanzapins í plasma er lægri hjá öldruðum en yngri einstaklingum, konum en körlum og 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 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 (stakur skammtur)

Einkenni eitruverkana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkenni öflugra geðrofslyfja: Vanvirgni, 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 stökum skömmtum. Klínísk einkenni voru roun, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, aukin hjartsláttartíðni, öndunarerfiðleikar, þröng sjáöldur og lystarleysi. Hjá öpum ollu stakir 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, andkólinvirk áhrif og breytingar á blóðhag mest áberandi. Það myndaðist þol gegn miðtaugakerfishömluninni. Ýmis vöxtur minnkaði við háa skammta. Afturkræfar breytingar sem voru í samræmi við hækkun á prólaktíni hjá rottum voru minnkuð þyngd eggjastokka og legs auk breytinga á slímhúð í leggöngum og mjólkurkirtlum.

#### Eitranir á blóðhag

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 þó um eitruáhrif á beinmerg. Afturkræf fækkun á hlutleysiskyrningum, 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 herra 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 estrogenlotur komu fram við skammtinn 1,1 mg/kg (þrefaldur hámarksskammtur fyrir menn) og 3 mg/kg skammtar höfðu áhrif á frjósemi rottna (nífaldur hámarksskammtur fyrir menn). Hjá afkvæmum rottanna 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**

Mannitól E 421  
Örkristallaður sellúlósi  
Aspartam E 951  
Krospóvidon  
Magnesíum sterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

30 mánuður

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Ál-/álþynnupakkningar með öskjum með 28, 56 töflum í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**



EU/1/09/597/002

EU/1/09/597/007

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11 Desember 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 Ágúst 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Olazax 10 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 10 mg af olanzapíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 0,46 mg af aspartami. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla

Gular, flatar, kringlóttar töflur með sniðbrún, ígrafnar með 'OL' á annarri hliðinni og 'D' á hinn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### *Fullorðnir*

Olanzapín er ætlað til meðferðar við geðklofa.

Olanzapín er einnig virkt til framhaldsmeðferðar fyrir sjúklinga sem hafa sýnt bata við byrjun meðferðar.

Olanzapín er ætlað til meðferðar við meðal til alvarlegri geðhæð.

Hjá sjúklingum þar sem geðhæðarlota hefur svarað olanzapín meðferð, er olanzapín 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 olanzapín einu sinni á dag í byrjun meðferðar.

Geðhæð: Upphafsskammtur er 15 mg einu sinni á dag í eins lyfs meðferð eða 10 mg á dag í samhliða meðferð (sjá kafla 5.1).

Fyrirbyggjandi við endurupptöku geðhvarfa: Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg/dag. Fyrir sjúklinga sem hafa fengið olanzapín við geðhæð, er sami skammtur notaður áfram í fyrirbyggjandi meðferð. Ef vart verður við geðhæð, blönduð einkenni, eða þunglyndi skal halda olanzapín 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 endurupptöku geðhvarfa má breyta þessum skammti 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 tíma fresti. Gefa má olanzapín án tillits til máltíða því frásög er óháð fæðu. Íhuga ætti að minnka skammta smám saman þegar meðferð með olanzapíni er hætt.

## Sérstakir sjúklingahópar

### Aldraðir

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

### Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

Íhuga skal að gefa þessum einstaklingum lægri byrjunarskammt (5 mg). Ef um er að ræða skerta lifrarstarfsemi (skorpulifur, Childs-Pugh Class A eða B), á 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. öldruð kona 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 unglinga yngri en 18 ára þar sem engin gögn liggja fyrir 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).

## 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu 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 atferlissröskun

Ekki er mælt með notkun olanzapin hjá sjúklingum með geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskun 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 atferlissraskanir, 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) eða samhliða notkun benzodíazepína. Hins vegar var dánartíðnin hærri hjá sjúklingunum sem fengu meðhöndlun með olanzapini en lyfleysu óháð þessum áhættuþáttum.

Heilaæðaáföll (t.d. heilablóðfall, tímabundin blóðþurrð í heila), þ.á m. dauðsföll, komu fram í þessum sömu klínískum rannsóknum. Heilaæðaáföll voru þrefalt líklegri meðal sjúklinga sem fengu olanzapin en þeirra sem fengu lyfleysu (1,3 % samanborið við 0,4 %). Allir sjúklingarnir sem fengu meðferð með olanzapini og lyfleysu og fengu heilaæðaáföll voru með fyrirfram þekkt áhættuþætti. Sýnt var fram á að aldur > 75 ár og vitglöp tengd æðasjúkdómum eða af blönduðum orsökum auka hættu

á heilaæðaaföllum í tengslum við olanzapín meðferð. Virkni olanzapíns var ekki staðfest í þessum rannsóknum.

#### Parkinsonssjúkdómur

Ekki er mælt með notkun olanzapíns til meðferðar á geðrofi sem rekja má til dópamínvirkra lyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm. 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 olanzapín sýndi ekki meiri virkni en lyfleysa á geðrofseinkennin. Skilyrði fyrir þátttöku í þessum rannsóknum var að ástand sjúklunga 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 olanzapíni 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 (neuroleptic malignant syndrome)

Illkynja sefunarheilkenni er ástand sem getur verið lífshættulegt og tengist meðferð með geðrofslyfjum. Mjög sjaldgæfar tilkynningar um illkynja sefunarheilkenni hafa líka borist í tengslum við notkun olanzapíns. Klínísk einkenni illkynja sefunarheilkennis eru ofurhiti, vöðvastífni, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur puls eða óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókínasi, myoglóbúlín í þvagi (rákvöðvasundrun) og bráð nýrnabilun. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til illkynja sefunarheilkennis eða hefur hækkaðan líkamshita án þekkrar skýringar og án annarra klínískra einkenna um illkynja sefunarheilkenni skal hætta notkun allra geðrofslyfja, þar með talið olanzapíns.

#### Hár blóðsykur og sykursýki

Blóðsykurshækkun og/eða þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða meðvitundarleysi, hefur í sjaldgæfum tilvikum verið lýst og einnig nokkrum dauðsföllum (sjá kafla 4.8). Þyngdaraukningu hafði þá stundum verið lýst áður, sem gæti aukið áhættuna. Sérstaklega er mælt með viðeigandi eftirliti í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á geðrofi, t.d. með mælingu á blóðsykri við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á árs fresti.

Fylgjast skal með sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið olanzapín, með tilliti til 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 versunar á stjórnun blóðsykurs. Vigta ber sjúklunga reglulega, t.d. við upphaf meðferðar, 4, 8 og 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á þriggja mánaða fresti.

#### Lípiðbreytingar

Vart hefur orðið við óæskilegar breytingar á lípiðum hjá sjúklingum sem fá olanzapín 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 olanzapín, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á 5 ára fresti.

#### Andkólínvirkni

Þrátt fyrir að olanzapín hafi sýnt andkólínvirk áhrif in vitro, hafa klínískar rannsóknir sýnt lágt nýgengi slíkra einkenna. Þar sem klínísk reynsla olanzapíns 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 lifrar amínótransferösum, alanín transferasa (ALT) og aspartat transferasa (AST), hefur stundum verið lýst, sérstaklega í upphafi meðferðar. Gæta skal varúðar og eftirfylgni viðhöfð hjá sjúklingum með hækkað ALT og/eða AST, hjá sjúklingum sem hafa 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 minnkaða virkni beinmergs vegna lyfjanotkunar, hjá sjúklingum sem hafa minnkaða virkni beinmergs vegna annars sjúkdóms, geislameðferðar eða krabbameinslyfjameðferðar, og hjá sjúklingum sem hafa eósíníklafjöld eða mergfrumnafjölgunarsjúkdóma. Tilkynningar um daufkyrningafæð hafa verið algengar þegar olanzapín og valpróat eru gefin samhliða (sjá kafla 4.8).

#### Meðferð hætt

Bráðaeinkennum svo sem aukinni svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kvíða, ógleði eða uppköstum hefur sjaldan verið lýst ( $> 0,01\%$  og  $< 0,1\%$ ) þegar notkun olanzapíns 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 olanzapín og enginn marktækur munur var á tengdum einkennum frá hjarta samanborið við lyfleysu. Hinsvegar skal, 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.

#### Segarek

Örsjaldan ( $< 0,01\%$ ) hafa borist tilkynningar 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 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.

#### Flog

Olanzapín skal notað með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog eða hafa sjúkdóma sem geta lækkað krampaþröskuldinn. Flog sjást sjaldan hjá sjúklingum sem fá meðferð með olanzapini. Í flestum tilvikum er jafnframt um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum.

#### Síðkomnar hreyfitruflanir

Í samanburðarrannsóknum við aðra meðferð sem stóðu í allt að eitt ár voru hreyfitruflanir af völdum lyfja tölfraðilega marktækt sjaldnar tengdar olanzapini. Hins vegar aukast líkur á síðkomnum hreyfitruflunum við langtíma notkun og ef hreyfitruflanir koma fram í 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.

#### Réttstöðubrýstingsfall

Réttstöðubrýstingsfall 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 olanzapini. Í afturvirkri athugunáhorfsrannsókn á rannsóknarþýði, var hættan á mögulegum skyndilegum hjartadauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með olanzapini tvöfalt hærrí en hættan hjá sjúklingum sem ekki nota geðrofslyf. Í rannsókninni var hættan af notkun olanzapíns

## Börn

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

## Fenýlalanín

Olazax tafla inniheldur aspartam, sem breytist í fenýlalanín. Kann að vera skaðlegt einstaklingum með fenýlketónmigu.

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

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

### Mögulegar milliverkanir við olanzapin

Þar sem olanzapin er umbrotið um CYP1A2, geta efni sem örva eða letja þetta ísóensím haft áhrif á lyfjahvörf olanzapins.

### Virkjun CYP1A2

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

### Hömlun CYP1A2

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

### Lækkað aðgengi

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

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

### Hugsanleg áhrif olanzapins á önnur lyf

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

Olanzapin hemur ekki aðal CYP450 ísóensím 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).

Olanzapin olli engum milliverkunum þegar það var gefið samhliða lítíum eða biperideni.

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 annarra lyfja sem geta haft bælandi áhrif á miðtaugakerfið.

Ekki er mælt með samhliða notkun olanzapins og parkinsonslyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm 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 fyrirbyggjandi nægar vel skipulagðar rannsóknir á lyfinu hjá þunguðum konum. Sjúklingum er ráðlagt að láta lækni sinn vita ef þær eru 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 geðlyfjum (m.a. olanzapin) síðustu þrjú 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, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndruna, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið 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. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa ekki barn á brjósti meðan á töku olanzapins 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, hækkað prolaktín, kólesteról, sykur og þriglýseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvíldaróþol, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyfitruflun, réttstöðuþrýstingsfall, andkólnírvirkni, tímabundin einkennalaus hækkun á lifrar amínótransferösum (sjá kafla 4.4), útbrot, þröttleysi, þreyta, hiti, liðverkir, hækkaður alkalískur fosfatasi, hár gammaglútamýltransferasi, há þvagsýra, hár kreatínfosfókínasi og bjúgur.

Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu

Eftirfarandi tafla með aukaverkunum og rannsóknaniðurstöðum byggist á aukaverkanatilkyningum 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>				
	Eósínfíklafjöld Hvítfrumnafe ð <sup>10</sup> Daufkyrningaf æð <sup>10</sup>		Blóðflagnafæ ð <sup>11</sup>	
<b>Ónæmiskerfi</b>				
		Ofnæmisviðbrö gð <sup>11</sup>		
<b>Efnaskipti og næring</b>				
Þyngdaraukning <sup>1</sup>	Hækkuð kólesterólgildi <sup>2</sup> <sup>3</sup> Hækkaður blóðsykur <sup>4</sup> Hækkaðir þríglyseríðar <sup>2,5</sup> Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýring u eða dái, 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> , Parkinsonsein kenni <sup>6</sup> Hreyfitruflun <sup>6</sup>	Tilkynnt var um flog þar sem í flestum tilfellum var um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum <sup>11</sup> .  Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknattahreyf ingar) <sup>11</sup>  Síðkomnar hreyfitruflanir <sup>11</sup>  Minnisleysi <sup>9</sup>  Þvoglumælg Stam <sup>11</sup> Fótaóeirð <sup>11</sup>	Illkynja sefunar heilkenni) (sjá kafla 4.4) <sup>12</sup> .  Fráhvarfsein kenni <sup>7, 12</sup>	
<b>Hjarta</b>				
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðslá ttur/tif, skyndidauði (sjá kafla	



			4.4) <sup>11</sup>	
<b>Æðar</b>				
Réttstöðubrýstingfall <sup>10</sup>		Segarek (þar með talið lungnablóðrek og segamyndun í djúplægri bláæð) (sjá kafla 4.4)		
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>				
		Blóðnasir <sup>9</sup>		
<b>Meltingarfæri</b>				
	Væg, skammvinn andkólinvirk 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 á lifrar amínótransferösum (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	Ljósnaemisviðbrögð Skalli		Lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>				
	Liðverkir <sup>9</sup>		Rákvöðvasun drun <sup>11</sup>	
<b>Nýru og þvaggfæri</b>				
		Þvagleki Þvagteppa Þvagtregða <sup>11</sup>		
<b>Meðganga, sængurlega og burðarmál</b>				
				Fráhvarfseinken ni lyfja hjá nýbura (sjá kafla 4.6)
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>				
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð kynhvöt hjá	Tíðateppa Brjóstastækkun Mjólkurflæði hjá konum	Langvarandi stinning reðurs <sup>12</sup>	

	körlum og konum	Brjóstastækkun hjá körlum		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>				
	Þróttleysi Þreyta Bjúgur Hiti <sup>10</sup>			
<b>Rannsóknarniðustöður</b>				
Hækkað prólaktín í plasmá <sup>8</sup>	Hækkaður alkalískur fosfatasi <sup>10</sup> Hár kreatín fosfókínasi <sup>11</sup> Hár gammaglutam ýl-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%).

<sup>2</sup> Meðal hækkun á fastandi blóðfitum (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 ( $< 1,69$  mmól/l) -  $< 2,26$  mmól/l) í há ( $< 2,26$  mmól/l) var mjög algeng.

<sup>6</sup> Í klínískum rannsóknum, hefur nýgengi parkinsonseinkenna og truflaðrar vöðvaspennu hjá sjúklingum sem fengu olanzapín verið tölulega aukíð, en ekki reynst tölfræðilega marktækt frábrugðið samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sjúklingar sem fengu olanzapínmeðferð höfðu lægra nýgengi parkinsonseinkenna, hvíldarópols og truflaðrar vöðvaspennu en sjúklingar sem fengu títruða skammta af haloperíðóli. Vegna skorts á nákvæmum upplýsingum um einstaklingsbundnar bráðar og síðkomnar utanstrýtuheylifitruflanir, 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.

<sup>9</sup> Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapin .

<sup>10</sup> Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapin.

<sup>11</sup> Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapin.

<sup>12</sup> 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 líkamsþyngd, blóðsykri, heildar/LDL/HDL kólesteróli eða þriglýseríðum 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 olanzapin meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaæðaáfalla en lyfleysa (sjá einnig kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapins hjá þessum sjúklingahópi voru óeðlilegt göngulag og byltur. Lungnabólga, hækkaður líkamshiti, þreyta, hörundsroði, ofsjónir og þvagleki voru algengar aukaverkanir.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðrof sem orsakast af lyfjum (dópamínvirk lyf) sem tengist parkinsonssjúkdómi, hafa tilkynningar um versnun parkinsonseinkenna og ofskeyningar 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 hlutleysiskyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmáþétti valpróats. Þegar olanzapin var gefið samhliða litíum eða valpróati varð vart við aukningu (>10%) á eftirtöldum einkennum; skjálfta, munþurrki, 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 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 ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

<b>Efnaskipti og næring</b> <i>Mjög algengar:</i> Þyngdaraukning <sup>13</sup> , hækkaðir þriglýseríðar <sup>14</sup> , aukin matarlyst <i>Algengar:</i> Hækkuð kólesterólgildi <sup>15</sup>
<b>Taugakerfi</b> <i>Mjög algengar:</i> Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfgi)
<b>Meltingarfæri</b> <i>Algengar:</i> Munnþurrkur
<b>Lifur og gall</b> <i>Mjög algengar:</i> Hækkun á lifrar amínótransferösum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> <i>Mjög algengar:</i> Lækkun á heildar bilirubini, hækkað GGT, hækkað prólaktín í plasma <sup>16</sup>

<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 þriglýseríða 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 prólaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

#### 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtnun

### Einkenni

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

Aðrar marktækar afleiðingar ofskömmtnunar eru rugl, krampar, meðvitundarleysi, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), öndunarbæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir ( $<2\%$  ofskömmtnunartilfella) og 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 um það bil 2 g af olanzapíni til inntöku.

### Meðferð

Það er ekki til neitt sértækt 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. 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 læknisfræðilegt 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 geðrofsmeðferð lyf, virkt gegn geðhæð og geðsveiflum með víðtæk lyfhrif á mismunandi víðtakakerfi.

Í forklínískum rannsóknum sýndi olanzapín 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 m1M1-m5 M5 múskarín víðtaka;  $\alpha_1$ -adrenvirka og histamín H1 víðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á  $5HT$ , dópamín og kólnvirkni sem samræmist því hvernig það binst við víðtakana. Olanzapín sýndi meiri sækni í serótónín  $5HT_2$  víðtaka en í dópamín  $D_2$  víðtaka í *in vitro* rannsóknum og meiri áhrif á  $5HT_2$  virkni en  $D_2$  virkni í *in vivo* líkönum. 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 meðvituðum og/eda ómeðvituðum varnarviðbrögðum, en það er próf sem segir til um verkun geðrofslyfja, við lægri skammta en valda dástjarfa, en það er verkun sem segir til um aukaverkanir á hreyfikerfi. Ólíkt sumum öðrum geðrofslyfjum, eykur olanzapín svörum í „kvíðastillingar“ prófi.

Eftir stakan skammt (10 mg) til inntöku sýndi PET rannsókn (Positron Emission Tomografi) hjá heilbrigðum einstaklingum að olanzapín batt fleiri  $5HT_{2A}$  víðtaka en dópamín  $D_2$  víðtaka. Þar að auki sýndi SPECT rannsókn (single photon emission computed tomography) á geðklofa sjúklingum að þeir sjúklingar sem svöruðu olanzapíni höfðu minni striatal  $D_2$ -bindingu en sjúklingar sem svöruðu einhverju öðru geðrofslyfi og risperidoni, en voru hins vegar sambærilegir við sjúklinga sem svöruðu clozapíni.

#### Klínísk virkni

Í tveimur af tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu og tveimur af þremur samanburðarrannsóknum við aðra meðferð með yfir 2.900 geðklofa sjúklingum, með bæði jákvæð og neikvæð einkenni, var tölfræðilega marktækur munur á því hve olanzapín bætti neikvæð og jákvæð einkenni miðað við samanburðarhópa.

Í fjölþjóða, tvíblindri samanburðarrannsókn á geðklofa, hvarfageðklofa (schizoaffective) og öðrum svipuðum kvillum, sem tók til 1.481 sjúklinga er höfðu mismikil þunglyndiseinkenni fyrir meðferð, (meðaltal fyrir meðferð 16,6 stig á Montgomery-Asberg þunglyndisskala) sýndi síðari framsýn greining á breytingum á tilfinningaástandi (mood score) frá upphafi rannsóknar að endapunkti marktæka yfirburði ( $p=0,001$ ) olanzapíns (-6,0) yfir halóperidól (-3,1).

Olanzapín sýndi betri verkun en bæði lyfleysa og seminatríum valpróat (divalproex) í því að draga úr geðhæðareinkennum á 3 vikum hjá sjúklingum með geðhæð og blandaða geðhvarfasýki. Olanzapín sýndi einnig sambærilega verkun við halóperidól þegar metið var hlutfall sjúklinga sem hafði fengið bata á einkennum geðhæðar og þunglyndis eftir 6 og 12 vikur. Þegar 10 mg skammti af olanzapíni (samhliða litíum eða valpróati) var bætt við meðferð sjúklinga sem fengu litíum eða valpróat í að minnsta kosti 2 vikur í rannsókn á samhliða meðferð, dró úr geðhæðareinkennum meira en eftir einlyfjameðferð með litíum eða valpróat í 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 aðalendapunkt 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 samsettri meðferð 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 aðalendapunktur 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 endurupptöku 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 unglíngja. Olanzapín var notað í sveiganlegum 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 né 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. Aðgengi lyfsins eftir inntöku samanborið við gjöf í æð er ekki þekkt.

### Dreifing

Binding olanzapíns við plasmaprótín var u.þ.b. 93 % þegar styrkur lyfsins var á bilinu 7-1.000 ng/ml. Olanzapín er aðallega bundið albúmíni og  $\alpha$ 1-sýru-glýkópróteini.

### Umbrot

Umbrot olanzapíns fer 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 blóð-heila 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 olanzapín. Aðal lyfhrif lyfsins koma frá óbreyttu olanzapíni.

### Brotthvarf

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem tóku inn olanzapín, sást munur á meðalhelmingunartíma brotthvarfs lyfsins, sem var háður aldri og kyni.

Hjá öldruðum, heilbrigðum einstaklingum (65 ára og eldri) var meðalhelmingunartími brotthvarfs lyfsins lengri (51,8 samanborið við 33,8 klst) og úthreinsun lægri (17,5 samanborið við 18,2 l/klst.) en hjá fullorðnum einstaklingum. Breytileikinn í lyfjahvörfum lyfsins hjá öldruðum einstaklingum er innan eðlilegs breytileika hjá fullorðnum einstaklingum. Hjá 44 geðklofa sjúklingum >65 ára voru aukaverkanir eftir skammta á bilinu 5-20 mg/dag ekki frábrugðnar aukaverkunum fullorðinna sjúklinga.

Hjá konum var meðalhelmingunartími brotthvarfs örlítið lengri (36,7 samanborið við 32,3 klst.) og úthreinsun lægri (18,9 samanborið við 27,3 l/klst.) en hjá körlum. Olanzapín (5-20 mg) sýndi samt sem áður sambærilegt öryggi hjá konum ( $n=467$ ) og körlum ( $n=869$ ).

### Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun <10 ml/mín) við heilbrigða einstaklinga sýndi ekki marktækan mun á meðalhelmingunartíma brotthvarfs (37,7 samanborið við 32,4 klst.) né úthreinsun (21,2 samanborið við 25,0 l/klst.). Rannsókn á heildar

umbroti 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 lítilla 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 meðalhelmingunartími brotthvarfs lengdur (38,6 samanborið við 30,4 klst.) og úthreinsun var lægri (18,6 samanborið við 27,7 l/klst.).

Úthreinsun olanzapins í plasma er lægri hjá öldruðum en yngri einstaklingum, konum en körlum og 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 unglíngum og hjá fullorðnum. Í klínískum rannsóknum, var meðal útsetning á olanzapín 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 (stakur skammtur)

Einkenni eitruverkana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkenni öflugra geðrofslyfja: Vanvirkni, meðvitundarleysi, skjálfti, klónískir krampar, aukin munnvatnsmyndun og minnkuð þyngdaraukning. Miðgildi skammta sem ollu dauða voru u.þ.b. 210 mg/kg fyrir mús og 175 mg/kg fyrir rottur. Hundar lifðu af allt að 100 mg/kg í stökum skömmtum. Klínísk einkenni voru roun, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, aukin hjartsláttartíðni, öndunarerfiðleikar, þröng sjáöldur og lystarleysi. Hjá öpum ollu stakir 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, andkólinvirk áhrif og breytingar á blóðhag mest áberandi. Það myndaðist þol gegn miðtaugakerfishömluninni. Ýmis vöxtur minnkaði við háa skammta. Afturkræfar breytingar sem voru í samræmi við hækkun á prólaktíni hjá rottum voru minnkuð þyngd eggjastokka og legs auk breytinga á slímhúð í leggöngum og mjólkurkirtlum.

#### Eitranir á blóðhag

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 þó um eitruáhrif á beinmerg. Afturkræf fækkun á hlutleysiskyrningum, 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 herra 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 estrogenlotur komu fram við skammtinn 1,1 mg/kg (þrefaldur hámarksskammtur fyrir menn) og 3 mg/kg skammtar höfðu áhrif á frjósemi rottna (nífaldur hámarksskammtur fyrir menn). Hjá afkvæmum rottanna 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**

Mannitól E 421  
Örkristallaður sellúlósi  
Aspartam E 951  
Krospóvidon  
Magnesíum sterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

30 mánuður

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Ál-/álþynnupakkningar með öskjum með 28, 56 töflum í hverri öskju

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**



EU/1/09/597/003

EU/1/09/597/008

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11 Desember 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 Ágúst 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Olazax 15 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 15 mg af olanzapíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 0,69 mg af aspartami.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla

Gular, flatar, kringlóttar töflur með sniðbrún, ígrafnar með 'OL' á annarri hliðinni og 'E' á hinn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### *Fullorðnir*

Olanzapín er ætlað til meðferðar við geðklofa.

Olanzapín er einnig virkt til framhaldsmeðferðar fyrir sjúklinga sem hafa sýnt bata við byrjun meðferðar.

Olanzapín er ætlað til meðferðar við meðal til alvarlegri geðhæð.

Hjá sjúklingum þar sem geðhæðarlota hefur svarað olanzapín meðferð, er olanzapín 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 olanzapín einu sinni á dag í byrjun meðferðar.

Geðhæð: Upphafsskammtur er 15 mg einu sinni á dag í eins lyfs meðferð eða 10 mg á dag í samhliða meðferð (sjá kafla 5.1).

Fyrirbyggjandi við endurupptöku geðhvarfa: Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg/dag. Fyrir sjúklinga sem hafa fengið olanzapín við geðhæð, er sami skammtur notaður áfram í fyrirbyggjandi meðferð. Ef vart verður við geðhæð, blönduð einkenni, eða þunglyndi skal halda olanzapín 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 endurupptöku geðhvarfa má breyta þessum skammti 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 tíma fresti. Gefa má olanzapín án tillits til máltíða því frásög er óháð fæðu. Íhuga ætti að minnka skammta smám saman þegar meðferð með olanzapíni er hætt.

*Sérstakir sjúklingahópar*

### *Aldraðir*

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

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

Íhuga skal að gefa þessum einstaklingum lægri byrjunarskammt (5 mg). Ef um er að ræða skerta lifrarstarfsemi (skorpulifur, Childs-Pugh Class A eða B), á 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. 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. öldruð kona 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 þar sem engin gögn liggja fyrir 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 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 atferlisröskun

Ekki er mælt með notkun olanzapin hjá sjúklingum með geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlisröskun 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%). 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) eða samhliða notkun benzodíazepína. Hins vegar var dánartíðnin hærri hjá sjúklingunum sem fengu meðhöndlun með olanzapini en lyfleysu óháð þessum áhættuþáttum.

Heilaæðaáföll (t.d. heilablóðfall, tímabundin blóðþurrð í heila), þ.á m. dauðsföll, komu fram í þessum sömu klínískum rannsóknum. Heilaæðaáföll voru þrefalt líklegri meðal sjúklinga sem fengu olanzapin en þeirra sem fengu lyfleysu (1,3 % samanborið við 0,4 %). Allir sjúklingarnir sem fengu meðferð með olanzapini og lyfleysu og fengu heilaæðaáföll voru með fyrirfram þekkta áhættuþætti. Sýnt var fram á að aldur > 75 ár og vitglöp tengd æðasjúkdómum eða af blönduðum orsökum auka hættu á heilaæðaáföllum í tengslum við olanzapin meðferð. Virkni olanzapins var ekki staðfest í þessum rannsóknum.

### Parkinsonssjúkdómur

Ekki er mælt með notkun olanzapins til meðferðar á geðrofi sem rekja má til dópamínvirkra lyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm. 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 lækningin gat aukið skammtinn að hámarki í 15 mg/dag með hliðsjón af mati hans á klínískum einkennum sjúklings.

### Illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome)

Illkynja sefunarheilkenni er ástand sem getur verið lífshættulegt og tengist meðferð með geðrofslyfjum. Mjög sjaldgæfar tilkynningar um illkynja sefunarheilkenni hafa líka borist í tengslum við notkun olanzapins. Klínísk einkenni illkynja sefunarheilkennis eru ofurhiti, vöðvastífni, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur þúls eða óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókínasi, myoglóbúlin í þvagi (rákvöðvasundrun) og bráð nýrnabilun. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til illkynja sefunarheilkennis eða hefur hækkaðan líkamshita án þekktrar skýringar og án annarra klínískra einkenna um illkynja sefunarheilkenni skal hætta notkun allra geðrofslyfja, þar með talið olanzapins.

### Hár blóðsykur og sykursýki

Blóðsykurshækkun og/eða þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða meðvitundarleysi, hefur í sjaldgæfum tilvikum verið lýst og einnig nokkrum dauðsföllum (sjá kafla 4.8). Þyngdaraukningu hafði þá stundum verið lýst áður, sem gæti aukið áhættuna. Sérstaklega er mælt með viðeigandi eftirliti í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á geðrofi, t.d. með mælingu á blóðsykri við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hefst og síðan á árs fresti.

Fylgjast skal með sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið olanzapin, með tilliti til 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 versunar á stjórnun blóðsykurs. Vigta ber sjúklinga reglulega, t.d. við upphaf meðferðar, 4, 8 og 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hefst og síðan á þriggja mánaða fresti.

### 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, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hefst og síðan á 5 ára fresti.

### Andkólínvirkni

Þrátt fyrir að olanzapin hafi sýnt andkólínvirk 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 lifrar amínótransferösum, alanín transferasa (ALT) og aspartat transferasa (AST) hefur stundum verið lýst, sérstaklega í upphafi meðferðar. Gæta skal varúðar og eftirfylgni viðhöfð hjá sjúklingum með hækkað ALT og/eða AST, hjá sjúklingum sem hafa 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 minnkaða virkni beinmergs vegna lyfjanotkunar, hjá sjúklingum sem hafa minnkaða virkni beinmergs vegna annars sjúkdóms, geislameðferðar eða krabbameinslyfjameðferðar, og hjá sjúklingum sem hafa eósíníklafjöld eða mergfrumnafrjölunarsjúkdóma. Tilkynningar um daufkyrningafæð hafa verið algengar þegar olanzapín og valpróat eru gefin samhliða (sjá kafla 4.8).

### Meðferð hætt

Bráðaeinkennum svo sem aukinni svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kvíða, ógleði eða uppköstum hefur sjaldan verið lýst (> 0,01% og < 0,1%) þegar notkun olanzapíns er hætt skyndilega.

### QT bil

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

### Segarek

Örsjaldan (<0,01%) hafa borist tilkynningar um segarek í bláæðum á meðferðartíma með olanzapíni. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakatengsl milli segareks í bláæðum og meðferðar með olanzapíni. 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 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.

### Flog

Olanzapín skal notað með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog eða hafa sjúkdóma sem geta lækkað krampaþröskuldinn. Flog sjást sjaldan hjá sjúklingum sem fá meðferð með olanzapíni. Í flestum tilvikum er jafnframt um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum.

### Síðkomnar hreyfitruflanir

Í samanburðarrannsóknum við aðra meðferð sem stóðu í allt að eitt ár voru hreyfitruflanir af völdum lyfja tölfraðilega marktækt sjaldnar tengdar olanzapíni. Hins vegar aukast líkur á síðkomnum hreyfitruflunum við langtíma notkun og ef hreyfitruflanir koma fram í 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.

### Réttstöðubrýstingsfall

Réttstöðubrýstingsfall kom stundum fyrir hjá eldra fólki í klínískum rannsóknum á olanzapíni. 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 athugunáhorfsrannsókn á rannsóknarþýði, var hættan á mögulegum skyndilegum hjartadauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með olanzapíni tvöfalt hærrí en hættan hjá sjúklingum sem ekki nota geðrofslyf. Í rannsókninni var hættan af notkun olanzapíns sambærileg við hættuna af völdum frábrugðinna óhefðbundinna geðrofslyfja sem tekin voru með í safngreiningunni.

## Börn

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

## Fenýlalanín

Olazax tafla inniheldur aspartam, sem breytist í fenýlalanín. Kann að vera skaðlegt einstaklingum með fenýlketónmigu.

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

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

### Mögulegar milliverkanir við olanzapin

Þar sem olanzapin er umbrotið um CYP1A2, geta efni sem örva eða letja þetta ísóensím haft áhrif á lyfjahlvörf olanzapins.

### Virkjun CYP1A2

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

### Hömlun CYP1A2

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

### Lækkað aðgengi

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

Ekki hafa fundist merki um að flúóxetín (CYP2D6 hemill), einstakir skammtar af sýrubindandi lyfjum (ál-, magnesíumsambönd) eða cimetidini hafi marktæk áhrif á lyfjahlvörf olanzapins.

### Hugsanleg áhrif olanzapins á önnur lyf

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

Olanzapin hemur ekki aðal CYP450 ísóensím 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).

Olanzapin olli engum milliverkunum þegar það var gefið samhliða lítíum eða biperideni.

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 annarra lyfja sem geta haft bælandi áhrif á miðtaugakerfið.

Ekki er mælt með samhliða notkun olanzapins og parkinsonslyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm 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 fyrirbyggjandi nægar vel skipulagðar rannsóknir á lyfinu hjá þunguðum konum. Sjúklingum er ráðlagt að láta lækni sinn vita ef þær eru 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 geðlyfjum (m.a. olanzapin) síðustu þrjú 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, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndruna, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum.

#### Brjóstgjöf

Olanzapin 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 olanzapin skammti móður. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa ekki barn á brjósti meðan á töku olanzapins 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, hækkað prolaktín, kólesteról, sykur og þriglýseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvíldaróþol, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyfitruflun, réttstöðuþrýstingsfall, andkólinvirkni, tímabundin einkennalaus hækkun á lifrar aminótransferösum (sjá kafla 4.4), útbrot, þröttleysi, þreyta, hiti, liðverkir, hækkaður alkalískur fosfatasi, hár gammaglútamýltransferasi, há þvagsýra, hár kreatínfosfókínasi og bjúgur.

Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu

Eftirfarandi tafla með aukaverkunum og rannsóknaniðurstöðum byggist á aukaverkanatilkyningum 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 fyrirleggjandi gögnum).

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>				
	Eósínfíklafjöld Hvítfrumnafæ ð <sup>10</sup> Daufkyrningaf æð <sup>10</sup>		Blóðflagnafæ ð <sup>11</sup>	
<b>Ónæmiskerfi</b>				
		Ofnæmisviðbrö gð <sup>11</sup>		
<b>Efnaskipti og næring</b>				
Þyngdaraukning <sup>1</sup>	Hækkuð kólesterólgildi <sup>2</sup> <sup>3</sup> Hækkaður blóðsykur <sup>4</sup> Hækkaðir þríglyseríðar <sup>2,5</sup> Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýring u 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> , Parkinsonsein kenni <sup>6</sup> Hreyfitruflun <sup>6</sup>	Tilkynnt var um flog þar sem í flestum tilfellum var um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum <sup>11</sup> .  Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknattahreyf ingar) <sup>11</sup>  Síðkomnar hreyfitruflanir <sup>11</sup>  Minnisleysi <sup>9</sup>  Þvoglumælgí Stam <sup>11</sup> Fótaóeirð <sup>11</sup>	Illkynja sefunar heilkenni) (sjá kafla 4.4) <sup>12</sup> .  Fráhvarfsein kenni <sup>7, 12</sup>	
<b>Hjarta</b>				
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðslá ttur/tif, skyndidauði (sjá kafla	



			4.4) <sup>11</sup>	
<b>Æðar</b>				
Réttstöðuþrýstingfall <sup>10</sup>		Segarek (þar með talið lungnablóðrek og segamyndun í djúplægri bláæð) (sjá kafla 4.4)		
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>				
		Blóðnasir <sup>9</sup>		
<b>Meltingarfæri</b>				
	Væg, skammvinn andkólinvirk 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 á lifrar amínótransferösum (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	Ljósnaemisviðbrögð Skalli		Lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>				
	Liðverkir <sup>9</sup>		Rákvöðvasundrun <sup>11</sup>	
<b>Nýru og þvaggfæri</b>				
		Þvagleki Þvagteppa Þvagtregða <sup>11</sup>		
<b>Meðganga, sængurlega og burðarmál</b>				
				Fráhvarfseinken ni lyfja hjá nýbura (sjá kafla 4.6)
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>				
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð kynhvöt hjá	Tíðateppa Brjóstastækkun Mjólkurflæði hjá konum	Langvarandi stinning reðurs <sup>12</sup>	

	körlum og konum	Brjóstastækkun hjá körlum		
<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 kreatín fosfókínasi <sup>11</sup> Hár gamma glutam ýl-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%).

<sup>2</sup> Meðal hækkun á fastandi blóðfitum (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 ( $< 1,69$  mmól/l) -  $< 2,26$  mmól/l) í há ( $< 2,26$  mmól/l) var mjög algeng.

<sup>6</sup> Í klínískum rannsóknum, hefur nýgengi parkinsonseinkenna og truflaðrar vöðvaspennu hjá sjúklingum sem fengu olanzapín verið tölulega aukíð, en ekki reynst tölfræðilega marktækt frábrugðið samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sjúklingar sem fengu olanzapínmeðferð höfðu lægra nýgengi parkinsonseinkenna, hvíldarópols og truflaðrar vöðvaspennu en sjúklingar sem fengu títruða skammta af haloperíðóli. Vegna skorts á nákvæmum upplýsingum um einstaklingsbundnar bráðar og síðkomnar utanstrýtuheylifitruflanir, 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

<sup>9</sup> Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapin .

<sup>10</sup> Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapin.

<sup>11</sup> Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapin.

<sup>12</sup> 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 líkamsþyngd, blóðsykri, heildar/LDL/HDL kólesteróli eða þrigglýseríðum 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 olanzapin meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaæðaáfalla en lyfleysa (sjá einnig kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapins hjá þessum sjúklingahópi voru óeðlilegt göngulag og byltur. Lungnabólga, hækkaður líkamshiti, þreyta, hörundsroði, ofsjónir og þvagleki voru algengar aukaverkanir.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðrof sem orsakast af lyfjum (dópamínvirk lyf) sem tengist parkinsonssjúkdómi, hafa tilkynningar um versnun parkinsonseinkenna og ofskeyningar 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 hlutleysiskyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmáþéttni valpróats. Þegar olanzapin var gefið samhliða litíum eða valpróati varð vart við aukningu (>10%) á eftirtöldum einkennum; skjálfta, munnhurrki, 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 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 unglingsaldri (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 unglingsaldri 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  $< 1/10$ ).

<b>Efnaskipti og næring</b> <i>Mjög algengar:</i> Þyngdaraukning <sup>13</sup> , hækkaðir þriglýseríðar <sup>14</sup> , aukin matarlyst <i>Algengar:</i> Hækkuð kólesterólgildi <sup>15</sup>
<b>Taugakerfi</b> <i>Mjög algengar:</i> Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfgi)
<b>Meltingarfæri</b> <i>Algengar:</i> Munnþurrkur
<b>Lifur og gall</b> <i>Mjög algengar:</i> Hækkun á lifrar amínótransferösum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> <i>Mjög algengar:</i> Lækkun á heildar bilirubini, hækkað GGT, hækkað prólaktín í plasma <sup>16</sup>

<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 þriglýseríða 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 prólaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

#### 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtnun

### Einkenni

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

Aðrar marktækar afleiðingar ofskömmtnunar eru rugl, krampar, meðvitundarleysi, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), öndunarþæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir ( $<2\%$  ofskömmtnunartilfella) og 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 um það bil 2 g af olanzapíni til inntöku.

### Meðferð

Það er ekki til neitt sértækt 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. 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 læknisfræðilegt 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 geðrofslyf, 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 m1M1-m5 M5 múskarín viðtaka;  $\alpha_1$ -adrenvirka og histamín H1 viðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á 5HT, dópamín og kólnvirkni sem samræmist því hvernig það binst við viðtakana. Olanzapín sýndi meiri sækni í serótónín 5HT<sub>2</sub> viðtaka en í dópamín D<sub>2</sub> viðtaka í *in vitro* rannsóknum og meiri áhrif á 5HT<sub>2</sub> virkni en D<sub>2</sub> virkni í *in vivo* líkönum. 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 meðvitundum og/eda ómeðvitundum varnarviðbrögðum, en það er próf sem segir til um verkun geðrofslyfja, við lægri skammta en valda dástjarfa, en það er verkun sem segir til um aukaverkanir á hreyfikerfi. Ólíkt sumum öðrum geðrofslyfjum, eykur olanzapín svörum í „kvíðastillingar“ prófi.

Eftir stakan skammt (10 mg) til inntöku sýndi PET rannsókn (Positron Emission Tomografi) hjá heilbrigðum einstaklingum að olanzapín batt fleiri 5HT<sub>2A</sub> viðtaka en dópamín D<sub>2</sub> viðtaka. Þar að auki sýndi SPECT rannsókn (single photon emission computed tomography) á geðklofa sjúklingum að þeir sjúklingar sem svöruðu olanzapíni höfðu minni striatal D<sub>2</sub>-bindingu en sjúklingar sem svöruðu einhverju öðru geðrofslyfi og risperidoni, en voru hins vegar sambærilegir við sjúklinga sem svöruðu clozapíni.

#### Klínísk virkni

Í tveimur af tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu og tveimur af þremur samanburðarrannsóknum við aðra meðferð með yfir 2.900 geðklofa sjúklingum, með bæði jákvæð og neikvæð einkenni, var tölfræðilega marktækur munur á því hve olanzapín bætti neikvæð og jákvæð einkenni miðað við samanburðarhópa.

Í fjölþjóða, tvíblindri samanburðarrannsókn á geðklofa, hvarfageðklofa (schizoaffective) og öðrum svipuðum kvillum, sem tók til 1.481 sjúklinga er höfðu mismikil þunglyndiseinkenni fyrir meðferð, (meðaltal fyrir meðferð 16,6 stig á Montgomery-Asberg þunglyndisskala) sýndi síðari framsýn greining á breytingum á tilfinningaástandi (mood score) frá upphafi rannsóknar að endapunkti marktæka yfirburði ( $p=0,001$ ) olanzapíns (-6,0) yfir halóperidól (-3,1).

Olanzapín sýndi betri verkun en bæði lyfleysa og seminatríum valpróat (divalproex) í því að draga úr geðhæðareinkennum á 3 vikum hjá sjúklingum með geðhæð og blandaða geðhvarfasýki. Olanzapín sýndi einnig sambærilega verkun við halóperidól þegar metið var hlutfall sjúklinga sem hafði fengið bata á einkennum geðhæðar og þunglyndis eftir 6 og 12 vikur. Þegar 10 mg skammti af olanzapíni (samhliða litíum eða valpróati) var bætt við meðferð sjúklinga sem fengu litíum eða valpróat í að minnsta kosti 2 vikur í rannsókn á samhliða meðferð, dró úr geðhæðareinkennum meira en eftir einlyfjameðferð með litíum eða valpróat í 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 aðalendapunkt 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 samsettri meðferð 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 aðalendapunkt 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 (litíum eða valpróat) sýndi langtíma samhliða meðferð olanzapins með litíum eða valpróati ekki tölfræðilega marktækt betri áhrif en litíum eða valpróat eitt sér til að seinka endurupptöku 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. 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 frá samanburðarrannsóknum um viðhald meðferðar né 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**

### Frásog

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

### Dreifing

Binding olanzapins við plasmaprótín var u.þ.b. 93 % þegar styrkur lyfsins var á bilinu 7-1.000 ng/ml. Olanzapin er aðallega bundið albúmíni og  $\alpha$ 1-sýru-glýkópróteini.

### Umbrot

Umbrot olanzapins fer 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 blóð-heila 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.

### Brotthvarf

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

Hjá öldruðum, heilbrigðum einstaklingum (65 ára og eldri) var meðalhelmingunartími brotthvarfs lyfsins lengri (51,8 samanborið við 33,8 klst) og úthreinsun lægri (17,5 samanborið við 18,2 l/klst.) en hjá fullorðnum einstaklingum. Breytileikinn í lyfjahvörfum lyfsins hjá öldruðum einstaklingum er innan eðlilegs breytileika hjá fullorðnum einstaklingum. Hjá 44 geðklofa sjúklingum >65 ára voru aukaverkanir eftir skammta á bilinu 5-20 mg/dag ekki frábrugðnar aukaverkunum fullorðinna sjúklinga.

Hjá konum var meðalhelmingunartími brotthvarfs örlítið lengri (36,7 samanborið við 32,3 klst.) og úthreinsun lægri (18,9 samanborið við 27,3 l/klst.) en hjá körlum. Olanzapin (5-20 mg) sýndi samt sem áður sambærilegt öryggi hjá konum ( $n=467$ ) og körlum ( $n=869$ ).

### Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun <10 ml/mín) við heilbrigða einstaklinga sýndi ekki marktækan mun á meðalhelmingunartíma brotthvarfs (37,7 samanborið við 32,4 klst.) né úthreinsun (21,2 samanborið við 25,0 l/klst.). Rannsókn á heildar

umbroti 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 lítilla 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 meðalhelmingunartími brotthvarfs lengdur (38,6 samanborið við 30,4 klst.) og úthreinsun var lægri (18,6 samanborið við 27,7 l/klst.).

Úthreinsun olanzapins í plasma er lægri hjá öldruðum en yngri einstaklingum, konum en körlum og 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 unglungar reyktu. Slíkir þættir eru líklegir til að eiga þátt í hærri meðal útsetningu sem sést hjá unglungum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Bráðaeitrun (stakur skammtur)

Einkenni eitruverkana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkenni öflugra geðrofslyfja: Vanvirkni, 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 stökum skömmtum. Klínísk einkenni voru rón, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, aukin hjartsláttartíðni, öndunarerfiðleikar, þröng sjáöldur og lystarleysi. Hjá öpum ollu stakir 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 samræmi við hækkun á prólaktíni hjá rottum voru minnkuð þyngd eggjastokka og legs auk breytinga á slímhúð í leggöngum og mjólkurkirtlum.

#### Eitranir á blóðhag

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 þó um eitruáhrif á beinmerg. Afturkræf fækkun á hlutleysiskyrningum, 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 herra 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 estrogenlotur komu fram við skammtinn 1,1 mg/kg (þrefaldur hámarksskammtur fyrir menn) og 3 mg/kg skammtar höfðu áhrif á frjósemi rottna (nífaldur hámarksskammtur fyrir menn). Hjá afkvæmum rottanna 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**

Mannitól E 421  
Örkristallaður sellúlósi  
Aspartam E 951  
Krospóvidon  
Magnesíum sterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

30 mánuður

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Ál-/álþynnupakkningar með öskjum með 28, 56 töflum í hverri öskju

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**



EU/1/09/597/004

EU/1/09/597/009

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11 Desember 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 Ágúst 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Olazax 20 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 20 mg af olanzapíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 0,92 mg af aspartami. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla

Gular, flatar, kringlóttar töflur með sniðbrún, ígrafnar með 'OL' á annarri hliðinni og 'F' á hinn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### *Fullorðnir*

Olanzapin er ætlað til meðferðar við geðklofa.

Olanzapin er einnig virkt til framhaldsmeðferðar fyrir sjúklinga sem hafa sýnt bata við 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 einu sinni á dag í byrjun meðferðar.

Geðhæð: Upphafsskammtur er 15 mg einu sinni á dag í eins lyfs meðferð eða 10 mg á dag í samhliða meðferð (sjá kafla 5.1).

Fyrirbyggjandi við endurupptöku 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 endurupptöku geðhvarfa má breyta þessum skammti 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 tíma fresti. Gefa má olanzapin án tillits til máltíða því frásög er óháð fæðu. Íhuga ætti að minnka skammta smám saman þegar meðferð með olanzapíni er hætt.

*Sérstakir sjúklingahópar*

### *Aldraðir*

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

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

Íhuga skal að gefa þessum einstaklingum lægri byrjunarskammt (5 mg). Ef um er að ræða skerta lifrarstarfsemi (skorpulifur, Childs-Pugh Class A eða B), á 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. öldruð kona 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 þar sem engin gögn liggja fyrir um öryggi og verkun. Í stuttum rannsóknum hefur verið tilkynnt um meiri þyngdaraukningu og meiri breytingar á lípíð-og prólaktíngildum hjá unglingum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu 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 atferlissröskun

Ekki er mælt með notkun olanzapin hjá sjúklingum með geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskun 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 atferlissraskanir, 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) eða samhliða notkun benzodíazepína. Hins vegar var dánartíðnin hærri hjá sjúklingunum sem fengu meðhöndlun með olanzapini en lyfleysu óháð þessum áhættuþáttum.

Heilaæðaáföll (t.d. heilablóðfall, tímabundin blóðþurrð í heila), þ.á m. dauðsföll, komu fram í þessum sömu klínískum rannsóknum. Heilaæðaáföll voru þrefalt líklegri meðal sjúklinga sem fengu olanzapin en þeirra sem fengu lyfleysu (1,3 % samanborið við 0,4 %). Allir sjúklingarnir sem fengu meðferð með olanzapini og lyfleysu og fengu heilaæðaáföll voru með fyrirfram þekkta áhættuþætti. Sýnt var fram á að aldur > 75 ár og vitglöp tengd æðasjúkdómum eða af blönduðum orsökum auka hættu á heilaæðaáföllum í tengslum við olanzapin meðferð. Virkni olanzapins var ekki staðfest í þessum rannsóknum.

### Parkinsonssjúkdómur

Ekki er mælt með notkun olanzapins til meðferðar á geðrofi sem rekja má til dópamínvirkra lyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm. 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 sjúklunga 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 (neuroleptic malignant syndrome)

Illkynja sefunarheilkenni er ástand sem getur verið lífshættulegt og tengist meðferð með geðrofslyfjum. Mjög sjaldgæfar tilkynningar um illkynja sefunarheilkenni hafa líka borist í tengslum við notkun olanzapins. Klínísk einkenni illkynja sefunarheilkennis eru ofurhiti, vöðvastifni, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur þúls eða óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókinasi, myoglóbúlín í þvagi (rákvöðvasundrun) og bráð nýrnabilun. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til illkynja sefunarheilkennis eða hefur hækkaðan líkamshita án þekkrar skýringar og án annarra klínískra einkenna um illkynja sefunarheilkenni skal hætta notkun allra geðrofslyfja, þar með talið olanzapins.

### Hár blóðsykur og sykursýki

Blóðsykurshækkun og/eða þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða meðvitundarleysi, hefur í sjaldgæfum tilvikum verið lýst og einnig nokkrum dauðsföllum (sjá kafla 4.8). Þyngdaraukningu hafði þá stundum verið lýst áður, sem gæti aukið áhættuna. Sérstaklega er mælt með viðeigandi eftirliti í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á geðrofi, t.d. með mælingu á blóðsykri við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hefst og síðan á árs fresti.

Fylgjast skal með sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið olanzapin, með tilliti til 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 versunar á stjórnun blóðsykurs. Vigta ber sjúklunga reglulega, t.d. við upphaf meðferðar, 4, 8 og 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hefst og síðan á þriggja mánaða fresti.

### 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 olanzapín, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hefst og síðan á 5 ára fresti.

### Andkólínvirkni

Þrátt fyrir að olanzapin hafi sýnt andkólínvirk 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 lifrar amínótransferösum, alanín transferasa (ALT) og aspartat transferasa (AST) hefur stundum verið lýst, sérstaklega í upphafi meðferðar. Gæta skal varúðar og eftirfylgni viðhöfð hjá sjúklingum með hækkað ALT og/eða AST, hjá sjúklingum sem hafa 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 minnkaða virkni beinmergs vegna lyfjanotkunar, hjá sjúklingum sem hafa minnkaða virkni beinmergs vegna annars sjúkdóms, geislameðferðar eða krabbameinslyfjameðferðar, og hjá sjúklingum sem hafa eósíníklafjöld eða mergfrumnafjölgunarsjúkdóma. Tilkynningar um daufkyrningafæð hafa verið algengar þegar olanzapín og valpróat eru gefin samhliða (sjá kafla 4.8).

#### Meðferð hætt

Bráðaeinkennum svo sem aukinni svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kvíða, ógleði eða uppköstum hefur sjaldan verið lýst (> 0,01% og < 0,1%) þegar notkun olanzapíns 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 olanzapín og enginn marktækur munur var á tengdum einkennum frá hjarta samanborið við lyfleysu. Hinsvegar skal, 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.

#### Segarek

Örsjaldan (<0,01%) hafa borist tilkynningar 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 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.

#### Flog

Olanzapín skal notað með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog eða hafa sjúkdóma sem geta lækkað krampaþröskuldinn. Flog sjást sjaldan hjá sjúklingum sem fá meðferð með olanzapini. Í flestum tilvikum er jafnframt um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum.

#### Síðkomnar hreyfitruflanir

Í samanburðarrannsóknum við aðra meðferð sem stóðu í allt að eitt ár voru hreyfitruflanir af völdum lyfja tölfraðilega marktækt sjaldnar tengdar olanzapini. Hins vegar aukast líkur á síðkomnum hreyfitruflunum við langtíma notkun og ef hreyfitruflanir koma fram í 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.

#### Réttstöðubrýstingsfall

Réttstöðubrýstingsfall 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 olanzapini. Í afturvirkri athugunáhorfsrannsókn á rannsóknarþýði, var hættan á mögulegum skyndilegum hjartadauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með olanzapini tvöfalt hærrí en hættan hjá sjúklingum sem ekki nota geðrofslyf. Í rannsókninni var hættan af notkun olanzapíns

sambærileg við hættuna af völdum frábrugðinnaóhefðbundinna geðrofslyfja sem tekin voru með í safngreiningunni.

### Börn

Olanzapin er ekki ætlað til notkunar hjá börnum eða unglingum. 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).

### Fenýlalanín

Olazax tafla inniheldur aspartam, sem breytist í fenýlalanín. Kann að vera skaðlegt einstaklingum með fenýlketónmigu.

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

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

### Mögulegar milliverkanir við olanzapin

Þar sem olanzapin er umbrotið um CYP1A2, geta efni sem örva eða letja þetta ísóensím haft áhrif á lyfjahvörf olanzapins.

### Virkjun CYP1A2

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

### Hömlun CYP1A2

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

### Lækkað aðgengi

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

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

### Hugsanleg áhrif olanzapins á önnur lyf

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

Olanzapin hemur ekki aðal CYP450 ísóensímmin *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).

Olanzapin olli engum milliverkunum þegar það var gefið samhliða lítíum eða biperideni.

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 annarra lyfja sem geta haft bælendi áhrif á miðtaugakerfið.

Ekki er mælt með samhliða notkun olanzapins og parkinsonslyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm 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 brjóstagið**

#### Meðganga

Ekki eru fyrirbyggjandi nægar vel skipulagðar rannsóknir á lyfinu hjá þunguðum konum. Sjúklingum er ráðlagt að láta lækni sinn vita ef þær eru 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 geðlyfjum (m.a. olanzapin) síðustu þrjú 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, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndruna, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum.

#### Brjóstagið

Olanzapin var skilið út í brjóstamjólk í rannsókn á brjóstagið hjá heilbrigðum konum. Við jafnstöðupéttni var áætlað að barnið væri að meðaltali útsett (mg/kg) fyrir 1,8% af olanzapin skammti móður. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa ekki barn á brjósti meðan á töku olanzapins 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, hækkað prolaktín, kólesteról, sykur og þriglýseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvíldaróþol, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyfitruflun, réttstöðuþrýstingsfall, andkólnírvirkni, tímabundin einkennalaus hækkun á lifrar aminótransferösum (sjá kafla 4.4), útbrot, þröttleysi, þreyta, hiti, liðverkir, hækkaður alkalískur fosfatasi, hár gammaglútámýltransferasi, há þvagsýra, hár kreatínfosfókínasi og bjúgur.

Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu

Eftirfarandi tafla með aukaverkunum og rannsóknaniðurstöðum byggist á aukaverkanatilkyningum 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>				
	Eósíníklafjöld Hvítfrumnafæ ð <sup>10</sup> Daufkyrningaf æð <sup>10</sup>		Blóðflagnafæ ð <sup>11</sup>	
<b>Ónæmiskerfi</b>				
		Ofnæmisviðbrö gð <sup>11</sup>		
<b>Efnaskipti og næring</b>				
Þyngdaraukning <sup>1</sup>	Hækkuð kólesterólgildi <sup>2</sup> <sup>3</sup> Hækkaður blóðsykur <sup>4</sup> Hækkaðir þríglyseríðar <sup>2,5</sup> Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýring u 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> , Parkinsonsein kenni <sup>6</sup> Hreyfitruflun <sup>6</sup>	Tilkynnt var um flog þar sem í flestum tilfellum var um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum <sup>11</sup> .  Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknattahreyf ingar) <sup>11</sup>  Síðkomnar hreyfitruflanir <sup>11</sup>  Minnisleysi <sup>9</sup>  Þvoglumælgí Stam <sup>11</sup> Fótaóeirð <sup>11</sup>	Illkynja sefunar heilkenni) (sjá kafla 4.4) <sup>12</sup> .  Fráhvarfsein kenni <sup>7, 12</sup>	
<b>Hjarta</b>				
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðslá ttur/tif, skyndidauði (sjá kafla	



			4.4) <sup>11</sup>	
<b>Æðar</b>				
Réttstöðubrýstingfall <sup>10</sup>		Segarek (þar með talið lungnablóðrek og segamyndun í djúplægri bláæð) (sjá kafla 4.4)		
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>				
		Blóðnasir <sup>9</sup>		
<b>Meltingarfæri</b>				
	Væg, skammvinn andkólinvirk 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 á lifrar amínótransferösum (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	Ljósnaemisviðbrögð Skalli		Lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>				
	Liðverkir <sup>9</sup>		Rákvöðvasundrun <sup>11</sup>	
<b>Nýru og þvaggfæri</b>				
		Þvagleki Þvagteppa Þvagtregða <sup>11</sup>		
<b>Meðganga, sængurlega og burðarmál</b>				
				Fráhvarfseinkenn i lyfja hjá nýbura (sjá kafla 4.6)
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>				
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð kynhvöt hjá körlum og konum	Tíðateppa Brjóstastækkun Mjólkurflæði hjá konum Brjóstastækkun hjá körlum	Langvarandi stinning reðurs <sup>12</sup>	

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
	Þróttleysi Þreyta Bjúgur Hiti <sup>10</sup>			
Rannsóknarniðustöður				
Hækkað prólaktín í plasma <sup>8</sup>	Hækkaður alkalískur fosfatasi <sup>10</sup> Hár kreatín fosfókínasi <sup>11</sup> Hár gamma glutam ýl-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%).

<sup>2</sup> Meðal hækkan á fastandi blóðfitum (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 ( $< 1,69$  mmól/l) -  $< 2,26$  mmól/l) í há ( $< 2,26$  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 títruða skammta af haloperíðóli. Vegna skorts á nákvæmum upplýsingum um einstaklingsbundnar bráðar og síðkomnar utanstrýtuheylifitruflanir, 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 hækkanin venjulega væg og hélst undir tvöföldum efri mörkum viðmiðunargildis.

<sup>9</sup> Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapín .

<sup>10</sup> Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapin.

<sup>11</sup> Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapin.

<sup>12</sup> 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 líkamsþyngd, blóðsykri, heildar/LDL/HDL kólesteróli eða þrigglýseríðum 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 olanzapin meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaæðaáfalla en lyfleysa (sjá einnig kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapins hjá þessum sjúklingahópi voru óeðlilegt göngulag og byltur. Lungnabólga, hækkaður líkamshiti, þreyta, hörundsroði, ofsjónir og þvagleki voru algengar aukaverkanir.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðrof sem orsakast af lyfjum (dópamínvirk lyf) sem tengist parkinsonssjúkdómi, 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 hlutleysiskyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmáþéttni valpróats. Þegar olanzapin var gefið samhliða litíum eða valpróati varð vart við aukningu (>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  $< 1/10$ ).

<b>Efnaskipti og næring</b> <i>Mjög algengar:</i> Þyngdaraukning <sup>13</sup> , hækkaðir þriglýseríðar <sup>14</sup> , aukin matarlyst <i>Algengar:</i> Hækkuð kólesterólgildi <sup>15</sup>
<b>Taugakerfi</b> <i>Mjög algengar:</i> Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfgi)
<b>Meltingarfæri</b> <i>Algengar:</i> Munnþurrkur
<b>Lifur og gall</b> <i>Mjög algengar:</i> Hækkun á lifrar amínótransferösum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> <i>Mjög algengar:</i> Lækkun á heildar bilirubini, hækkað GGT, hækkað prólaktín í plasma <sup>16</sup>

<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 þriglýseríða 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 prólaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

#### 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## 4.9 Ofskömmtnun

### Einkenni

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

Aðrar marktækar afleiðingar ofskömmtnunar eru rugl, krampar, meðvitundarleysi, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), öndunarbæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir ( $<2\%$  ofskömmtnunartilfella) og 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 um það bil 2 g af olanzapíni til inntöku.

### Meðferð

Það er ekki til neitt sértækt 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. 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 læknisfræðilegt 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 geðrofslyf, 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 m1M1-m5 M5 múskarín viðtaka;  $\alpha_1$ -adrenvirka og histamín H1 viðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á 5HT, dópamín og kólnvirkni sem samræmist því hvernig það binst við viðtakana. Olanzapín sýndi meiri sækni í serótónín 5HT<sub>2</sub> viðtaka en í dópamín D<sub>2</sub> viðtaka í *in vitro* rannsóknum og meiri áhrif á 5HT<sub>2</sub> virkni en D<sub>2</sub> virkni í *in vivo* líkönum. 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 meðvitundum og/eda ómeðvitundum varnarviðbrögðum, en það er próf sem segir til um verkun geðrofslyfja, við lægri skammta en valda dástjarfa, en það er verkun sem segir til um aukaverkanir á hreyfikerfi. Ólíkt sumum öðrum geðrofslyfjum, eykur olanzapín svörum í „kvíðastillingar“ prófi.

Eftir stakan skammt (10 mg) til inntöku sýndi PET rannsókn (Positron Emission Tomografi) hjá heilbrigðum einstaklingum að olanzapín batt fleiri 5HT<sub>2A</sub> viðtaka en dópamín D<sub>2</sub> viðtaka. Þar að auki sýndi SPECT rannsókn (single photon emission computed tomography) á geðklofa sjúklingum að þeir sjúklingar sem svöruðu olanzapíni höfðu minni striatal D<sub>2</sub>-bindingu en sjúklingar sem svöruðu einhverju öðru geðrofslyfi og risperidoni, en voru hins vegar sambærilegir við sjúklinga sem svöruðu clozapíni.

#### Klínísk virkni

Í tveimur af tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu og tveimur af þremur samanburðarrannsóknum við aðra meðferð með yfir 2.900 geðklofa sjúklingum, með bæði jákvæð og neikvæð einkenni, var tölfræðilega marktækur munur á því hve olanzapín bætti neikvæð og jákvæð einkenni miðað við samanburðarhópa.

Í fjölþjóða, tvíblindri samanburðarrannsókn á geðklofa, hvarfageðklofa (schizoaffective) og öðrum svipuðum kvillum, sem tók til 1.481 sjúklinga er höfðu mismikil þunglyndiseinkenni fyrir meðferð, (meðaltal fyrir meðferð 16,6 stig á Montgomery-Asberg þunglyndisskala) sýndi síðari framsýn greining á breytingum á tilfinningaástandi (mood score) frá upphafi rannsóknar að endapunkti marktæka yfirburði ( $p=0,001$ ) olanzapíns (-6,0) yfir halóperidól (-3,1).

Olanzapín sýndi betri verkun en bæði lyfleysa og seminatríum valpróat (divalproex) í því að draga úr geðhæðareinkennum á 3 vikum hjá sjúklingum með geðhæð og blandaða geðhvarfasýki. Olanzapín sýndi einnig sambærilega verkun við halóperidól þegar metið var hlutfall sjúklinga sem hafði fengið bata á einkennum geðhæðar og þunglyndis eftir 6 og 12 vikur. Þegar 10 mg skammti af olanzapíni (samhliða litíum eða valpróati) var bætt við meðferð sjúklinga sem fengu litíum eða valpróat í að minnsta kosti 2 vikur í rannsókn á samhliða meðferð, dró úr geðhæðareinkennum meira en eftir einlyfjameðferð með litíum eða valpróat í 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 aðalendapunkt 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 samsettri meðferð með olanzapíni og litíum og voru síðan valdir með slembivali til að fá annað hvort olanzapín eða litíum eitt sér, var olanzapín tölfraðilega ekki verra en litíum til að fyrirbyggja aðalendapunktur 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 tölfraðilega marktækt betri áhrif en litíum eða valpróat eitt sér til að seinka endurupptöku 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 sveiganlegum 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 né 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. Aðgengi lyfsins eftir inntöku samanborið við gjöf í æð er ekki þekkt.

### Dreifing

Binding olanzapíns við plasmaprótín var u.þ.b. 93 % þegar styrkur lyfsins var á bilinu 7-1.000 ng/ml. Olanzapín er aðallega bundið albúmíni og  $\alpha$ 1-sýru-glýkópróteini.

### Umbrot

Umbrot olanzapíns fer 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 blóð-heila 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 olanzapín. Aðal lyfhrif lyfsins koma frá óbreyttu olanzapíni.

### Brotthvarf

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem tóku inn olanzapín, sást munur á meðalhelmingunartíma brotthvarfs lyfsins, sem var háður aldri og kyni.

Hjá öldruðum, heilbrigðum einstaklingum (65 ára og eldri) var meðalhelmingunartími brotthvarfs lyfsins lengri (51,8 samanborið við 33,8 klst) og úthreinsun lægri (17,5 samanborið við 18,2 l/klst.) en hjá fullorðnum einstaklingum. Breytileikinn í lyfjahvörfum lyfsins hjá öldruðum einstaklingum er innan eðlilegs breytileika hjá fullorðnum einstaklingum. Hjá 44 geðklofa sjúklingum >65 ára voru aukaverkanir eftir skammta á bilinu 5-20 mg/dag ekki frábrugðnar aukaverkunum fullorðinna sjúklinga.

Hjá konum var meðalhelmingunartími brotthvarfs örlítið lengri (36,7 samanborið við 32,3 klst.) og úthreinsun lægri (18,9 samanborið við 27,3 l/klst.) en hjá körlum. Olanzapín (5-20 mg) sýndi samt sem áður sambærilegt öryggi hjá konum ( $n=467$ ) og körlum ( $n=869$ ).

### Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun <10 ml/mín) við heilbrigða einstaklinga sýndi ekki marktækan mun á meðalhelmingunartíma brotthvarfs (37,7 samanborið við 32,4 klst.) né úthreinsun (21,2 samanborið við 25,0 l/klst.). Rannsókn á heildar

umbroti 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 lítilla 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 meðalhelmingunartími brotthvarfs lengdur (38,6 samanborið við 30,4 klst.) og úthreinsun var lægri (18,6 samanborið við 27,7 l/klst.).

Úthreinsun olanzapins í plasma er lægri hjá öldruðum en yngri einstaklingum, konum en körlum og 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 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 (stakur skammtur)

Einkenni eitruverkana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkenni öflugra geðrofslyfja: Vanvirkni, 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 stökum skömmtum. Klínísk einkenni voru roun, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, aukin hjartsláttartíðni, öndunarerfiðleikar, þröng sjáöldur og lystarleysi. Hjá öpum ollu stakir 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, andkólinvirk áhrif og breytingar á blóðhag mest áberandi. Það myndaðist þol gegn miðtaugakerfishömluninni. Ýmis vöxtur minnkaði við háa skammta. Afturkræfar breytingar sem voru í samræmi við hækkun á prólaktíni hjá rottum voru minnkuð þyngd eggjastokka og legs auk breytinga á slímhúð í leggöngum og mjólkurkirtlum.

#### Eitranir á blóðhag

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 þó um eitruáhrif á beinmerg. Afturkræf fækkun á hlutleysiskyrningum, 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 herra 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 estrogenlotur komu fram við skammtinn 1,1 mg/kg (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**

Mannitól E 421  
Örkristallaður sellúlósi  
Aspartam E 951  
Krospóvidon  
Magnesíum sterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

30 mánuður

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Ál-/álþynnupakkingar með öskjum með 28, 56 töflum í hverri öskju

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**



EU/1/09/597/005

EU/1/09/597/010

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11 Desember 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 Ágúst 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o  
Fibichova 143, 566 17  
Vysoké Mýto  
Tékkland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfssæðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## A. ÁLETRANIR

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### 1. HEITI LYFS

Olazax 5 mg töflur

olanzapine

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af olanzapíni.

### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur aspartam.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

28 töflur

56 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/597/001  
EU/1/09/597/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olazax 5 mg töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Áþynnupakkningar**

**1. HEITI LYFS**

Olazax 5 mg töflur  
olanzapine

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### 1. HEITI LYFS

Olazax 7,5 mg töflur

olanzapin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 7,5 mg af olanzapíni.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur aspartam.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

28 töflur

56 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/597/002

EU/1/09/597/007

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olazax 7,5 mg töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Áþynnupakkningar**

**1. HEITI LYFS**

Olazax 7,5 mg töflur

olanzapine

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### 1. HEITI LYFS

Olazax 10 mg töflur

olanzapine

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af olanzapíni.

### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur aspartam.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

28 töflur

56 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/597/003  
EU/1/09/597/008

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olazax 10 mg töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Áþynnupakkningar**

**1. HEITI LYFS**

Olazax 10 mg töflur

olanzapin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### 1. HEITI LYFS

Olazax 15 mg töflur

olanzapín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg af olanzapíni.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur aspartam.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

28 töflur

56 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/597/004

EU/1/09/597/009

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olazax 15 mg töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Áþynnupakkningar**

**1. HEITI LYFS**

Olazax 15 mg töflur

olanzapin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### 1. HEITI LYFS

Olazax 20 mg töflur

olanzapín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg af olanzapíni

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur aspartam.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

28 töflur

56 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/597/005  
EU/1/09/597/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olazax 20 mg töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Áþynnupakkningar**

**1. HEITI LYFS**

Olazax 20 mg töflur

olanzapin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Olazax 5 mg töflur  
Olazax 7,5 mg töflur  
Olazax 10 mg töflur  
Olazax 15 mg töflur  
Olazax 20 mg töflur

olanzapin

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Olazax og við hverju er það notað
2. Það sem þú þarft að vita áður en þú tekur Olazax
3. Hvernig nota á Olazax
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Olazax
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. UPPLÝSINGAR UM OLAZAX OG VIÐ HVERJU ER ÞAÐ NOTAÐ

Olazax inniheldur virka efnið olanzapin. Olazax tilheyrir flokki lyfja sem kallast geðrofslyf og notað til að meðhöndla eftirfarandi sjúkdóma:

- Geðklofa, sjúkdómur með einkenni eins og þegar menn heyra, sjá og taka eftir hlutum sem eru ekki til staðar, ranghugmyndir, tortryggni og ómannblendni. Einstaklingar sem hafa þessi einkenni geta einnig verið þunglyndir, kvíðnir og spenntir.
- Meðal til alvarleg geðhæð, sjúkdómur með einkenni eins og æsing eða alsælu.

Sýnt hefur verið fram á að OLAZAX kemur í veg fyrir að einkenni taki sig upp á ný hjá sjúklingum með geðhvörf sem hafa svarað olanzapin meðferð.

## 2. Það sem þú þarft að vita áður en þú tekur OLAZAX

### Ekki má taka Olazax

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir olanzapini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ofnæmissvörunin getur verið útbrot, kláði, bólga í andliti eða vörum eða mæði. Ef þú hefur upplifað þetta skaltu hafa samband við lækni án tafar.
- ef þú hefur verið greindur með augnvandamál eins og til dæmis ákveðna tegund gláku (aukinn þrýstingur í auganu).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en OLAZAX er notað.

- Ekki er mælt með notkun OLAZAX hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp því það getur valdið alvarlegum aukaverkunum.
- Lyf af þessari gerð geta orsakað óvenjulegar hreyfingar, sérstaklega í andliti eða tungu. Ef þetta gerist meðan á töku Olazax stendur skaltu hafa samband við lækinn þinn.

- Í einstaka tilfellum valda lyf af þessari gerð hita, aukinni öndunartíðni, aukinni svitamyndun, vöðvastífleika og sleni eða syfju. Ef þetta kemur fyrir skaltu hætta að taka lyfið og hafa samband við lækni án tafar.
- Þyngdaraukning hefur sést hjá sjúklingum sem taka Olazax. Þú og læknirinn þinn skuluð fylgjast reglulega með þyngd þinni. Íhugaðu að leita til næringarráðgjafa eða fá hjálp við að útbúa mataráætlun ef þörf er á.
- Há blóðsykursgildi og há gildi fitu (þríglýseríða og kólesteról) hafa sést hjá sjúklingum sem taka Olazax. Læknirinn ætti að taka blóðþróf og athuga blóðsykursgildi og fitugildi áður en þú byrjar að taka Olazax og reglulega á meðan meðferð stendur.
- Segðu læknum ef þú eða einhver annar í fjölskyldu þinni er með sögu um blóðtappa, þar sem lyf eins og þetta hafa verið tengd myndun blóðtappa.

Ef þú hefur einhverja af eftirtöldum sjúkdómum skaltu láta læknum vita af því eins fljótt og auðið er:

- Heilablóðfall eða tímabundin blóðþurrð í heila (tímabundin einkenni heilablóðfalls)
- Parkinsonssjúkdómur
- Blöðruhálskirtilsvandamál
- Þrálát hægðatregða (þarmalömun)
- Lifrar- eða nýrnasjúkdómar
- Blóðsjúkdómar
- Hjartasjúkdóm
- Sykursýki
- Flogaveiki
- Ef þú veist að þú gætir verið með saltskort vegna langvarandi alvarlegs niðurgangs og uppkasta eða vegna notkunar þvagræsilyfja (vatnslosandi töflur)

Ef þú ert með vitglöp, skalt þú eða umönnunaraðili/aðstandandi þinn láta læknum vita ef þú hefur einhvern tíma fengið heilablóðfall eða tímabundna blóðþurrð í heila.

Ef þú ert eldri en 65 ára er ráðlegt, sem varúðarráðstöfun, að læknirinn fylgist reglulega með blóðþrýstingnum.

### **Börn og unglingar**

Olazax er ekki ætlað sjúklingum undir 18 ára aldri.

### **Notkun annarra lyfja samhliða**

Notaðu einungis önnur lyf samhliða Olazax ef læknirinn hefur sagt þér að gera það. Þú gætir fundið fyrir sljógandi áhrifum ef Olazax er tekið samhliða lyfjum gegn þunglyndi eða lyfjum sem eru notuð til að meðhöndla kvíða eða svefnleysi (róandi lyf).

Láttu læknum vita ef þú notar fluvoxamin (þunglyndislyf) eða ciprofloxacín (sýklalyf), því nauðsynlegt getur verið að breyta Olazax skammtinum.

Látið læknum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Nauðsynlegt er að láta læknum vita ef þú ert að taka:

- Lyf við parkinsons sjúkdómi
- Karbamazepín (lyf við flogaveiki og geðlyf), fluvoxamin (þunglyndislyf) eða ciprofloxacín (sýklalyf) - það getur verið nauðsynlegt að breyta OLAZAX skammtinum.

### **OLAZAX með áfengi**

Þú mátt ekki neyta áfengis af neinu tagi meðan þú færð lyfjameðferð með Olazax, þar sem það getur verið sljógandi ef það er tekið með áfengi.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Þú ættir ekki að fá lyfið ef þú ert með barn á brjósti, því dálítið magn af Olazax getur borist í brjóstamjólk.

Eftirtalin einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað OLAZAX síðustu þrjá mánuði meðgöngu: skjálfti, stífleiki og/eða máttleysi í vöðvum, syfja, óróleiki, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við að matast. Ef eitthver þessara einkenna koma fram hjá barninu getur verið nauðsynlegt að hafa samband við lækinn.

#### **Akstur og notkun véla**

Það er hættu á sljóvgandi áhrifum þegar þér er gefið Olazax. Ef það gerist máttu ekki aka eða stjórna vélknúnu tæki eða vélum af neinu tagi. Láttu lækinn þinn vita af þessu.

#### **Olazax inniheldur aspartam**

Olazax inniheldur fenýlalanínjafa. Slíkt getur reynst fólki með fenýlketónmigu skaðlegt.

### **3. HVERNIG TAKA Á OLAZAX**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lækinn segir þér hversu margar Olazax töflur þú átt að taka og í hversu langan tíma þú skulir taka þær. Dagsskammtar af Olazax eru á bilinu 5 mg til 20 mg. Hafðu samband við lækinn ef einkennin koma aftur og ekki hættu að taka Olazax nema lækinn segi þér að hættu.

Þú átt að taka Olazax töflurnar einu sinni á dag eftir fyrirmælum læknisins. Gættu þess að taka töflurnar daglega á sama tíma dagsins. Það skiptir ekki máli hvort þú tekur töflurnar með mat eða ekki. Olazax húðaðar töflur eru til inntöku. Þú skalt gleypa töflurnar í heilu lagi með vatni.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur af Olazax en mælt er fyrir um**

Sjúklingar sem hafa tekið meira af Olazax en þeir ættu að gera hafa fundið fyrir eftirfarandi einkennum: hraðari hjartslætti, æsingi/árásarhneigð, talerfiðleikum, óeðlilegum hreyfingum (sérstaklega í andliti eða tungu) og minnkaðri meðvitund. Önnur einkenni geta verið: mikil ringlun, krampar (flogaveiki), dá, sambland af hita, hraðari öndun, aukinni svitamyndun, vöðvastífleika og svefnhöfga eða syfju, hægari öndunartíðni, ásvelging, hækkaður blóðþrýstingur eða lækkaður blóðþrýstingur, óeðlilegur taktur í hjarta. Hafðu samstundis samband við lækni eða sjúkrahús ef þú verður var við ofangreind einkenni. Sýndu læknum umbúðir taflnanna.

#### **Ef gleymist að taka Olazax**

Taktu töflurnar eins fljótt og auðið er. Ekki á að taka tvöfaldan skammt á einum degi.

#### **Ef hætt er að nota Olazax**

Þú mátt ekki hættu að taka töflurnar þegar þér fer að líða betur. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Olazax svo lengi sem lækinn segir þér að gera það.

Ef þú hættir skyndilega að taka Olazax, geta komið fram einkenni eins og t.d. aukin svitamyndun, svefnleysi, skjálfti, kvíði eða ógleði og uppköst. Lækinn gæti ráðlagt þér að minnka skammtinn smám saman áður en meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum samstundis frá ef þú færð:

- óeðlilegar hreyfingar (algeng aukaverkun sem getur haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) aðallega í andliti eða tungu,



- blóðsegar í æðum (sjaldgæf aukaverkun sem getur haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) sérstaklega í fótleggjum (einkennin eru meðal annarra bólga, verkur og roði á fótlegg), sem getur farið með blóði til lungnaæða og orsakað brjóstverk og öndunarerfiðleika. Ef þú verður var við eitthvert þessara einkenna skalt þú samstundis leita eftir upplýsingum hjá lækni,
- sambland af hita, örari öndun, svita, vöðvastifleika og sljóleika eða syfju (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Mjög algengar aukaverkanir (geta haft áhrif hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) fela í sér: þyngdaraukning, syfja og hækun á gildi prolaktíns í blóði. Í upphafi meðferðar geta sumir einstaklingar fundið fyrir svima eða yfirlíði (með hægum hjartslætti) sérstaklega þegar risið er upp úr sitjandi eða liggjandi stöðu. Þetta hverfur vanalega af sjálfu sér, en ef það gerist ekki skaltu láta lækinn vita af því.

Algengar aukaverkanir (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) fela í sér: breytingar á gildum sumra blóðfrumna, þéttni blóðfitu og í upphafi meðferðar, tímabundin aukning lifrarsíma, hækun blóðsykurs og á sykri í þvagi, hækun blóðgilda þvagsýru og kreatín fosfókinasa, aukin hungurtilfinning, svimi, óróleiki skjálfti, óeðilegar hreyfingar (hreyfitruflun), hægðatregða, munnþurrkur, útbrot, máttleysi, mikil þreyta, vöðvasöfnun sem leiðir til þrota í höndum, á ökklum eða á fótum, hiti, liðverkir og kynlífsvandamál eins og minnkuð kynhvöt hjá körlum og konum eða stinningarvandamál hjá körlum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) fela í sér: ofnæmi (t.d. bólgur í munnholi og hálsi, kláði, útbrot). greining á sykursýki eða versnun á einkennum sykursýki, sem einstaka sinnum tengist ketónblóðsýringu (ketónar í blóði og þvagi) eða meðvitundarleysi, krampar, í flestum tilfellum höfðu sjúklingarnir sögu um flog (flogaveiki), vöðvastirðleiki eða krampar (að meðtöldum aughreyfingum), fótaóeirð, talerfiðleikar, stam, hægur hjartsláttur, aukið næmi fyrir sólarljósi, blóðnasir, þaninn kviður, slef, minnistap eða minnisskerðing, þvagleki, þvagteppa, hárlós, engar eða litlar tíðablæðingar, breyting á brjóstum hjá körlum og konum eins og óeðlileg mjólkurframleiðsla eða óeðlilegur vöxtur.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum) fela í sér: lækun á líkamshita, óeðlilegur taktur í hjarta, skyndileg og óútskýrð dauðsföll, brisbólga sem orsakar mikla kviðverki, hita og slappleika, lifrarsjúkdómar sem koma fram sem gullituð húð og hvíta í augum, vöðvasjúkdómur sem kemur fram sem óútskýrðir verkir og lengd og/eða sársaukafull stinning.

Meðal aukaverkana sem koma örsjaldan fyrir eru alvarleg ofnæmisviðbrögð svo sem lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS). Einkennin birtast upphaflega sem flensulík einkenni með útbrotum í andliti og síðan með útbreiddum útbrotum, hækkuðum líkamshita, eitlastækkun, hækkuðum gildum lifrarsíma í blóði og auknum fjölda hvíttra blóðkorna af ákveðinni tegund (rauðkyrningafjölgun).

Aldraðir sjúklingar með vitglöp geta fengið heilablóðfall, lungnabólgu, þvagleka, geta hrasað, orðið mjög þreyttir, fengið ofsjónir, hækkaðan líkamshita, hörundsroða eða átt í erfiðleikum með gang meðan á töku olanzapins stendur. Dæmi eru um dauðsföll hjá þessum ákveðna sjúklingahópi.

Einkenni parkinsonssjúkdóms geta versnað hjá sjúklingum sem fá Olazax.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á OLAZAX**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Olazax inniheldur

- Virka innihaldsefnið er olanzapín.  
Hver Olazax tafla inniheldur ýmist 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg eða 20 mg af olanzapíni
- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E 421), örkristallaður sellúlósi, aspartam (E 951), krospóvidon, magnesíum sterat

### Útlit Olazax og pakkningastærðir

Olazax fæst í eftirfarandi formi :

Olazax 5 mg:

Gular, flatar, kringlóttar töflur með sniðbrún, ígrafnar með 'B' á annarri hliðinni.

Olazax 7,5 mg:

Gular, flatar, kringlóttar töflur með sniðbrún, ígrafnar með 'C' á annarri hliðinni.

Olazax 10 mg:

Gular, flatar, kringlóttar töflur með sniðbrún, ígrafnar með 'OL' á annarri hliðinni og 'D' á hinn.

Olazax 15 mg:

Gular, flatar, kringlóttar töflur með sniðbrún, ígrafnar með 'OL' á annarri hliðinni og 'E' á hinn.

Olazax 20 mg:

Gular, flatar, kringlóttar töflur með sniðbrún, ígrafnar með 'OL' á annarri hliðinni og 'F' á hinn.

Olazax 5 mg, 7,5 mg, 10 mg fást í álþynnupakkningum með 28 , 56 töflum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

### Framleiðandi

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tékkland

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)  
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.