

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 2,5 mg húðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver húðuð tafla inniheldur 2,5 mg olanzapín.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver húðuð tafla inniheldur 80,7 mg laktósaeinhýdrat. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðuð tafla.

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, húðaðar töflur merktar með „2,5“ á annarri hliðinni og með „OLZ“ á hinni.

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 ávarlegri geðhæð.

Hjá sjúklingum þar sem geðhæðarlofa 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 klínisku 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.

Börn

Ekki er mælt með notkun olanzapins fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun. Í stuttum rannsóknum hefur verið tilkynnt um meiri þyngdaraukningu og meiribreytingar á lípíð- og prólaktínigildum hjá unglingum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Aldraðir sjúklingar

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

Sjúklingar með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Kyn

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

Reykingafólk

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

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

(sjá kafla 4.5 og 5.2)

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverjum hjálparefnum 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 hóðið uns merki sjást um bata af geðrofsmeðferð. Fylgjast skal náið með sjúklingum á þessu tímabili.

Geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlisröskun

Meðferð á geðrofi sem tengist vitglöpum og/eða atferlisröskunum er ekki samþykkt ábending fyrir olanzapin. Ekki er mælt með notkun þess fyrir þennan ákveðna sjúklingahóp vegna aukinnar dánartíðni og hættu á heilablóðföllum. Í klínískum samanburðarrannsóknum við lyfleysu (sem stóðu yfir í 6-12 vikur) hjá öldruðum sjúklingum (meðalaldur 78 ár) með geðrof sem tengdust vitglöpum og/eða atferlisraskanir, var tvöföld aukning á dánartíðni hjá sjúklingum sem fengu olanzapin samanborið við lyfleysu (3,5% samanborið við 1,5%). 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 benzódíazepína. 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 geðrofsseinkennum. 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 lækinn 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, vöðvasjúki, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur hjásl eða óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókínasi, myoglóbúlín í þvagi (rákvöðvasundur) 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 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 OLANZAPINE CIPLA, 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 þeir sjúklunga 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 um óþæskilegar breytingar á lípíðum hjá sjúklingum sem fá olanzapín meðhöndlun í klínískum stöðanburðarrannsóknum með lyfleysu (sjá kafla 4.8). Lípíðabreytingar skal meðhöndla eins og lýst er 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 OLANZAPINE CIPLA, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á 5 ára fresti.

Andkólnvirkni

Þrátt fyrir að olanzapín hafi sýnt andkólnvirk 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 ALT og 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 lifurEf 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 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] ≥ 500 millisekúndur [msek] á hvaða tímapunkti sem var eftir upphafspunkt hjá sjúklingum með upphafsgildi QTcF < 500 msek) var sjaldgæf ($0,1\%$ til 1%) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu olanzapin og enginn marktækur munur var á tengdum einkennum frá hjarta samanborið við lyfleysu. Hinsvegar skal, eins og með öll önnur geðrofslyf, fara varlega þegar 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 magnésíumskort í blóði.

Segarek

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

Almenn áhrif á miðtaugakerfi

Vegna megináhrifa olanzapins á miðtaugakerfið, skal gæta varúðar við samtímis notkun annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið og afengis. 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 krampabroðskuldinn. Flogsjást 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.

Síðkomur hreyfitruflanir

Í samræðubúðarrannsóknum 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.

Réttstöðu þrýstingsfall

Réttstöðuþrýstingsfall kom stundum fyrir hjá eldra fólki í klínískum rannsóknum á olanzapini. Eins og með önnur geðrofslyf, er mælt með því að mæla reglulega blóðþrýsting hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skyndilegur hjartadauði

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

Börn

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

Laktósi

OLANZAPINE CIPLA töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasabúrrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

Mögulegar milliverkanir við olanzapín

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

Örvun CYP1A2

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

Hömlun CYP1A2

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

Lækkað aðgengi

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

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

Hugsanleg áhrif olanzapíns á önnur lyf

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

Olanzapín hemur ekki aðal CYP450 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).

Olanzapín olli engum milliverkunum þegar það var gefið samhliða litíum 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 brjóstagjöf

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 þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, óstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndrunga, andnað eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum.

Brjóstagjöf

Olanzapin var skilið út í brjóstamjólk í rannsókn á brjóstagjöf 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.

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 þyngd og svima er sjúklingum ráðlagt að gæta varúðar við stjórnun véla, þar með talið akstur bifreiðar.

4.8 Aukaverkanir

Fullorðnir

Algengustu aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar (hafa sést í $\geq 1\%$ sjúklinga) og tengjast notkun olanzapins í klínískum rannsóknum eru svefnhöfði, þyngdaraukning, eósíníklafjöld, hækkað prólaktín, kólesteról, sykur og þríglýseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvílaþöf, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, dauðkyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyftruflun, réttstöðubrýstingsfall, andkólinvirkni, 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 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 fyrirbyggjandi gögnum)

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar			
	Eósíníklafjöld Hvítfrumnafæð ¹⁰ Daufkyrningafæð ¹⁰		Blóðflagnafæð ¹¹
Ónæmiskerfi			
		Ofnæmisviðbrögð ¹¹	
Efnaskipti og næring			
Þyngdaraukning ¹	Hækkuð kólesterólgildi ^{2,3} Hækkaður blóðsykur ⁴ Hækkaðir þriglyseríðar ^{2,5} Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða dái, þar með talin fáein dauðsföll (sjá kafla 4.4) ¹¹ .	Lágur skamshiti ¹²
Taugakerfi			
Svefnhöfgi	Sundl, Hvildaróþol ⁶ , Parkinsonseinkenni ⁶ Hreyfitruflun ⁶	Tilkynnt var um flog þar sem flestum tilfellum var um að ráða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum ¹¹ . Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknattahreyfingar) ¹ Síðkomnar hreyfitruflanir ¹¹ Minnisleysi ⁹ Þvoglumælgir	Illkynja sefunar heilkenni) (sjá kafla 4.4). ¹² . Fráhvarfseinkenni ^{7, 12}
Öndunarkerfi, brjósthol og miðmæti			
		Blóðnasir ⁹	
Hjarta			
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðsláttur/tíf, skyndilegur dauði (sjá kafla 4.4) ¹¹
Æðar			
Réttstöðuþrýstingsfall ¹⁰		Segarek (þar með talin segamyndun í lungum og djúpbláæðum) (sjá kafla 4.4)	
Meltingarfæri			
	Væg, skammvinn andkólinvirk áhrif þar	Þaninn kviður ⁹	Brisbólga ¹¹

	með talin hægðatregða og munnþurrkur.		
Lifur og gall			
	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) ¹¹
Húð og undirhúð			
	Útbrot	Ljósæmisviðbrögð Skalli	
Stoðkerfi og stoðvefur			
	Liðverkir ⁹		Rákvæðingardrun n ¹¹
Nýru og þvagfæri			
		Þvagleki Þvagteppa Þvagtrekja ¹¹	
Æxlunarfæri og brjóst			
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð kynhvöt hjá körlum og konum	Tíðateppa Brjóstastækkun Mjólkunflæði hjá konum Brjóstastækkun hjá körlum	Langvarandi stinning reðurs ¹²
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir sem komustað			
	Þröttleysi Þreyta Þjúgur Hitill ¹⁰		
Rannsóknarniðurstöður			
Hækkað prólaktín í plasma ⁸	Hækkaður alkalískur fosfatasi ¹⁰ Hár kreatín fosfókínasi ¹¹ Hár gammaglutamýl-transferasi ¹⁰ Há þvagsýra ¹⁰	Hækkað heildar bílirúbín	
Hækkað prólaktín í plasma ⁸	Hækkaður alkalískur fosfatasi ¹⁰ Hár kreatín fosfókínasi ¹¹ Hár gammaglutamýl-transferasi ¹⁰ Há þvagsýra ¹⁰	Hækkað heildar bílirúbín	
			Tíðni ekki þekkt
Meðganga, sængurlega og burðarmál			
			Fráhvarfseinkenni hjá nýbura (sjá kafla 4.6)

¹ Tekið var eftir klínískt marktækri þyngdaraukningu miðað við líkamsþyngdarstuðul (BMI) í upphafi. Í kjölfar skammtímameðferðar (miðgildi tímalengdar 47 dagar), var þyngdaraukning $\geq 7\%$ af upphafsþyngd mjög algeng (22,2%), $\geq 15\%$ var algeng (4,2%) og $\geq 25\%$ var sjaldgæf (0,8%). Við langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur) var þyngdaraukning af upphafsþyngd í öllum flokkum mjög algeng; $\geq 7\%$ (64,4%), $\geq 15\%$ (31,7%), $\geq 25\%$ (12,3%).

² Meðal hækkun á fastandi blóðfitum (heildarkólesteról, LDL kólesteról og þriglýseríðar) var meiri hjá sjúklingum sem höfðu engin einkenni um óeðlilega blóðfitu í upphafi.

³ Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ($< 5,17$ mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi ($\geq 6,2$ mmól/l). Breytingar á heildar fastandi kólesteróli sem var á jaðarmörkum í upphafi ($\geq 5,17$ mmól/l - $< 6,2$ mmól/l) upp í há gildi ($\geq 6,2$ mmól/l) voru mjög algengar.

⁴ Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ($< 5,56$ mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi (≥ 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 (≥ 7 mmól/l) var mjög algeng.

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

⁶ Í klínískum rannsóknum, hefur nýgengi parkinsonseinkenna og truflaðrar vöðvaspennu hjá sjúklingum sem fengu olanzapín verið tölulega aukið, en ekki kynnt tölfraðilega marktækt frábrugðið samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sjúklingar sem fengu olanzapín meðferð 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 utanstrýtuþruflanir, er ekki enn hægt að segja til um hvort olanzapín valdi minni síðkomnum hreyfitruflunum og/eða öðrum síðkomnum utanstrýtuheilkennum.

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

⁸ Í klínískum rannsóknum allt að 12 vikna löngum var plasmabéttni prolaktíns yfir efri mörkum viðmiðunargildis hjá um það bil 50% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með olanzapíni og höfðu eðlileg upphafsgildi prolaktíns. Hjá meirihluta þessara sjúklinga var hækkunin venjulega væg og hélst undir tvöföldum efri mörkum viðmiðunargildis.

⁹ Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

¹⁰ Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

¹¹ Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

¹² Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu og mælist með tíðni við efri mörk 95% öryggisbilsins, metið með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

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 hækkun á meðaltalsgildi blóðsykurs eftir um það bil 6 mánuði.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Í klínískum rannsóknum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, var olanzapín meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilæðaáfalla 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 plasmabéttni 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 unglingum undir 18 ára aldri. Þrátt fyrir að ekki hafa verið framkvæmdar sérstakar rannsóknir til að bera saman unglinga og fullorðna, hafa gögn frá klínískum rannsóknum hjá unglingum 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 oftari en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í stuttum klínískum rannsóknum hjá unglingum. Klínískt marktæk þyngdaraukning ($\geq 7\%$) virðist koma oftari fyrir hjá unglingum samanborið við fullorðna sem fá samvæðlega 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 aukaverkanir taldar upp fyrst Tíðniflokkun sem er notuð er eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$).

Efnaskipti og næring Mjög algengar: Þyngdaraukning, hækkaðir þrigglyseríðar ¹⁴ , aukin matarlyst Algengar: Hækkuð kólesteról ¹⁵
Taugakerfi Mjög algengar: Róandi þríf (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfði)
Meltingarfæri Algengar: Munnþurrkur
Lifur og gall Mjög algengar: Hækkun á lifrar amínótransferösum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
Rannsóknandiurstöður Mjög algengar: Lækkað á heildar bilirubini, hækkað GGT, hækkað prolaktín í plasma ¹⁶

¹³ 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.

¹⁴ 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 þrigglyseríða 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).

¹⁵Breytingar 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).

¹⁶ Tilkynnt var um hækkað prólaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

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 illkyrja 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 olanzapín til inntöku..

Meðferð

Það er ekki til neitt sértækt mótefni við olanzapín. 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 lækisfræðilegt eftirlit með ástandi sjúklings skal fara fram uns honum batnar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Díazepín, oxazepín og tíazepín, ATC flokkur N05A H03.

Lyfhrif

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

Í forklínískum rannsóknum sýndi olanzapín mismunandi sækni ($K_i < 100$ nM) í serótónín 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dópamín D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kólnirvirkni M1-M5 múskarín viðtaka; α_1 -adrenvirkni og histamín H1 viðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á 5HT₂ dópamín og kólnirvirkni sem samræmist því hvernig það binst við viðtakana. Olanzapín sýndi meiri sækni í serótónín 5HT₂ viðtaka en í dópamín D₂ viðtaka í *in vitro* rannsóknum og meiri áhrif á 5HT₂ virkni en D₂ 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/eða 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 svörun 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 D₂ viðtaka. Þar að auki sýndi SPECT rannsókn (single photon emission computed tomography) á geðklofa sjúklingum að þeir

sjúklingar sem svöruðu olanzapini höfðu minni striatal D₂-bindingu en sjúklingar sem svöruðu einhverju öðru geðrofslyfi og risperidoni, en voru hins vegar sambærilegir við sjúklinga sem svöruðu clozapini.

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 fjölpjóða, 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 semínatríum valpróat (divalproexat) til 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 aðalendapunkt 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 geðsveifluvæði (litíum eða valpróat) sýndi langtíma samhliða meðferð olanzapíns með litíum eða valpróat ekki tölfræðilega marktækt betri áhrif en litíum eða valpróat eitt sér til að seinka endurupptöku geðhvarfa, skilgreint samkvæmt einkennum (sjúkdómsgreiningu).

Börn

Reynsla af notkun lyfsins hjá unglingum (13-17 ára aldur) takmarkast við gögn um verkun lyfsins í stuttan tíma við geðklofa (6 vikur) og geðhæð tengdri geðhvarfasýki I (3 vikur), sem snertu færri en 200 unglinga. 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 unglingum marktækt meiri en hjá fullorðnum. Breytingar á fastandi kólesteróli, LDL kólesteróli, þríglýseríðum, og prólaktíni (sjá kafla 4.4 og 4.8) voru meiri hjá unglingum en hjá fullorðnum. Engin gögn eru til um viðhald meðferðar og takmörkuð gögn eru til um öryggi til langs tíma (sjá kafla 4.4 og 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Olanzapín 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 albúminu og α 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 28,2 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=809).

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 37 % af geislamerktu olanzapini fannst í þvagi, að mestu í formi umbrotsefna.

Reykingafólk

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

Hjá fólki sem ekki reykja var sátt 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 reykningum er samt sem áður lítil miðað við almennan breytileika í úthreinsun og helmingunartíma milli einstaklinga.

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

Börn

Unglingar (13-17 ára): Lyfjahvörf olanzapins eru sambærileg hjá unglingum og hjá fullorðnum. Í klínískum rannsóknum, var meðal útsetning á olanzapin 27 % hærri hjá unglingum. Lýðfræðilegur mismunur milli unglinga og fullorðna fól í sér lægri meðalþyngd og færri unglingar reyktu. Slíkir þættir eru líklegir til að eiga þátt í hærri meðal útsetningu sem sést hjá unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðaeitrun (stakur skammtur)

Einkenni eiturvefna eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkennum 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 róun, 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 hol gegn miðtaugakerfishömluninni. Ýmis vöxtur minnkaði við háa skammta. Afturkræfar breytingar sem voru í samræmi við hækkun á prolaktíni hjá rottum voru minnkuð þyngd eggjastokka og óregls 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 eitiráhrif 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 hærri 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 föstrum. Sefandi verkun lyfsins dró úr kynhvöt hjá karlkyns rottum. Áhrif á estrogenlotur komu fram við skammtina 1 mg/kg (þrefaldur hámarksskammtur fyrir menn) og 3 mg/kg skammtar höfðu áhrif á frjósemi rottna (nífaldur hámarksskammtur fyrir menn). Hjá afkvæmum rotnanna 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 niðurstöðna úr tilraunum með mús og rottur var ályktað að olanzapín væri ekki krabbameinsvaldandi.

6. LÍFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Hýdroxýprópylsellulósi

Magnesiumsterat

Töfluhúð

Opadry II hvítt sem inniheldur:

Hýprómellósa (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Laktósaeinhýdrat
Pólýetýlenglýkól 3000
Glýserólþríasetat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið við lægra hitastig en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Kaldmótaðar álpynnupakkningar í öskjum með 28 eða 56 töflum hver áskja.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Bretlandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/426/001 - Olanzapine Cipla - 2.5 mg - húðaðar töflur - 28 töflur í pakka
EU/1/07/426/002 - Olanzapine Cipla - 2.5 mg - húðaðar töflur - 56 töflur í pakka

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. nóvember 2007

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 01. október 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 5 mg húðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver húðuð tafla inniheldur 5 mg olanzapín.

Hjálparefn með þekkta verkun í: Hver húðuð tafla inniheldur 161,3 mg laktósaeinhýdrat. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðuð tafla.

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, húðaðar töflur merktar með „OLZ 5“ á annarri hliðinni og með „NEO“ á hinni.

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 ávarlegri geðhæð.

Hjá sjúklingum þar sem geðhæðarlofa 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 lyfjagæði

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 klínisku 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 frásog er óháð fæðu. Íhuga ætti að minnka skammta smám saman þegar meðferð með olanzapíni er hætt.

Börn

Ekki er mælt með notkun olanzapins fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun. Í stuttum rannsóknum hefur verið tilkynnt um meiri þyngdaraukningu og meiribreytingar á lípíð- og prólaktínigildum hjá unglingum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Aldraðir sjúklingar

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

Sjúklingar með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Kyn

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

Reykingafólk

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

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

(sjá kafla 4.5 og 5.2)

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverjum hjálparefnum 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 hóðið uns merki sjást um bata af geðrofsmeðferð. Fylgjast skal náið með sjúklingum á þessu tímabili.

Geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskun

Meðferð á geðrofi sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskunum er ekki samþykkt ábending fyrir olanzapin. Ekki er mælt með notkun þess fyrir þennan ákveðna sjúklingahóp vegna aukinnar dánartíðni og hættu á heilablóðföllum. Í klínískum samanburðarrannsóknum við lyfleysu (sem stóðu yfir í 6-12 vikur) hjá öldruðum sjúklingum (meðalaldur 78 ár) með geðrof sem tengdust vitglöpum og/eða 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 ásvellingar) eða samhliða notkun benzódíazepína. 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 geðrofsseinkennum. 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 lækinn 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, vöðvasjúki, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur pulsi eða óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókínasi, myoglóbúlín í þvagi (rákvöðvasundur) 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 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 OLANZAPINE CIPLA, með tilliti til einkenna hækkaðs blóðsýkurs (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 blóðsýkurs. Vigta þeir 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 um óþæskilegar breytingar á lípíðum hjá sjúklingum sem fá olanzapín meðhöndlun í klínískum stöðanburðarrannsóknum með lyfleysu (sjá kafla 4.8). Lípíðabreytingar skal meðhöndla eins og lýst er 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 OLANZAPINE CIPLA, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á 5 ára fresti.

Andkólnvirkni

Þrátt fyrir að olanzapín hafi sýnt andkólnvirk 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 ALT og 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 lifurEf 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

Daufkyrningafæð 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 olanzapin og valpróat eru gefin samhliða (sjá kafla 4.8).

Meðferð hætt

Bráðaeinkennum svo sem aukinni svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kvíða, ógleði eða óþægðum hefur sjaldan verið lýst ($> 0,01\%$ og $< 0,1\%$) þegar notkun olanzapins er hætt skynumlega.

QT bil

Klínískt marktæk lenging á QTc bili (Fridericia QT leiðrétt [QTcF] ≥ 500 millisekúndur [msek] á hvaða tímapunkti sem var eftir upphafspunkt hjá sjúklingum með upphafsgildi QTcF < 500 msek) var sjaldgæf ($0,1\%$ til 1%) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu olanzapin og enginn marktækur munur var á tengdum einkennum frá hjarta samanborið við lyfleysu. Hinsvegar skal, eins og með öll önnur geðrofslyf, fara varlega þegar olanzapin er gefin samtímis öðrum lyfjum sem vitað er að geta lengt QTc bilið, sérstaklega hjá öldruðum, hjá sjúklingum með meðfætt lengt QT heilkenni, hjartabilun, ofstækkun hjarta, kalíumskort í blóði eða magnesíumskort í blóði.

Segarek

Sjaldgæfar ($\geq 0,1\%$ og $< 1\%$) tilkynningar hafa borist um segarek í bláæðum á meðferðartíma með olanzapini. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakategsl 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 í gegnumpröskuldinn. 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.

Síðkomandi 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.

Réttstöðuprýstingsfall

Réttstöðuprýstingsfall kom stundum fyrir hjá eldra fólki í klínískum rannsóknum á olanzapini. Eins og með önnur geðrofslyf, er mælt með því að mæla reglulega blóðþrýsting hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skyndilegur hjartadauði

Í tilkynningum eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik skyndilegs hjartadauða hjá sjúklingum á olanzapini. Í afturvirkri áhorfsrannsókn 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 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 hækkun prólaktín gilda. Langvarandi áhrif þessara aukaverkana hafa ekki verið rannsökuð og eru enn óþekkt (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Laktósi

OLANZAPINE CIPLA töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Börn

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.

Örvun CYP1A2

Umbrot olanzapins geta örvast af reykingum og karbamazapini, 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 góðri 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 þyrjunarskammt olanzapins hjá sjúklingum sem fá fluvoxamin eða aðra CYP1A2 hemla, svo sem smíðfloxacín. 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 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 litíum 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 brjóstagjöf

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 þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, óstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndrunga, andnað eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum.

Brjóstagjöf

Olanzapin var skilið út í brjóstamjólk í rannsókna á brjóstagjöf 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.

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 þyngri og svima er sjúklingum ráðlagt að gæta varúðar við stjórnun véla, þar með talið akstur bifreiðar.

4.8 Aukaverkanir

Fullorðnir

Algengustu aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar (hafa sést í $\geq 1\%$ sjúklinga) og tengjast notkun olanzapins í klínískum rannsóknum eru svefnhöfði, þyngdaraukning, eósíníklafjöld, hækkað prólaktín, kólesteról, sykur og þríglýseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvílaþöf, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, dauðfyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyftruflun, réttstöðu þrýstingsfall, andkólínvirkni, 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 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar			
	Eósínfíklafjöld Hvítfrumnafæð ¹⁰ Daufkyrningafæð ¹⁰		Blóðflagnafæð ¹¹
Ónæmiskerfi			
		Ofnæmisviðbrögð ¹¹	
Efnaskipti og næring			
Þyngdaraukning ¹	Hækkuð kólesterólgildi ^{2,3} Hækkaður blóðsykur ⁴ Hækkaðir þríglyseríðar ^{2,5} Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða dáí, þar með talin fáein dauðsföll (sjá kafla 4.4) ¹¹ .	Lágur líkamshiti ¹²
Taugakerfi			
Svefnhöfði	Sundl, Hvildaróþol ⁶ , Parkinsonseinkenni ⁶ Hreyfitruflun ⁶	Tilkynnt var um flog þar sem í flestum tilfellum var um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum ¹ Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal atognknattahreyfingar) ¹ Síðkomnar hreyfitruflanir ¹¹ Minnisleysi ⁹ Þvoglumælgir	Alkúla sefunar einkenni (sjá kafla 4.4) ¹² .. Fráhvarfseinkenni ^{7,12}
Öndunarfæri, brjósthol og mómæti			
		Blóðnasir ⁹	
Hjarta			
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðsláttur/tíf, skyndilegur dauði (sjá kafla 4.4) ¹¹
Æðar			
Réttstöð- þrýstingsfall ¹⁰		Segarek (þar með talin segamyndun í lungum og djúpbláæðum) (sjá kafla 4.4)	
Meltingarfæri			
	Væg, skammvinn andkólnvirk áhrif þar með talin hægðatregða og munnþurrkur.	Þaninn kviður ⁹	Brisbólga ¹¹

Lifur og gall			
	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) ¹¹
Húð og undirhúð			
	Útbrot	Ljósæmisviðbrögð Skalli	
Stoðkerfi og stoðvefur			
	Liðverkir ⁹		Rákvöðvasjúkdómur ¹¹
Nýru og þvagfæri			
		Þvagleki Þvagteppa Þvagtrengða ¹¹	
Æxlunarfæri og brjóst			
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð kynhvöt hjá körlum og konum	Tíðateppa- Brjóstastækkun Mjólkurflæði hjá konum Brjóstastækkun hjá körlum	Langvarandi stinning reðurs ¹²
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomaustað			
	Þróttleysi Þreyta Bjúgur Hiti ¹⁰		
Rannsóknarniðurstöður			
Hækkað prólaktín í plasma ⁸	Hækkaður alkalískur fosfatasi ¹⁰ Hár kreatín fosfókínasi ¹¹ Hár gammaglutamýl-transferasi ¹⁰ Há þvagsýra ¹⁰	Hækkað heildar bílirúbín	
			Tíðni ekki þekkt
Meðganga, sængurlega og burðarmál			
			Fráhvarfseinkenni hjá nýbura (sjá kafla 4.6)

¹ Tekið var eftir klínískt marktækri þyngdaraukningu miðað við líkamsþyngdarstuðul (BMI) í upphafi. Í kjölfar skammtímameðferðar (miðgildi tímalengdar 47 dagar), var þyngdaraukning $\geq 7\%$ af upphafsþyngd mjög algeng (22,2%), $\geq 15\%$ var algeng (4,2%) og $\geq 25\%$ var sjaldgæf (0,8%). Við langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur) var þyngdaraukning af upphafsþyngd í öllum flokkum mjög algeng; $\geq 7\%$ (64,4%), $\geq 15\%$ (31,7%), $\geq 25\%$ (12,3%).

² Meðal hækkun á fastandi blóðfitum (heildarkólesteról, LDL kólesteról og þrigglyseríðar) var meiri hjá sjúklingum sem höfðu engin einkenni um óeðlilega blóðfitu í upphafi.

³ Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ($< 5,17$ mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi ($\geq 6,2$ mmól/l). Breytingar á heildar fastandi kólesteróli sem var á jaðarmörkum í upphafi ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmól/l) upp í há gildi ($\geq 6,2$ mmól/l) voru mjög algengar.

⁴ Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ($< 5,56$ mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi (≥ 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 (≥ 7 mmól/l) var mjög algeng.

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

⁶ 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 olanzapín meðferð náðu 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 utanstrýtuhræyfitruflanir, er ekki enn hægt að segja til um hvort olanzapín valdi minni síðkomnum hreyfitruflunum og/eða öðrum síðkomnum utanstrýtuheilkennum.

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

⁸ Í klínískum rannsóknum allt að 12 vikna löngum var plasmapéttni prolaktíns yfir efri mörkum viðmiðunargildis hjá um það bil 30% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með olanzapíni og höfðu eðlileg upphafsgildi prolaktíns. Hjá meirihluta þessara sjúklinga var hækkingin venjulega væg og hélst undir tvöföldum efri mörkum viðmiðunargildis.

⁹ Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

¹⁰ Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

¹¹ Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

¹² Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu og mælist með tíðni við efri mörk 95% öryggisbilsins, metið með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

Langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur)

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

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Í klínískum rannsóknum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, var olanzapín meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaæðaáfalla en lyfleysa (sjá einnig kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapíns 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 (dóþamínvirk 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 olanzapíni, var tíðni hlutleysiskyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmapéttni valpróats. Þegar olanzapín var gefið samhliða lítíum 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 unglingum undir 18 ára aldri. Þrátt fyrir að ekki hafa verið framkvæmdar sérstakar rannsóknir til að bera saman unglinga og fullorðna, hafa gögn frá klínískum rannsóknum hjá unglingum 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 oftari en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í stuttum klínískum rannsóknum hjá unglingum. Klínískt marktæk þyngdaraukning ($\geq 7\%$) virðist koma oftar fyrir hjá unglingum samanborið við fullorðna sem fá sambærilega skammta. Umfang þyngdaraukningar og hlutfall sjúklinga á unglingsaldri sem voru með klínískt marktæk 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 $<1/10$).

Efnaskipti og næring Mjög algengar: Þyngdaraukning ¹³ , hækkaðir þríglýseríðar ¹⁴ , aukin matarlyst Algengar: Hækkuð kólesteról-gildi ¹⁵
Taugakerfi Mjög algengar: Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfði)
Meltingarfæri Algengar: Munnþurrkur
Lifur og gall Mjög algengar: Hækkun á lifrar aminótansferosum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar: Lækkað á heildar bilirubini, hækkað GGT, hækkað prolaktín í plasma ¹⁶

¹³ 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.

¹⁴ 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 þríglýseríða frá því að vera jaðargildi í upphafi ($\geq 1,106$ mmól/l- $<1,467$ mmól/l) í það að verða há ($\geq 1,467$ mmól/l).

¹⁵ 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).

¹⁶ Tilkynnt var um hækkað prolaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

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 ofskömmunar eru rugl, krampar, meðvitundarleysi, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), öndunarbæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir (<2% ofskömmunartilfella) og hjarta- og öndunarstopp. Lýst hefur verið dauðsföllum eftir bráða ofskömmun niður í 450 mg, en einnig hefur verið lýst bráðri ofskömmun þar sem sjúklingur lifði eftir að hafa tekið 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 ofskömmun (þ.e. magaskolun, gjöf lyfjakola). Gjöf lyfjakola samtímis inntöku olanzapíns minnkar aðgengi þess um 50-60%.

Hefja skal viðeigandi stuðningsmeðferð og fylgjast skal með starfsemi lífsnauðsynlegra líffæra, þar með talið meðferð við blóðþrýstingsfalli og blóðrásartruflunum og öndunarstuðning. Notið ekki adrenalin, 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 græna hugsanlegar hjartsláttartruflanir. Nákvæmt læknisfræðilegt eftirlit með ástandi sjúklings skal fara fram uns honum batnar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Díazepín, oxazepín og tíazepín, ATC flokkur N05A H03.

Lyfhrif

Olanzapín er geðrofslyf, virkt gegn geðhæð og geðsveiflum með viðtæk 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 ; kólnavirka $M1-M5$ múskarín viðtaka; α_1 -adrenvirkir og histamín $H1$ viðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á $5HT$, dópamín og kólnavirkni 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* líkönum. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir sýndu að olanzapín minnkaði sérstaklega taugaboð í mesolímbískum (A10) dópamínvirkum taugafrumum en hafði hins vegar lítil áhrif á striatum brautir (A9) sem hafa með hreyfingar að gera. Olanzapín dró úr meðvitundum og/eða ómeðvitundum varna viðbrögðum, en það er próf sem segir til um verkun geðrofslyfja, við lægri skammta en valdi dásýrfa, en það er verkun sem segir til um aukaverkanir á hreyfikerfi. Ólíkt sumum öðrum geðrofslyfjum, eykur olanzapín svörun í „kvíðastillingar“ prófi.

Eftir stakkað 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 ($p=0,001$) olanzapins (-6,0) yfir halóperidól (-3,1).

Olanzapin 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. Olanzapin 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 olanzapini (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 olanzapins á geðhæðarsjúklinga sem höfðu svarað meðferð með olanzapini og voru síðan valdir með slembivali til að fá annað hvort olanzapin eða lyfleysu. Olanzapin hafði tölfræðilega marktækt betri áhrif en lyfleysa á aðalendapunkt sem var endurupptaka geðhvarfa. Olanzapin sýndi auk þess tölfræðilega marktækt betri fyrirbyggjandi áhrif gegn annars vegar endurupptöku geðhæðar og hins vegar endurupptöku þunglyndis en lyfleysa.

Í annarri 12 mánaða rannsókn á fyrirbyggjandi áhrifum á geðhæðarsjúklinga sem höfðu svarað 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 30,7%; litíum 38,3%; $p=0,055$).

Í 18 mánaða rannsókn á sjúklingum í geðhæðarlotu eða með blönduð einkennum 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

Reynsla af notkun lyfsins hjá unglingum (13-17 ára aldur) takmarkast við gögn um verkun lyfsins í stuttan tíma við geðklofa (6 vikur) og geðhæð tengdri geðhvarfasýki I (3 vikur), sem snertu færri en 200 unglinga. Olanzapin var notað í sveigjanlegum skömmtum frá 2,5 og upp í 20 mg á dag. Meðan á meðferð með olanzapini stóð varð þyngdaraukning hjá unglingum marktækt meiri en hjá fullorðnum. Breytingar á fastandi kólesteról, LDL kólesteróli, þriglýseríðum, og prólaktíni (sjá kafla 4.4 og 4.8) voru meiri hjá unglingum en hjá fullorðnum. Engin gögn eru til um viðhald meðferðar og takmörkuð gögn eru til um öryggi til langs tíma (sjá kafla 4.4 og 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

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 plasmaprótein var u.þ.b. 93 % þegar styrkur lyfsins var á bilinu 7-1.000 ng/ml. Olanzapin er aðallega bundið albúminu og α 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. Hjá heilbrigðum einstaklingum sem tóku inn olanzapin, sást munur á meðalhelmingunartíma brotthvarfs lyfsins, sem var háður aldri og kyni.

Brotthvarf

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 (kreatínín úthreinsun <10 ml/mín. við heilbrigða einstaklinga sýndi ekki marktækan mun á meðalhelmingunartíma brotthvarfs (33,7 samanborið við 32,4 klst.) né úthreinsun (21,2 samanborið við 25,0 l/klst.). Rannsóknir heildar umbroti olanzapíns í líkamanum sýndi að um 57 % af geislamerktu olanzapíni fannst í þvagi, að mestu í formi umbrotsefna.

Reykingafólk

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

Hjá fólki sem ekki reykti borið saman við reykingafólk (karla 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 olanzapíns í plasma er lægri hjá öldruðum en yngri einstaklingum, konum en körlum og þeim sem ekki reykja en reykingamönnum. Þýðing þessa breytileika í úthreinsun olanzapíns sem er háður aldri, kyni eða reykningum er samt senn áður lítil miðað við almennan breytileika í úthreinsun og helmingunartíma milli einstaklinga.

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

Börn

Unglingar (13-17 ára): Lyfjahvörf olanzapíns eru sambærileg hjá unglingum og hjá fullorðnum. Í klínískum rannsóknum, var meðal útsetning á olanzapín 27 % hærri hjá unglingum. Lýðfræðilegur mismunur milli unglinga og fullorðna fól í sér lægri meðalþyngd og færri unglingar reyktu. Slíkir þættir eru líklegir til að eiga þátt í hærri meðal útsetningu sem sést hjá unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðaeitrun (stakur skammtur)

Einkenni eiturvekana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkennum 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 rón, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, aukin hjartsláttartíðni, öndunarerfiðleikar, þröng sjáldur 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 eitiráhrif 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 hærra en hjá mönnum eftir 12 mg skammt). Hjá hundum með frumufæð urðu menn ekki varir við aukaverkanir á stofnfrumur og fólur í fjölgunarfasa í beinmerg.

Áhrif eitrana á frjósemi

Olanzapín olli ekki vansköpun hjá fósturum. Sefandi verkun lyfsins dró úr kynhvött hjá karlkyns rottum. Áhrif á estrogenlotur komu fram við skammtinn 1,1 mg/kg (þrefaldur hámarks-skammtur fyrir menn) og 3 mg/kg skammtar höfðu áhrif á frjósemi rottna (nífaldir hámarks-skammtur fyrir menn). Hjá afkvæmum rotnanna sem höfðu fengið olanzapín sást seinkaður fósturroski og tímabundin skert virkni.

Stökkbreytingar

Olanzapín olli ekki stökkbreytingum eða litningaskemmdum í fólka 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. LYFJAGERÐARFRÆÐILEG RUPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja
Hýdroxýprópýlsellulósi
Magnesiumstera

Töfluhúð
Opadry Hvítt sem inniheldur:
Hýprómellósa (E464)
Títaníoxyíð (E171)
Laktósaeinhýdrat
Pólýetýlenglýkól 3000
Glýserólpríasetat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið við lægra hitastig en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Kaldmótaðar álpynnupakkningar í öskjum með 28 eða 56 töflum hver askja.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Bretlandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/426/003 - Olanzapine Cipla - 5 mg - mótaðar töflur - 28 töflur í pakka
EU/1/07/426/004 - Olanzapine Cipla - 5 mg - mótaðar töflur - 56 töflur í pakka

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. nóvember 2007

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 01. október 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/AAAA}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 7,5 mg húðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver húðuð tafla inniheldur 7,5 mg olanzapín.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver húðuð tafla inniheldur 242 mg laktósaeinhýdrat. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðuð tafla.

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, húðaðar töflur merktar með „OLZ 7,5“ á annarri hliðinni og með „NEO“ á hinni.

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 lyfsgjöf

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.

Börn

Ekki er mælt með notkun olanzapíns fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun. Í stuttum rannsóknum hefur verið tilkynnt um meiri þyngdaraukningu og meiribreytingar á lípíð- og prólaktínigildum hjá unglingum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Aldraðir sjúklingar

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).

Sjúklingar með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Kyn

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

Reykingafólk

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

Þegar fleira en eitt atriði, sem getur valdið hægari umbroti 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)

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Þekkt áhætta fyrir þrönghornsgláku.

4.4 Sérstök varnaðarreglur og varúðarreglur við notkun

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

Geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskun

Meðferð á geðrofi sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskunum er ekki samþykkt ábending fyrir olanzapín og ekki er mælt með notkun þess fyrir þennan ákveðna sjúklingahóp vegna aukinnar dánartíðni og hættu á heilablóðföllum. Í klínískum samanburðarrannsóknum við lyfleysu (sem stóðu yfir í 6-12 vikur) hjá öldruðum sjúklingum (meðalaldur 78 ár) með geðrof sem tengdust vitglöpum og/eða atferlissraskanir, var tvöföld aukning á dánartíðni hjá sjúklingum sem fengu olanzapín samanborið við lyfleysu (3,5% samanborið við 1,5%). Hærri dánartíðni tengdist ekki skammtastærð olanzapíns (meðal dagsskammtur 4,4 mg) eða meðferðarlengd. Áhættuþættir hjá þessum sjúklingahópi sem geta aukið dánarlíkur þegar þeir eru meðhöndlaðir með olanzapíni eru aldur > 65 ár, kyngingarörðugleikar, slæving, vannæring og vökvatap, lungnasjúkdómar (t.d. lungnabólga, með eða án ásvelgingar) eða samhliða notkun benzódíazepína. Hins vegar var dánartíðnin hærri hjá sjúklingunum sem fengu meðhöndlun með olanzapíni 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 olanzapín

en þeirra sem fengu lyfleysu (1,3 % samanborið við 0,4 %). Allir sjúklingarnir sem fengu meðferð með olanzapini og lyfleysu og fengu heilaæðaáfall 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 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 sjúklinga væri stöðugt þegar þeir voru meðhöndlaðir með lágsta virku skammti af parkinsonslyfjum (dópamínvirk lyf) og að meðferð og skammtar parkinsonslyfja væru 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 birst í tengslum við notkun olanzapins. Klínísk einkenni illkynja sefunarheilkennis eru ofurhit, 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 fosfókinasi, myoglóbúlín 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 OLANZAPINE CIPLA, 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. Viðfarir sjúklinga reglulega, t.d. við upphaf meðferðar, 4, 8 og 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hefst og síðan á þriggja mánaða fresti.

Lípíðbreytingar

Vart hefur verið við óæskilegar breytingar á lípíðum hjá sjúklingum sem fá olanzapin meðhöndlun í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (sjá kafla 4.8). Lípíðabreytingar skal meðhöndla eins og 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 OLANZAPINE CIPLA, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hefst og síðan á 5 ára fresti.

Andkólinvirkni

Þrátt fyrir að olanzapin hafi sýnt andkólinvirk 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 ALT og 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 lifurEf 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 olanzapin og valpróat eru gefin samhliða (sjá kafla 4.8).

Meðferð hætt

Bráðaeinkennum svo sem aukinni svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kviða, ógleði eða uppköstum hefur sjaldan verið lýst ($> 0,01\%$ og $< 0,1\%$) þegar notkun olanzapins er hætt skammtlega.

QT bil

Klínískt marktæk lenging á QTc bili (Fridericia QT leiðrétt [QTcF] ≥ 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 samantími við lyfleysu. Hinsvegar skal, eins og með öll önnur geðrofslyf, fara varlega þegar olanzapin er gefið samtímis öðrum lyfjum sem vitað er að geta lengt QTc bilið, sérstaklega hjá öldruðum, hjá sjúklingum með meðfætt lengt QT heilkenni, hjartabilun, ofstækkun hjarta, kalíumskort í blóði eða magnesíumskort í blóði.

Segarek

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

Almenn áhrif á miðtaugakerfi

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

Flog

Olanzapin skal notað með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog eða hafa sjúkdóma sem geta lækkað krampaþröskuldinn. Flog sjást sjaldan sinnum 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 samburðarrannsóknum 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.

Réttstöðu þrýstingsfall

Réttstöðuþrýstingsfall stundum fyrir hjá eldra fólki í klínískum rannsóknum á olanzapini. Eins og með önnur geðrofslyf, er mælt með því að mæla reglulega blóðþrýsting hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skyndilegur hjartadauði

Í tilkynningum eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik skyndilegs hjartadauða hjá sjúklingum á olanzapini. Í afturvirkri áhorfsrannsókn 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 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 hækkun prolaktín gilda. Langvarandi áhrif þessara aukaverkana hafa ekki verið rannsökuð og eru enn óþekkt (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Laktósi

OLANZAPINE CIPLA töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasabrot eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Börn

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.

Örvun 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 þöðlegt 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 aðgangur

Lyfjakostnaður 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 flúóetín (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 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 föstur er takmörkuð skal olanzapin einungis notað hjá þunguðum konum ef ávinningur af meðferðinni er talinn réttlæta áhættuna fyrir föstir.

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðlyfjum (m.a. olanzapin) síðustu þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrifseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, vísuðingum, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndrunga, andnað 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 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.

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 svima og svima er sjúklingum ráðlagt að gæta varúðar við stjórnun véla, þar með talið akstur bifreiðar.

4.8 Aukaverkanir

Fullorðnir

Algengustu aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar (hafa sést í $\geq 1\%$ sjúklinga) og tengjast notkun olanzapins í klínískum rannsóknum eru svefnhöfði, þyngdaraukning, eósínófilafjöld, hækkað þrúglín, kólesteról, sykur og þríglýseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvíldaróþol, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyfitruflun, réttstöðu þrýstingsfall, andkólínvirkni, 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 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 fyrirbyggjandi gögnum)

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar			
	Eósíníklafjöld Hvítfrumnafæð ¹⁰ Daufkyrningafæð ¹⁰		Blóðflagnafæð ¹¹
Ónæmiskerfi			
		Ofnæmisviðbrögð ¹¹	
Efnaskipti og næring			
Þyngdaraukning ¹	Hækkuð kólesterólgildi ^{2,3} Hækkaður blóðsykur ⁴ Hækkaðir þríglyseríðar ^{2,5} Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða dáí, þar með talin fáein dauðsföll (sjá kafla 4.4) ¹¹ .	Lágur þkamshiti ¹²
Taugakerfi			
Svefnhöfgi	Sundl, Hvildaróþol ⁶ , Parkinsonseinkenni ⁶ Hreyfitruflun ⁶	Tilkynnt var um flog þar sem í flestum tíðnum var um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum ¹¹ . Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknattahreyfingar) ¹ Síðkomnar hreyfitruflanir ¹¹ Minnisleysi ⁹ Þvoglumælgir	Illkynja sefunar heilkenni) (sjá kafla 4.4) ¹² . Fráhrarfseinkenni ^{7, 12}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
		Blóðnasir ⁹	
Hjarta			
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðsláttur/tíf, skyndilegur dauði (sjá kafla 4.4) ¹¹
Æðar			
Réttstöðuþrýstingsfall ¹⁰		Segarek (þar með talin segamyndun í lungum og djúpbláæðum) (sjá kafla 4.4)	
Meltingarfæri			
	Væg, skammvinn	Þaninn kviður ⁹	Brisbólga ¹¹

	andkólinvirk áhrif þar með talin hægðatregða og munnþurrkur.		
--	--	--	--

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lifur og gall			
	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) ¹¹
Húð og undirhúð			
	Útbrot	Ljósæmisviðbrögð Skalli	
Stoðkerfi og stoðvefur			
	Liðverkir ⁹		Rákvöðvasjúkdómur ¹¹
Nýru og þvaggfæri			
		Þvagleki Þvagteppa Þvagtrengð ¹¹	
Æxlunarfæri og brjóst			
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð kynhvöt hjá körlum og konum	Tíðateppa- Brjóstastækkun Mjólkurflæði hjá konum Brjóstastækkun hjá körlum	Langvarandi stinning reðurs ¹²
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomaustað			
	Þróttleysi Þreyta Bjúgur Hiti ¹⁰		
Rannsóknarniðurstöður			
Hækkað prólaktín í plasma ⁸	Hækkaður alkalískur fosfatasi ¹⁰ Hár kreatín fosfókínasi ¹¹ Hár gammaglutamýl-transferasi ¹⁰ Há þvagsýra ¹⁰	Hækkað heildar bílirúbín	
			Tíðni ekki þekkt
Meðganga, sængurlega og burðarmál			
			Fráhvarfseinkenni hjá nýbura (sjá kafla 4.6)

¹ Tekið var eftir klínískt marktækri þyngdaraukningu miðað við líkamsþyngdarstuðul (BMI) í upphafi. Í kjölfar skammtímameðferðar (miðgildi tímalengdar 47 dagar), var þyngdaraukning $\geq 7\%$ af upphafsþyngd mjög algeng (22,2%), $\geq 15\%$ var algeng (4,2%) og $\geq 25\%$ var sjaldgæf (0,8%). Við langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur) var þyngdaraukning af upphafsþyngd í öllum flokkum mjög algeng; $\geq 7\%$ (64,4%), $\geq 15\%$ (31,7%), $\geq 25\%$ (12,3%).

² Meðal hækkun á fastandi blóðfitum (heildarkólesteról, LDL kólesteról og þrigglyseríðar) var meiri hjá sjúklingum sem höfðu engin einkenni um óeðlilega blóðfitu í upphafi.

³ Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ($< 5,17$ mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi ($\geq 6,2$ mmól/l). Breytingar á heildar fastandi kólesteróli sem var á jaðarmörkum í upphafi ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmól/l) upp í há gildi ($\geq 6,2$ mmól/l) voru mjög algengar.

⁴ Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ($< 5,56$ mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi (≥ 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 (≥ 7 mmól/l) var mjög algeng.

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

⁶ Í klínískum rannsóknum, hefur nýgengi parkinsonseinkenna og truflaðrar vöðvaspennu hjá sjúklingum sem fengu olanzapín verið tölulega aukið, en ekki reynst tölfræðilega marktákt frábrugðið samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sjúklingar sem fengu olanzapín meðferð náðu 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 utanstrýtuhræyfitruflanir, er ekki enn hægt að segja til um hvort olanzapín valdi minni síðkomnum hræyfitruflunum og/eða öðrum síðkomnum utanstrýtuheilkennum.

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

⁸ Í klínískum rannsóknum allt að 12 vikna löngum var plasmapéttni prolaktíns yfir efri mörkum viðmiðunargildis hjá um það bil 30% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með olanzapíni og höfðu eðlileg upphafsgildi prolaktíns. Hjá meirihluta þessara sjúklinga var hækkingin venjulega væg og hélst undir tvöföldum efri mörkum viðmiðunargildis.

⁹ Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

¹⁰ Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

¹¹ Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

¹² Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu og mælist með tíðni við efri mörk 95% öryggisbilsins, metið með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

Langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur)

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

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Í klínískum rannsóknum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, var olanzapín meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaæðaáfalla en lyfleysa (sjá einnig kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapíns 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 (dóþamínvirk 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 olanzapíni, var tíðni hlutleysiskyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmapéttni valpróats. Þegar olanzapín var gefið samhliða lítíum 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 unglingum undir 18 ára aldri. Þrátt fyrir að ekki hafa verið framkvæmdar sérstakar rannsóknir til að bera saman unglinga og fullorðna, hafa gögn frá klínískum rannsóknum hjá unglingum 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 oftari en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í stuttum klínískum rannsóknum hjá unglingum. Klínískt marktæk þyngdaraukning ($\geq 7\%$) virðist koma oftar fyrir hjá unglingum samanborið við fullorðna sem fá sambærilega skammta. Umfang þyngdaraukningar og hlutfall sjúklinga á unglingsaldri sem voru með klínískt marktæk 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 $<1/10$).

Efnaskipti og næring Mjög algengar: Þyngdaraukning ¹³ , hækkaðir þríglyseríðar ¹⁴ , aukin matarlyst Algengar: Hækkuð kólesteról-gildi ¹⁵
Taugakerfi Mjög algengar: Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfði)
Meltingarfæri Algengar: Munnþurrkur
Lifur og gall Mjög algengar: Hækkun á lifrar aminótansferosum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar: Lækkað á heildar bilirubíni, hækkað GGT, hækkað prolaktín í plasma ¹⁶

¹³ 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.

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

¹⁵ 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).

¹⁶ Tilkynnt var um hækkað prolaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

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 ofskömmunar eru rugl, krampar, meðvitundarleysi, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), öndunarbæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir (<2% ofskömmunartilfella) og hjarta- og öndunarstopp. Lýst hefur verið dauðsföllum eftir bráða ofskömmun niður í 450 mg, en einnig hefur verið lýst bráðri ofskömmun þar sem sjúklingur lifði eftir að hafa tekið 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 ofskömmun (þ.e. magaskolun, gjöf lyfjakola). Gjöf lyfjakola samtímis inntöku olanzapíns minnkar aðgengi þess um 50-60%.

Hefja skal viðeigandi stuðningsmeðferð og fylgjast skal með starfsemi lífsnauðsynlegra líffæra, þar með talið meðferð við blóðþrýstingsfalli og blóðrásartruflunum og öndunarstuðning. Notið ekki adrenalín, dópamín eða önnur adrenvirk lyf sem hafa beta-virkni þar sem beta-örvun getur valdið enn meira blóðþrýstingsfalli. Vöktun á starfsemi hjarta- og æðakerfis er nauðsynleg til að græna hugsanlegar hjartsláttartruflanir. Nákvæmt læknisfræðilegt eftirlit með ástandi sjúklings skal fara fram uns honum batnar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Díazepín, oxazepín og tíazepín, ATC flokkur N05A H03.

Lyfhrif

Olanzapín er geðrofslyf, virkt gegn geðhæð og geðsveiflum með viðtæk lyfhrif á mismunandi viðtakakerfi.

Í forklínískum rannsóknum sýndi olanzapín mismunandi sækni ($K_i < 100$ nM) í serótónín 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dópamín D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kólínvirkir M1-M5 múskarín viðtaka; α_1 -adrenvirkir og histamín H₁ viðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á 5HT, dópamín og kólínvirkni sem samræmist því hvernig það binst við viðtakana. Olanzapín sýndi meiri sækni í serótónín 5HT₂ viðtaka en í dópamín D₂ viðtaka í *in vitro* rannsóknum og meiri áhrif á 5HT₂ virkni en D₂ virkni í *in vivo* líknum. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir sýndu að olanzapín minnkaði sérstaklega taugaboð í mesolímbískum (A10) dópamínvirkum taugafrumum en hafði hins vegar lítil áhrif á striatum brautir (A9) sem hafa með hreyfingar að gera. Olanzapín dró úr meðvitundum og/eða ómeðvitundum varna viðbrögðum, en það er próf sem segir til um verkun geðrofslyfja, við lægri skammta en valdi dásýrfa, en það er verkun sem segir til um aukaverkanir á hreyfikerfi. Ólíkt sumum öðrum geðrofslyfjum, eykur olanzapín svörun í „kvíðastillingar“ prófi.

Eftir stakkað skammt (10 mg) til inntöku sýndi PET rannsókn (Positron Emission Tomografi) hjá heilbrigðum einstaklingum að olanzapín batt fleiri 5HT_{2A} viðtaka en dópamín D₂ viðtaka. Þar að auki sýndi SPECT rannsókn (single photon emission computed tomography) á geðklofa sjúklingum að þeir sjúklingar sem svöruðu olanzapíni höfðu minni striatal D₂-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 ($p=0,001$) olanzapins (-6,0) yfir halóperidól (-3,1).

Olanzapin sýndi betri verkun en bæði lyfleysa og semínatríum valpróat (divalproex) í því að draga úr geðhæðareinkennum á 3 vikum hjá sjúklingum með geðhæð og blandaða geðhvarfasýki. Olanzapin 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 olanzapini (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 olanzapins á geðhæðarsjúklinga sem höfðu svarað meðferð með olanzapini og voru síðan valdir með slembivali til að fá annað hvort olanzapin eða lyfleysu. Olanzapin hafði tölfraðilega marktækt betri áhrif en lyfleysa á aðalendapunkti sem var endurupptaka geðhvarfa. Olanzapin sýndi auk þess tölfraðilega 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 tölfraðilega 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 þessir samhliða meðferð olanzapins 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

Reynsla af notkun lyfsins hjá unglingum (13-17 ára aldur) takmarkast við gögn um verkun lyfsins í stuttan tíma við geðklofa (6 vikur) og geðhæð þengdri geðhvarfasýki I (3 vikur), sem snertu færri en 200 unglinga. Olanzapin var notað í sveigjanlegum skömmtum frá 2,5 og upp í 20 mg á dag. Meðan á meðferð með olanzapini stóð, varð þrýgðaraukning hjá unglingum marktækt meiri en hjá fullorðnum. Breytingar á fastandi kólesteróli, LDL kólesteróli, þriglýseríðum, og prólaktíni (sjá kafla 4.4 og 4.8) voru meiri hjá unglingum en hjá fullorðnum. Engin gögn eru til um viðhald meðferðar og takmörkuð gögn eru til um öryggi til langtíma (sjá kafla 4.4 og 4.8).

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 plasmaprótein var u.þ.b. 93 % þegar styrkur lyfsins var á bilinu 7-1.000 ng/ml. Olanzapin er aðallega bundið albúminu og α 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 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 sama 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 olanzapíns í líkamanum sýndi að um 57 % af geislamerktu olanzapíni fannst í þvagi, að mestu í formi umbrotsefna.

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

Reykingafólk

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 olanzapíns í plasma er lægri hjá öldruðum en yngri einstaklingum, konum en körlum og þeim sem ekki reykja en reykingamönnum. Þýðing þessa breytileika í úthreinsun olanzapíns sem er háður aldri, kyni eða reykingum er sama sem áður lítil miðað við almennan breytileika í úthreinsun og helmingunartíma milli einstaklinga.

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

Börn

Unglingar (12-17 ára): Lyfjahvörf olanzapíns eru sambærileg hjá unglingum og hjá fullorðnum. Í klínískum rannsóknum, var meðal útsetning á olanzapín 27 % hærri hjá unglingum. Lýðfræðilegur mismunur milli unglinga og fullorðna fól í sér lægri meðalþyngd og færri unglingar reyktu. Slíkir þættir eru líklegir til að eiga þátt í hærri meðal útsetningu sem sést hjá unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðaeitrun (stakur skammtur)

Einkenni eiturvekana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkennum 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 eitiráhrif 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 hærra en hjá mönnum eftir 12 mg skammt). Hjá hundum með frumufæð urðu menn ekki varir við aukaverkanir á stofnfrumur og frumur í fjölgunarfasa í beinmerg.

Áhrif eitrana á frjósemi

Olanzapín olli ekki vansköpun hjá fósturum. Sefandi verkun lyfsins dró úr kynhvort 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 fóstur róska og tímabundin skert virkni.

Stökkbreytingar

Olanzapín olli ekki stökkbreytingum eða litningaskemmdum. Höfðu 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. LYFJAGERÐARFRÆÐILICAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Hýdroxýprópýlsulfat

Magnesiumacetat

Töfluhúfi

Opadry hvítt sem inniheldur:

Hýprómetellósa (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Laktósaeinhýdrat

Pólýetýlenglýkól 3000

Glýserólpríasetat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum.

Geymið við lægra hitastig en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Kaldmótaðar álpynnupakkningar í öskjum með 28 eða 56 töflum hver askja.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Bretlandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/426/005 - Olanzapine Cipla - 7,5 mg - húðaðar töflur - 28 töflur í pakka

EU/1/07/426/006 - Olanzapine Cipla - 7,5 mg - húðaðar töflur - 56 töflur í pakka

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. nóvember 2007

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 01. október 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 10 mg húðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver húðuð tafla inniheldur 10 mg olanzapín.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver húðuð tafla inniheldur 322,6 mg laktósaeinhýdrat. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðuð tafla.

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, húðaðar töflur merktar með „OLZ 10“ á annarri hliðinni og með „NEO“ á hinni.

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 ávarlegri geðhæð.

Hjá sjúklingum þar sem geðhæðarlofa 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 klínisku 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.

Börn

Ekki er mælt með notkun olanzapins fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun. Í stuttum rannsóknum hefur verið tilkynnt um meiri þyngdaraukningu og meiribreytingar á lípíð- og prólaktínigildum hjá unglingum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Aldraðir sjúklingar

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).

Sjúklingar með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Kyn

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

Reykingafólk

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

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

(sjá kafla 4.5 og 5.2)

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverjum hjálparefnum 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 höfð uns merki sjást um bata af geðrofsmeðferð. Fylgjast skal náið með sjúklingum á þessu tímabili.

Geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskun

Meðferð á geðrofi sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskunum er ekki samþykkt ábending fyrir olanzapin. Ekki er mælt með notkun þess fyrir þennan ákveðna sjúklingahóp vegna aukinnar dánartíðni og hættu á heilablóðföllum. Í klínískum samanburðarrannsóknum við lyfleysu (sem stóðu yfir í 6-12 vikur) hjá öldruðum sjúklingum (meðalaldur 78 ár) með geðrof sem tengdust vitglöpum og/eða 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 ásvellingar) eða samhliða notkun benzódíazepína. 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 geðrofsseinkennum. 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 lækinn 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, vöðvasjúki, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur pulsi eða óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókínasi, myoglóbúlín í þvagi (rákvöðvasundur) 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 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 OLANZAPINE CIPLA, 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 þeir 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 óþæskilegar breytingar á lípíðum hjá sjúklingum sem fá olanzapín meðhöndlun í klínískum stöðanburðarrannsóknum með lyfleysu (sjá kafla 4.8). Lípíðabreytingar skal meðhöndla eins og lýst er 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 OLANZAPINE CIPLA, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á 5 ára fresti.

Andkólnvirkni

Þrátt fyrir að olanzapín hafi sýnt andkólnvirk 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 ALT og 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 lifurEf 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 eósíníflakjöld eða mergfrumnafjölgunarsjúkdóma. Tilkynningar um daufkyrningafæð hafa verið algengar þegar olanzapin og valpróat eru gefin samhliða (sjá kafla 4.8).

Meðferð hætt

Bráðaeinkennum svo sem aukinni svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kvíða, ógleði eða uppköstum hefur 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] ≥ 500 millisekúndur [msek] á hvaða tímapunkti sem var eftir upphafspunkt hjá sjúklingum með upphafsgildi QTcF < 500 msek) var sjaldgæf ($0,1\%$ til 1%) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu olanzapin og enginn marktækur munur var á tengdum einkennum frá hjarta samanborið við lyfleysu. Hinsvegar skal, eins og með öll önnur geðrofslyf, fara varlega þegar 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 magnasíumskort í blóði.

Segarek

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

Almenn áhrif á miðtaugakerfi

Vegna megináhrifa olanzapins á miðtaugakerfið, skal gæta varúðar við samtímis notkun annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið og afengis. 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 krampabroðskuldinn. 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..

Síðkomur hreyfitruflanir

Í samræðuburðarrannsóknum 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.

Réttstöðuprýstingsfall

Réttstöðuprýstingsfall kom stundum fyrir hjá eldra fólki í klínískum rannsóknum á olanzapini. Eins og með önnur geðrofslyf, er mælt með því að mæla reglulega blóðþrýsting hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skyndilegur hjartadauði

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

Börn

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

Laktósi

OLANZAPINE CIPLA töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasabúrrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

Mögulegar milliverkanir við olanzapín

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

Örvun CYP1A2

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

Hömlun CYP1A2

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

Lækkað aðgengi

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

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

Hugsanleg áhrif olanzapíns á önnur lyf

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

Olanzapín hemur ekki aðal CYP450 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).

Olanzapín olli engum milliverkunum þegar það var gefið samhliða litíum 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 brjóstagjöf

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 þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, óstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndrunga, andnað eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum.

Brjóstagjöf

Olanzapin var skilið út í brjóstamjólk í rannsókn á brjóstagjöf 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.

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 þyngri og svima er sjúklingum ráðlagt að gæta varúðar við stjórnun véla, þar með talið akstur bifreiða.

4.8 Aukaverkanir

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 prólaktín, kólesteról, sykur og þríglýseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvílaþöf, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, dauðkyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyfitruflun, réttstöðu blóðþrýstingslækkun, andkólinvirkni, tímabundin einkennalaus hækkun á lifrar aminótransferösum (sjá kafla 4.4), útbrot, þróttleysi, 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 aukaverkanatilkynningum eftir markaðsetningu og úr klínískum rannsóknum. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar talðar 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
Blóð og eitlar			
	Eósíníklafjöld Hvítfrumnafæð ¹⁰ Daufkyrningafæð ¹⁰		Blóðflagnafæð ¹¹
Ónæmiskerfi			
		Ofnæmisviðbrögð ¹¹	
Efnaskipti og næring			
Þyngdaraukning ¹	Hækkuð kólesterólgildi ^{2,3} Hækkaður blóðsykur ⁴ Hækkaðir þríglyseríðar ^{2,5} Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða dái, þar með talin fáein dauðsföll (sjá kafla 4.4) ¹¹ .	Lágur þkamshiti ¹²
Taugakerfi			
Svefnhöfgi	Sundl, Hvildaróþol ⁶ , Parkinsonseinkenni ⁶ Hreyfitruflun ⁶	Tilkynnt var um flog þar sem í flestum tíðnum var um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum ¹¹ . Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknattahreyingar) ¹ Síðkomnar hreyfitruflanir ¹¹ Minnisleysi ⁹ Þvoglumælg	Illkynja sefunar heilkenni) (sjá kafla 4.4) ¹² . Fráhrarfseinkenni ^{7, 12}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
		Blóðnasir ⁹	
Hjarta			
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðsláttur/tíf, skyndilegur dauði (sjá kafla 4.4) ¹¹
Æðar			
Réttstöðuþrýstingsfall ¹⁰		Segarek (þar með talin segamyndun í lungum og djúpbláæðum) (sjá kafla 4.4)	
Meltingarfæri			
	Væg, skammvinn	Þaninn kviður ⁹	Brisbólga ¹¹

	andkólinvirk áhrif þar með talin hægðatregða og munnþurrkur.		
--	--	--	--

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lifur og gall			
	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) ¹¹
Húð og undirhúð			
	Útbrot	Ljósæmisviðbrögð Skalli	
Stoðkerfi og stoðvefur			
	Liðverkir ⁹		Rákvöðvasjúkdómur ¹¹
Nýru og þvaggfæri			
		Þvagleki Þvagteppa Þvaggregða ¹¹	
Æxlunarfæri og brjóst			
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð kynhvöt hjá körlum og konum	Tíðateppa- Brjóstastækkun Mjólkurflæði hjá konum Brjóstastækkun hjá körlum	Langvarandi stinning reðurs ¹²
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomaustað			
	Þröttleysi Þreyta Bjúgur Hiti ¹⁰		
Rannsóknarniðurstöður			
Hækkað prólaktín í plasma ⁸	Hækkaður alkalískur fosfatasi ¹⁰ Hár kreatín fosfókínasi ¹¹ Hár gammaglutamýl-transferasi ¹⁰ Há þvagsýra ¹⁰	Hækkað heildar bílirúbín	
			Tíðni ekki þekkt
Meðganga, sængurlega og burðarmál			
			Fráhvarfseinkenni hjá nýbura (sjá kafla 4.6)

¹ Tekið var eftir klínískt marktækri þyngdaraukningu miðað við líkamsþyngdarstuðul (BMI) í upphafi. Í kjölfar skammtímameðferðar (miðgildi tímalengdar 47 dagar), var þyngdaraukning $\geq 7\%$ af upphafsþyngd mjög algeng (22,2%), $\geq 15\%$ var algeng (4,2%) og $\geq 25\%$ var sjaldgæf (0,8%). Við langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur) var þyngdaraukning af upphafsþyngd í öllum flokkum mjög algeng; $\geq 7\%$ (64,4%), $\geq 15\%$ (31,7%), $\geq 25\%$ (12,3%).

² Meðal hækkun á fastandi blóðfitum (heildarkólesteról, LDL kólesteról og þrigglyseríðar) var meiri hjá sjúklingum sem höfðu engin einkenni um óeðlilega blóðfitu í upphafi.

³ Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ($< 5,17$ mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi ($\geq 6,2$ mmól/l). Breytingar á heildar fastandi kólesteróli sem var á jaðarmörkum í upphafi ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmól/l) upp í há gildi ($\geq 6,2$ mmól/l) voru mjög algengar.

⁴ Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ($< 5,56$ mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi (≥ 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 (≥ 7 mmól/l) var mjög algeng.

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

⁶ Í klínískum rannsóknum, hefur nýgengi parkinsonseinkenna og truflaðrar vöðvaspennu hjá sjúklingum sem fengu olanzapín verið tölulega aukið, en ekki reynst tölfræðilega marktákt frábrugðið samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sjúklingar sem fengu olanzapín meðferð náðu 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 utanstrýtuhræyfitruflanir, er ekki enn hægt að segja til um hvort olanzapín valdi minni síðkomnum hræyfitruflunum og/eða öðrum síðkomnum utanstrýtuheilkennum.

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

⁸ Í klínískum rannsóknum allt að 12 vikna löngum var plasmapéttni prolaktíns yfir efri mörkum viðmiðunargildis hjá um það bil 30% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með olanzapíni og höfðu eðlileg upphafsgildi prolaktíns. Hjá meirihluta þessara sjúklinga var hækkin venjulega væg og hélst undir tvöföldum efri mörkum viðmiðunargildis.

⁹ Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

¹⁰ Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

¹¹ Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

¹² Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu og mælist með tíðni við efri mörk 95% öryggisbilsins, metið með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

Langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur)

Hlutfall sjúklinga sem voru með neikvæðar, klínískt marktækar breytingar á líkamspýngd, blóðsykri, heildar/LDL og 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 olanzapín meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaæðaáfalla en lyfleysa (sjá einnig kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapíns 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 (dóþamínvirk 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 olanzapíni, var tíðni hlutleysiskyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmapéttni valpróats. Þegar olanzapín var gefið samhliða lítíum 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 unglingum undir 18 ára aldri. Þrátt fyrir að ekki hafa verið framkvæmdar sérstakar rannsóknir til að bera saman unglinga og fullorðna, hafa gögn frá klínískum rannsóknum hjá unglingum 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 oftari en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í stuttum klínískum rannsóknum hjá unglingum. Klínískt marktæk þyngdaraukning ($\geq 7\%$) virðist koma oftar fyrir hjá unglingum samanborið við fullorðna sem fá sambærilega skammta. Umfang þyngdaraukningar og hlutfall sjúklinga á unglingsaldri sem voru með klínískt marktæk 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 $<1/10$).

Efnaskipti og næring Mjög algengar: Þyngdaraukning ¹³ , hækkaðir þríglyseríðar ¹⁴ , aukin matarlyst Algengar: Hækkuð kólesteról-gildi ¹⁵
Taugakerfi Mjög algengar: Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfði)
Meltingarfæri Algengar: Munnþurrkur
Lifur og gall Mjög algengar: Hækkun á lifrar aminótansferosum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar: Lækkað á heildar bilirubíni, hækkað GGT, hækkað prolaktín í plasma ¹²

¹³ 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.

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

¹⁵ 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).

¹⁶ Tilkynnt var um hækkað prolaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

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 ofskömmunar eru rugl, krampar, meðvitundarleysi, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), öndunarbæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir (<2% ofskömmunartilfella) og hjarta- og öndunarstopp. Lýst hefur verið dauðsföllum eftir bráða ofskömmun niður í 450 mg, en einnig hefur verið lýst bráðri ofskömmun þar sem sjúklingur lifði eftir að hafa tekið 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 ofskömmun (þ.e. magaskolun, gjöf lyfjakola). Gjöf lyfjakola samtímis inntöku olanzapíns minnkar aðgengi þess um 50-60%.

Hefja skal viðeigandi stuðningsmeðferð og fylgjast skal með starfsemi lífsnauðsynlegra líffæra, þar með talið meðferð við blóðþrýstingsfalli og blóðrásartruflunum og öndunarstuðning. Notið ekki adrenalín, dópamín eða önnur adrenvirk lyf sem hafa beta-virkni þar sem beta-örvun getur valdið enn meira blóðþrýstingsfalli. Vöktun á starfsemi hjarta- og æðakerfis er nauðsynleg til að greina hugsanlegar hjartsláttartruflanir. Nákvæmt læknisfræðilegt eftirlit með ástandi sjúklings skal fara fram uns honum batnar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Díazepín, oxazepín og tíazepín, ATC flokkur N05A H03.

Lyfhrif

Olanzapín er geðrofslyf, virkt gegn geðhæð og geðsveiflum með viðtæk 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 ; kólnavirka M1-M5 múskarín viðtaka; α_1 -adrenvirkar og histamín H1 viðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á $5HT$, dópamín og kólnavirkni 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* líknum. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir sýndu að olanzapín minnkaði sérstaklega taugaboð í mesolímbískum (A10) dópamínvirkum taugafrumum en hafði hins vegar lítil áhrif á striatum brautir (A9) sem hafa með hreyfingar að gera. Olanzapín dró úr meðvitundum og/eða ómeðvitundum varna viðbrögðum, en það er próf sem segir til um verkun geðrofslyfja, við lægri skammta en valdi dásjarfa, en það er verkun sem segir til um aukaverkanir á hreyfikerfi. Ólíkt sumum öðrum geðrofslyfjum, eykur olanzapín svörun í „kvíðastillingar“ prófi.

Eftir stakkað 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 fjölpjóða, 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 ($p=0,001$) olanzapins (-6,0) yfir halóperidól (-3,1).

Olanzapin 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. Olanzapin 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 olanzapini (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 olanzapins á geðhæðarsjúklinga sem höfðu svarað meðferð með olanzapini og voru síðan valdir með slembivali til að fá annað hvort olanzapin eða lyfleysu. Olanzapin hafði tölfraðilega marktækt betri áhrif en lyfleysa á aðalendapunkt sem var endurupptaka geðhvarfa. Olanzapin sýndi auk þess tölfraðilega 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 tölfraðilega ekki verra en litíum til að fyrirbyggja aðalendapunkt sem var endurupptaka geðhvarfa (olanzapin 30,7%; litíum 38,3%; $p=0,055$).

Í 18 mánaða rannsókn á sjúklingum í geðhæðarlotu eða með blönduð einkennum sem urðu stöðugir á olanzapini ásamt geðsveiflulyfi (litíum eða valpróat) sýndi langtíma samhliða meðferð olanzapins 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

Reynsla af notkun lyfsins hjá unglingum (13-17 ára aldur) takmarkast við gögn um verkun lyfsins í stuttan tíma við geðklofa (6 vikur) og geðhæð tengdri geðhvarfasýki I (3 vikur), sem snertu færri en 200 unglinga. Olanzapin var notað í sveigjanlegum skömmtum frá 2,5 og upp í 20 mg á dag. Meðan á meðferð með olanzapini stóð varð þyngdaraukning hjá unglingum marktækt meiri en hjá fullorðnum. Breytingar á fastandi kólesteról, LDL kólesteróli, þriglýseríðum, og prólaktíni (sjá kafla 4.4 og 4.8) voru meiri hjá unglingum en hjá fullorðnum. Engin gögn eru til um viðhald meðferðar og takmörkuð gögn eru til um öryggi til löngs tíma (sjá kafla 4.4 og 4.8).

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 plasmaprótein var u.þ.b. 93 % þegar styrkur lyfsins var á bilinu 7-1.000 ng/ml. Olanzapin er aðallega bundið albúminu og α 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 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 sama sambærilegt öryggi hjá konum (n=467) og körlum (n=869).

Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <10 ml/min) 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 olanzapíns í líkamanum sýndi að um 57 % af geislamerktu olanzapíni fannst í þvagi, að mestu í formi umbrotsefna.

Reykingafólk

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

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 olanzapíns í plasma er lægri hjá öldruðum en yngri einstaklingum, konum en körlum og þeim sem ekki reykja en reykingamönnum. Þýðing þessa breytileika í úthreinsun olanzapíns sem er háður aldri, kyni eða reykingum er samt sem áður lítil miðað við almennan breytileika í úthreinsun og helmingunartíma milli einstaklinga.

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

Börn

Unglingar (12-17 ára): Lyfjahvörf olanzapíns eru sambærileg hjá unglingum og hjá fullorðnum. Í klínískum rannsóknum, var meðal útsetning á olanzapín 27 % hærri hjá unglingum. Lýðfræðilegur mismunur milli unglinga og fullorðna fól í sér lægri meðalþyngd og færri unglingar reyktu. Slíkir þættir eru líklegir til að eiga þátt í hærri meðal útsetningu sem sést hjá unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðaeitrun (stakur skammtur)

Einkenni eiturvekana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkennum 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 sjáldur 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 eitiráhrif 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 stofnfrumum og frumur í fjölgunarfasa í beinmerg.

Áhrif eitrana á frjósemi

Olanzapín olli ekki vansköpun hjá föstrum. Sefandi verkun lyfsins dró úr kyni við 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 (nífaldir 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 mús og rottur var ályktað að olanzapín væri ekki krabbameinsvaldandi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Hýdroxýpropýlsellulósi

Magnesiumstearat

Töfluhúð

Opadry II hvítt sem inniheldur:

Hýprómellósa (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Laktósaeinhýdrat

Pólýetýlenglýkól 3000

Glýserólþríasetat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið við lægra hitastig en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Kaldmótaðar álpynnupakkningar í öskjum með 7, 28 eða 56 töflum hver askja.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Bretlandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/426/007 - Olanzapine Cipla - 10 mg - húðaðar töflur - 7 töflur í pakka
EU/1/07/426/008 - Olanzapine Cipla - 10 mg - húðaðar töflur - 28 töflur í pakka
EU/1/07/426/009 - Olanzapine Cipla - 10 mg - húðaðar töflur - 56 töflur í pakka

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. nóvember 2007

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 01. október 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 15 mg húðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver húðuð tafla inniheldur 15 mg olanzapín.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver húðuð tafla inniheldur 315 mg laktósaeinhýdrat. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðuð tafla.

Bláar, sporöskjulaga, kúptar, húðaðar töflur merktar með „NEO“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinni.

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 ávarlegri geðhæð.

Hjá sjúklingum þar sem geðhæðarlofa 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 lyfjagæði

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.

Börn

Ekki er mælt með notkun olanzapins fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun. Í stuttum rannsóknum hefur verið tilkynnt um meiri þyngdaraukningu og meiribreytingar á lípíð- og prólaktíngildum hjá unglingum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Aldraðir sjúklingar

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).

Sjúklingar með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Kyn

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

Reykingafólk

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

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

(sjá kafla 4.5 og 5.2)

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverjum hjálparefnum 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 hóðið uns merki sjást um bata af geðrofsmeðferð. Fylgjast skal náið með sjúklingum á þessu tímabili.

Geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskun

Meðferð á geðrofi sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskunum er ekki samþykkt ábending fyrir olanzapin. Ekki er mælt með notkun þess fyrir þennan ákveðna sjúklingahóp vegna aukinnar dánartíðni og hættu á heilablóðföllum. Í klínískum samanburðarrannsóknum við lyfleysu (sem stóðu yfir í 6-12 vikur) hjá öldruðum sjúklingum (meðalaldur 78 ár) með geðrof sem tengdust vitglöpum og/eða 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 ásvellingar) eða samhliða notkun benzódíazepína. 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 geðrofsseinkennum. 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 lækinn gat aðkið 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, vöðvasjúki, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur hjálagur eða óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókínasi, myoglóbúlín í þvagi (rákvöðvasundur) 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 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 OLANZAPINE CIPLA, með tilliti til einkenna hækkaðs blóðsýkurs (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 blóðsýkurs. Vigta þeir 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 um óþæskilegar breytingar á lípíðum hjá sjúklingum sem fá olanzapín meðhöndlun í klínískum stöðanburðarrannsóknum með lyfleysu (sjá kafla 4.8). Lípíðabreytingar skal meðhöndla eins og lýst er sérstaklega hjá sjúklingum með óeðlilegar blóðfítur og hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir blóðfítubreytingar. Reglulegt eftirlit skal haft með blóðfítum í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á geðrofi hjá sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið OLANZAPINE CIPLA, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapíni hefst og síðan á 5 ára fresti.

Andkólnvirkni

Þrátt fyrir að olanzapín hafi sýnt andkólnvirk 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 ALT og 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 lifurEf 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 dauf, 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 eósinfíklafjöld eða mergfrumnafjölgunarsjúkdóma. Tilkynningar um dauf hlutleysiskyrningafæð 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 jaldan 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] ≥ 500 millisekúndur [msek] á hvaða tímapunkti sem var eftir upphafspunkt hjá sjúklingum með upphafsgildi QTcF < 500 msek) var sjaldgæf ($0,1\%$ til 1%) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu olanzapin og enginn marktækur munur var á tengdum einkennum frá hjarta samanborið við lyfleysu. Hinsvegar skal, eins og með öll önnur geðrofslyf, fara varlega þegar 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 magnasíumskort í blóði.

Segarek

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

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 einstaka sinnum hjá sjúklingum sem fá meðferð með olanzapini. Flestum tilvikum er jafnframt um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum.

Síðkomandi 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.

Réttstöðuprýstingsfall

Réttstöðuprýstingsfall kom stundum fyrir hjá eldra fólki í klínískum rannsóknum á olanzapini. Eins og með önnur geðrofslyf, er mælt með því að mæla reglulega blóðþrýsting hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skyndilegur hjartadauði

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

Börn

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

Laktósi

OLANZAPINE CIPLA töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasabúrrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

Mögulegar milliverkanir við olanzapín

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

Örvun CYP1A2

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

Hömlun CYP1A2

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

Lækkað aðgengi

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

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

Hugsanleg áhrif olanzapíns á önnur lyf

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

Olanzapín hemur ekki aðal CYP450 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).

Olanzapín olli engum milliverkunum þegar það var gefið samhliða litíum 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 brjóstagjöf

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 þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, óstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndrunga, andnað eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum.

Brjóstagjöf

Olanzapin var skilið út í brjóstamjólk í rannsókn á brjóstagjöf 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.

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 þyngri og svima er sjúklingum ráðlagt að gæta varúðar við stjórnun véla, þar með talið akstur bifreiðar.

4.8 Aukaverkanir

Fullorðnir

Algengustu aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar (hafa sést í $\geq 1\%$ sjúklinga) og tengjast notkun olanzapins í klínískum rannsóknum eru svefnhöfði, þyngdaraukning, eósíníklafjöld, hækkað prólaktín, kólesteról, sykur og þríglýseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvílaþöf, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, dauðkyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyftruflun, réttstöðu þrýstingsfall, andkólínvirkni, 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 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 fyrirbyggjandi gögnum)

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar			
	Eósínfíklafjöld Hvítfrumnafæð ¹⁰ Daufkyrningafæð ¹⁰		Blóðflagnafæð ¹¹
Ónæmiskerfi			
		Ofnæmisviðbrögð ¹¹	
Efnaskipti og næring			
Þyngdaraukning ¹	Hækkuð kólesterólgildi ^{2,3} Hækkaður blóðsykur ⁴ Hækkaðir þríglyseríðar ^{2,5} Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða dái, þar með talin fáein dauðsföll (sjá kafla 4.4) ¹¹ .	Lágur líkamshiti ¹²
Taugakerfi			
Svefnhöfgi	Sundl, Hvildaróþol ⁶ , Parkinsonseinkenni ⁶ Hreyfitruflun ⁶	Tilkynnt var um flog þar sem í flestum tilfellum var um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum ¹ Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal atognknattahreyfingar) ¹ Síðkomnar hreyfitruflanir ¹¹ Minnisleysi ⁹ Þvoglumælgí	Alkúla sefunar einkenni (sjá kafla 4.4) ¹² . Fráhvarfseinkenni ^{7, 12}
Öndunarfæri, brjósthol og mómæti			
		Blóðnasir ⁹	
Hjarta			
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðsláttur/tíf, skyndilegur dauði (sjá kafla 4.4) ¹¹
Æðar			
Réttstöðubrýstingsfall ¹⁰		Segarek (þar með talin segamyndun í lungum og djúpbláæðum) (sjá kafla 4.4)	
Meltingarfæri			
	Væg, skammvinn andkólinvirk áhrif þar með talin hægðatregða og munnþurrkur.	Þaninn kviður ⁹	Brisbólga ¹¹

Lifur og gall			
	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) ¹¹
Húð og undirhúð			
	Útbrot	Ljósæmisviðbrögð Skalli	
Stoðkerfi og stoðvefur			
	Liðverkir ⁹		Rákvöðvasjúkdómur ¹¹
Nýru og þvaggfæri			
		Þvagleki Þvagteppa Þvagtrengsla ¹¹	
Æxlunarfæri og brjóst			
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð kynhvöt hjá körlum og konum	Tíðateppa- Brjóstastækkun Mjólkurflæði hjá konum Brjóstastækkun hjá körlum	Langvarandi stinning reðurs ¹²
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomaustað			
	Þróttleysi Þreyta Bjúgur Hiti ¹⁰		
Rannsóknarniðurstöður			
Hækkað prólaktín í plasma ⁸	Hækkaður alkalískur fosfatasi ¹⁰ Hár kreatín fosfókínasi ¹¹ Hár gammaglutamýl-transferasi ¹⁰ Há þvagsýra ¹⁰	Hækkað heildar bílirúbín	
			Tíðni ekki þekkt
Meðganga, sængurlega og burðarmál			
			Fráhvarfseinkenni hjá nýbura (sjá kafla 4.6)

¹ Tekið var eftir klínískt marktækri þyngdaraukningu miðað við líkamsþyngdarstuðul (BMI) í upphafi. Í kjölfar skammtímameðferðar (miðgildi tímalengdar 47 dagar), var þyngdaraukning $\geq 7\%$ af upphafsþyngd mjög algeng (22,2%), $\geq 15\%$ var algeng (4,2%) og $\geq 25\%$ var sjaldgæf (0,8%). Við langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur) var þyngdaraukning af upphafsþyngd í öllum flokkum mjög algeng; $\geq 7\%$ (64,4%), $\geq 15\%$ (31,7%), $\geq 25\%$ (12,3%).

² Meðal hækkun á fastandi blóðfitum (heildarkólesteról, LDL kólesteról og þrigglyseríðar) var meiri hjá sjúklingum sem höfðu engin einkenni um óeðlilega blóðfitu í upphafi.

³ Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ($< 5,17$ mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi ($\geq 6,2$ mmól/l). Breytingar á heildar fastandi kólesteróli sem var á jaðarmörkum í upphafi ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmól/l) upp í há gildi ($\geq 6,2$ mmól/l) voru mjög algengar.

⁴ Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ($< 5,56$ mmól/l) sem hækkuðu upp í há gildi (≥ 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 (≥ 7 mmól/l) var mjög algeng.

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

⁶ 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 olanzapín meðferð náðu 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 utanstrýtuhræyfitruflanir, er ekki enn hægt að segja til um hvort olanzapín valdi minni síðkomnum hræyfitruflunum og/eða öðrum síðkomnum utanstrýtuheilkennum.

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

⁸ Í klínískum rannsóknum allt að 12 vikna löngum var plasmapéttni prolaktíns yfir efri mörkum viðmiðunargildis hjá um það bil 30% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með olanzapíni og höfðu eðlileg upphafsgildi prolaktíns. Hjá meirihluta þessara sjúklinga var hækkingin venjulega væg og hélst undir tvöföldum efri mörkum viðmiðunargildis.

⁹ Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

¹⁰ Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

¹¹ Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

¹² Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu og mælist með tíðni við efri mörk 95% öryggisbilsins, metið með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

Langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur)

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

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Í klínískum rannsóknum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, var olanzapín meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaæðaáfalla en lyfleysa (sjá einnig kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapíns 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 olanzapíni, var tíðni hlutleysiskyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmapéttni valpróats. Þegar olanzapín var gefið samhliða lítíum 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 unglingum undir 18 ára aldri. Þrátt fyrir að ekki hafa verið framkvæmdar sérstakar rannsóknir til að bera saman unglinga og fullorðna, hafa gögn frá klínískum rannsóknum hjá unglingum 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 oftari en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í stuttum klínískum rannsóknum hjá unglingum. Klínískt marktæk þyngdaraukning ($\geq 7\%$) virðist koma oftar fyrir hjá unglingum samanborið við fullorðna sem fá sambærilega skammta. Umfang þyngdaraukningar og hlutfall sjúklinga á unglingsaldri sem voru með klínískt marktæk 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 $<1/10$).

Efnaskipti og næring Mjög algengar: Þyngdaraukning ¹³ , hækkaðir þríglyseríðar ¹⁴ , aukin matarlyst Algengar: Hækkuð kólesteról-gildi ¹⁵
Taugakerfi Mjög algengar: Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfði)
Meltingarfæri Algengar: Munnþurrkur
Lifur og gall Mjög algengar: Hækkun á lifrar aminótansferosum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar: Lækkað á heildar bilirubíni, hækkað GGT, hækkað prolaktín í plasma ¹⁶

¹³ 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.

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

¹⁵ 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).

¹⁶ Tilkynnt var um hækkað prolaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

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 ofskömmunar eru rugl, krampar, meðvitundarleysi, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), öndunarbæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir (<2% ofskömmunartilfella) og hjarta- og öndunarstopp. Lýst hefur verið dauðsföllum eftir bráða ofskömmun niður í 450 mg, en einnig hefur verið lýst bráðri ofskömmun þar sem sjúklingur lifði eftir að hafa tekið 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 ofskömmun (þ.e. magaskolun, gjöf lyfjakola). Gjöf lyfjakola samtímis inntöku olanzapíns minnkar aðengi 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 aukið 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: Díazepín, oxazepín og tíazepín, ATC flokkur N05A H03.

Lyfhrif

Olanzapín er geðrofslyf, virkt gegn geðhæð og geðsveiflum með viðtæk 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 ; kólnirvirkni M1-M5 múskarín viðtaka; α_1 -adrenvirkni og histamín H1 viðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á $5HT$, dópamín og kólnirvirkni 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* tóknum. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir sýndu að olanzapín minnkaði sérstaklega taugaboð í mesolimbískum (A10) dópamínvirkum taugafrumum en hafði hins vegar lítil áhrif á striatum bráttir (A9) sem hafa með hreyfingar að gera. Olanzapín dró úr meðvitundum og/eða ómeðvitundum varðar viðbrögðum, 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 svörun í „kvíðastillingar“ prófi.

Eftir stöðun 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 ($p=0,001$) olanzapins (-6,0) yfir halóperidól (-3,1).

Olanzapin 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. Olanzapin 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 olanzapini (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 olanzapins á geðhæðarsjúklinga sem höfðu svarað meðferð með olanzapini og voru síðan valdir með slembivali til að fá annað hvort olanzapin eða lyfleysu. Olanzapin hafði tölfræðilega marktækt betri áhrif en lyfleysa á aðalendapunkt sem var endurupptaka geðhvarfa. Olanzapin sýndi auk þess tölfræðilega marktækt betri fyrirbyggjandi áhrif gegn annars vegar endurupptöku geðhæðar og hins vegar endurupptöku þunglyndis en lyfleysa.

Í annarri 12 mánaða rannsókn á fyrirbyggjandi áhrifum á geðhæðarsjúklinga sem höfðu svarað 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 30,7%; litíum 38,3%; $p=0,055$).

Í 18 mánaða rannsókn á sjúklingum í geðhæðarlotu eða með blönduð einkennum 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

Reynsla af notkun lyfsins hjá unglingum (13-17 ára aldur) takmarkast við gögn um verkun lyfsins í stuttan tíma við geðklofa (6 vikur) og geðhæð tengdri geðhvarfasýki I (3 vikur), sem snertu færri en 200 unglinga. Olanzapin var notað í sveigjanlegum skömmtum frá 2,5 og upp í 20 mg á dag. Meðan á meðferð með olanzapini stóð varð þyngdaraukning hjá unglingum marktækt meiri en hjá fullorðnum. Breytingar á fastandi kólesteról, LDL kólesteróli, þriglýseríðum, og prólaktíni (sjá kafla 4.4 og 4.8) voru meiri hjá unglingum en hjá fullorðnum. Engin gögn eru til um viðhald meðferðar og takmörkuð gögn eru til um öryggi til löngs tíma (sjá kafla 4.4 og 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Olanzapin 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 olanzapins við plasmaprótein var u.þ.b. 93 % þegar styrkur lyfsins var á bilinu 7-1.000 ng/ml. Olanzapin er aðallega bundið albúminu og α 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 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 sama sem áður sambærilegt öryggi hjá konum (n=467) og körlum (n=869).

Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <10 ml/min) 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 olanzapíns í líkamanum sýndi að um 57 % af geislamerktu olanzapíni fannst í þvagi, að mestu í formi umbrotsefna.

Reykingafólk

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

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 olanzapíns í plasma er lægri hjá öldruðum en yngri einstaklingum, konum en körlum og þeim sem ekki reykja en reykingamönnum. Þýðing þessa breytileika í úthreinsun olanzapíns sem er háður aldri, kyni eða reykingum er samt sem áður lítil miðað við almennan breytileika í úthreinsun og helmingunartíma milli einstaklinga.

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

Börn

Unglingar (12-17 ára): Lyfjahvörf olanzapíns eru sambærileg hjá unglingum og hjá fullorðnum. Í klínískum rannsóknum, var meðal útsetning á olanzapín 27 % hærri hjá unglingum. Lýðfræðilegur mismunur milli unglinga og fullorðna fól í sér lægri meðalþyngd og færri unglingar reyktu. Slíkir þættir eru líklegir til að eiga þátt í hærri meðal útsetningu sem sést hjá unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðaeitrun (stakur skammtur)

Einkenni eiturvekana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkennum 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 sjáldur 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 eitiráhrif 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 stofnfrumum og frumur í fjölgunarfasa í beinmerg.

Áhrif eitrana á frjósemi

Olanzapín olli ekki vansköpun hjá föstrum. Sefandi verkun lyfsins dró úr kyni við 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 (nífaldir 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 mús og rottur var ályktað að olanzapín væri ekki krabbameinsvaldandi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Hýdroxýprópylsellulósi

Magnesiumstearat

Töfluhúð

Opaldrý blátt sem inniheldur:

Hýprómellósa (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Pólýetýlenglýkól 6000

Indigótín (E132)

Briljant blátt FCF (E133)

Járnóxíðsvart (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum.

Geymið við lægra hitastig en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Kaldmótaðar álþynnupakkningar í öskjum með 28 eða 56 töflum hver askja.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Bretlandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/426/010 - Olanzapine Cipla - 15 mg - húðaðar töflur - 28 töflur í pakka

EU/1/07/426/011 - Olanzapine Cipla - 15 mg - húðaðar töflur - 56 töflur í pakka

9. DAGSETNING FÖRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. nóvember 2007

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 01. október 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <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 FORSENFUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ER ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er(u) ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

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 gefur 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**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur afangur (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLCISÉÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR 7

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ HÚÐUÐUM TÖFLUM Í ÞYNNUPAKKNINGUM

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 2,5 mg húðaðar töflur
Olanzapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver húðuð tafla inniheldur 2,5 mg olanzapín.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósaeinhýdrat, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 húðaðar töflur

56 húðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG KOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið við lægra hitastig en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Bretlandi
Sími: +44 (0)1372 461407/1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/426/001 28 húðaðar töflur
EU/1/07/426/002 56 húðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐENINGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olanzapine Cipla 2,5 mg

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

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 2,5 mg húðaðar töflur
Olanzapín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Cipla (EU) Ltd.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ HÚÐUÐUM TÖFLUM Í ÞYNNUPAKKNINGUM

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 5 mg húðaðar töflur
Olanzapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver húðuð tafla inniheldur 5 mg olanzapín.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat., sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 húðaðar töflur
56 húðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið við lægra hitastig en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cipla (EU) Limited , Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Bretland
Sími: +44 (0)1372 461407/1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/426/003 28 húðaðar töflur
EU/1/07/426/004 56 húðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLIÐSBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olanzapine Cipla 5 mg

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

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 5 mg húðaðar töflur
Olanzapín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Cipla (EU) Ltd.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ HÚÐUÐUM TÖFLUM Í ÞYNNUPAKKNINGUM

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 7,5 mg húðaðar töflur
Olanzapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver húðuð tafla inniheldur 7,5 mg olanzapín.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat., sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 húðaðar töflur
56 húðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið við lægra hitastig en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Bretland
Sími: +44 (0)1372 461407/1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/07/426/005 28 húðaðar töflur
EU/1/07/426/006 56 húðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLIÐ BEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olanzapine Cipla 7,5 mg

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

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 7,5 mg húðaðar töflur
Olanzapín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Cipla (EU) Ltd.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ HÚÐUÐUM TÖFLUM Í ÞYNNUPAKKNINGUM****1. HEITI LYFS**

Olanzapine Cipla 10 mg húðaðar töflur
Olanzapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver húðuð tafla inniheldur 10 mg olanzapín.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat., sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 húðaðar töflur
28 húðaðar töflur
56 húðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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**

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið við lægra hitastig en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Bretland
Sími: +44 (0)1372 461407/1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/07/426/007 7 húðaðar töflur
EU/1/07/426/005 28 húðaðar töflur
EU/1/07/426/006 56 húðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olanzapine Cipla 10 mg

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

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 10 mg húðaðar töflur
Olanzapín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Cipla (EU) Ltd.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ HÚÐUÐUM TÖFLUM Í ÞYNNUPAKKNINGUM

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 15 mg húðaðar töflur
Olanzapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver húðuð tafla inniheldur 15 mg olanzapín.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 húðaðar töflur
56 húðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið við lægra hitastig en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Bretland
Sími: +44 (0)1372 461407/1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/07/426/010 28 húðaðar töflur
EU/1/07/426/006 56 húðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐENINGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olanzapine Cipla 15 mg

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

1. HEITI LYFS

Olanzapine Cipla 15 mg húðaðar töflur
Olanzapín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Cipla (EU) Ltd.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg húðaðar töflur
OLANZAPINE CIPLA 5 mg húðaðar töflur
OLANZAPINE CIPLA 7,5 mg húðaðar töflur
OLANZAPINE CIPLA 10 mg húðaðar töflur
OLANZAPINE CIPLA 15 mg húðaðar töflur
olanzapín

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 lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um OLANZAPINE CIPLA og við hverju er það notað

OLANZAPINE CIPLA tilheyrir flokki lyfja sem kallast geðrofslyf og er notað til að meðhöndla eftirfarandi sjúkdóma:

- Geðklofa, sjúkdómur með einkennum 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 geðsjúkdómur með einkennum eins og æsing eða alsælu.

Sýnt hefur verið fram á að OLANZAPINE CIPLA kemur í veg fyrir að einkennum taki sig upp á ný hjá sjúklingum með þöfnörf sem hafa svarað olanzapín meðferð.

2. Það sem þú þarft að vita áður en þú tekur OLANZAPINE CIPLA

Ekki má taka OLANZAPINE CIPLA

- ef þú ert með ofnæmi fyrir olanzapíni 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 OLANZAPINE CIPLA er notað.

- Ekki er mælt með notkun OLANZAPINE CIPLA 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 OLANZAPINE CIPLA 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 OLANZAPINE CIPLA. Þú og lækinn þinn skuluð fylgjast reglulega með þyngd þinni.
- Há blóðsykursgildi og há gildi fitu (þríglyseríða og kólesteról) hafa sést hjá sjúklingum sem taka OLANZAPINE CIPLA. Læknirinn ætti að taka blóðpróf og athuga blóðsykursgildi og fitugildi áður en þú byrjar að taka OLANZAPINE CIPLA 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 lækinn 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 ert með vitglöp, skalt þú eða umönnunaraðili/aðstandandi þinn láta lækinn vita ef þú hefur einhvern tíma fengið heilablóðfall eða tímabundna blóðþurrð í heila.

Ef þú ert eldri en 65 ára er ráðlegt, sem varða ráðstöfun, að lækinn fylgist reglulega með blóðþrýsting.

Börn og unglingar

OLANZAPINE CIPLA er ekki ætlað sjúklingum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða

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

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

- Lyf við parkinsons sjúkdómi
- Karbamazepin (lyf við flogaveiki og geðlyf), fluvoxamin (þunglyndislyf) eða ciprofloxacin (sýklalyf) - það getur verið nauðsynlegt að breyta OLANZAPINE CIPLA skammtinum.

OLANZAPINE CIPLA með áfengi

Þú mátt ekki neyta áfengis af neinu tagi meðan þú færð lyfjameðferð með OLANZAPINE CIPLA þar sem það getur verið sljóvgandi 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 OLANZAPINE CIPLA getur borist í brjóstamjól.

Eftirtalin einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað OLANZAPINE CIPLA 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 hætt á sljógandi áhrifum þegar þér er gefið OLANZAPINE CIPLA. Ef það gerist máttu ekki aka eða stjórna vélknúnu tæki eða vélum af neinu tagi. Láttu lækinn þinn vita af þessu.

OLANZAPINE CIPLA inniheldur laktósa. Hafðu samband við lækinn þinn áður en þú tekur þetta lyf ef lækinn þinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sumum sykrum.

3. Hvernig nota á OLANZAPINE CIPLA

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

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

Þú átt að taka OLANZAPINE CIPLA 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. OLANZAPINE CIPLA húðaðar töflur eru í hlutöku. Þú skalt gleypa töflurnar í heilu lagi með vatni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn af OLANZAPINE CIPLA

Sjúklingar sem hafa tekið meira af OLANZAPINE CIPLA 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), ósamband af hita, hraðari öndun, aukinni svitamyndun, vöðvastífleika og svefnhöfða eða syfja, hægari öndunartíðni, ásvelging, hækkaður blóðþrýstingur eða lækkaður blóðþrýstingur, óeðlilegur taktur í hjarta. Hafðu samstundis samband við lækni eða sjúkrahús ef þú verður var við áföngreind einkenni. Sýndu lækni um búðir taflanna.

Ef gleymist að taka OLANZAPINE CIPLA

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

Ef hætt er að nota OLANZAPINE CIPLA

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

Ef þú hættir skyndilega að taka OLANZAPINE CIPLA, 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 það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu lækni 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, vöðvastífleika og sljóleika eða syfju (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Mjög algengar aukaverkanir: aukaverkanir (get haft áhrif hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) fela í sér: þyngdaraukning, syfja og hækkun á gildi prolaktíns í blóði. Í upphafi meðferðar geta einir einstaklingar fundið fyrir svima eða yfirliði (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 lifrarensíma, hækkun blóðsykurs og á sykri í þvagi, hækkun blóðgilda þvagsýru og kreatín fösfókínasa, aukin hungurtilfinning, svimi, óróleiki skjálfti, óeðlilegar hreyfingar (hreyfingarnar), hægðatregða, munnþurrkur, útbrot, máttleysi, mjög mikil þreyta, vökvasöfnun sem endar til þrota í höndum, á öklum 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 aðrir hreyfingar), talerfiðleikar, hægur hjartsláttur, aukið næmi fyrir sólarljósi, blóðnasir, þaninn kviður, minnistap eða minnisskerðing, þvagleki, þvagteppa, hárlos, engar eða litlar tíðablæðingar, breytingar 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: hækkun 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 eða sársauki og lengd og/eða sársaukafull stinning.

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

Einnig er parkinsonssjúkdóms geta versnað hjá sjúklingum sem fá OLANZAPINE CIPLA.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á olanzapine Cipla húðaðar töflur

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið við lægra hitastig 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

Hvað inniheldur Olanzapine Cipla

- Virka innihaldsefnið er olanzapín. Hver Olanzapine Cipla húðuð tafla inniheldur annað hvort 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg eða 15 mg af virka efninu.
- Önnur innihaldsefni eru:
- Töflukjarni: laktósaeinhýdrat (sjá einnig aftast í kafla 2 – Mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni Olanzapine Cipla), maisssterkja, hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíumstearat.
- Töfluhúð:
- 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg og 10 mg töflur: Opadry II hvítt sem inniheldur hýprómellósa (E464), títantvíoxíð (E171), laktósaeinhýdrat, pólýetýlenglýkól 3000 og glýserólþrýstet.
- 15 mg töflur: Opadry blátt sem inniheldur hýprómellósa (E464), títantvíoxíð (E171), pólýetýlenglýkól 6000, indigótín (E132), briljant blátt FCF (E133) og járnvíðisvart (E172).

Útlit OLANZAPINE CIPLA og pakkningastærð

Olanzapine Cipla 2,5 mg húðaðar töflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, húðaðar töflur merktar með „2,5“ á annarri hliðinni og með „OLZ“ á hinn.

Olanzapine Cipla 5 mg húðaðar töflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, húðaðar töflur merktar með „OLZ 5“ á annarri hliðinni og með „NEO“ á hinn.

Olanzapine Cipla 7,5 mg húðaðar töflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, húðaðar töflur merktar með „OLZ 7,5“ á annarri hliðinni og með „NEO“ á hinn.

Olanzapine Cipla 10 mg húðaðar töflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, húðaðar töflur merktar með „OLZ 10“ á annarri hliðinni og með „NEO“ á hinn.

Olanzapine Cipla 15 mg húðaðar töflur eru bláar, sporöskjulaga, kúptar, húðaðar töflur merktar með „NEO“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinn.

Olanzapine Cipla 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg og 15 mg húðaðar töflur fást í þynnupakkningum með 28 og 56 töflum.

Olanzapine Cipla 10 mg húðaðar töflur fást í þynnupakkningum með 7, 28 og 56 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Markaðsleyfishafi: Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Bretland.

Sími: +44 (0)1372 461407/1372 461407

Fax: +44 (0)1372 461401

Framleiðandi

Pharmadox Healthcare Limited, KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000, Malta.

Sími: +356 21 808662

Fax: +356 21 808663

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Evrópsku lyfjastofnunarinnar:
<http://www.ema.europa.eu/>.

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi