

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapine Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter  
Olanzapine Accord 5 mg filmdragerade tabletter  
Olanzapine Accord 7,5 mg filmdragerade tabletter  
Olanzapine Accord 10 mg filmdragerade tabletter  
Olanzapine Accord 15 mg filmdragerade tabletter  
Olanzapine Accord 20 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### För 2,5 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt: Laktos 58,61 mg

#### För 5 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt: Laktos 56,24 mg

#### För 7,5 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt: Laktos 84,36 mg

#### För 10 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt: Laktos 112,48 mg

#### För 15 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt: Laktos 168,72 mg

#### För 20 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt: Laktos 224,96 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

#### För 2,5 mg:

Vita till benvita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, 5,6 mm i diameter, släta på båda sidor.

#### För 5 mg:

Vita till benvita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, 6,4 mm i diameter, präglade med "O1" på ena sidan och släta på den andra sidan.

#### För 7,5 mg:

Vita till benvita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, 7,2 mm i diameter, präglade med "O2" på ena sidan och släta på den andra sidan.

#### För 10 mg:

Vita till benvita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, 8,0 mm i diameter, präglade med "O3" på ena sidan och släta på den andra sidan.

#### För 15 mg:

Ljusblå, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, 8,8 mm i diameter, släta på båda sidor.

#### För 20 mg:

Ljusrosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, 9,6 mm i diameter, släta på båda sidor.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Vuxna

Behandling av schizofreni.

Olanzapine Accord är effektivt vid underhållsbehandling till patienter som visat initial klinisk respons.

Behandling av måttlig till svår manisk episod.

Profylaktisk behandling av återfall i bipolär sjukdom hos patienter som svarat på olanzapinbehandling vid manisk episod (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringssätt**

#### Vuxna

**Schizofreni:** Rekommenderad startdos för Olanzapine Accord är 10 mg/dag.

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

**Förebygga återfall i bipolär sjukdom:** Rekommenderad startdos är 10 mg/dag. Patienter som har fått Olanzapine Accord för behandling av manisk episod kan fortsätta med samma dos för den profylaktiska behandlingen. Om en ny manisk, blandad eller depressiv episod inträffar ska behandling med Olanzapine Accord fortsätta (eventuellt med dosoptimering), tillsammans med kompletterande terapi efter kliniskt behov för att behandla förstämningssymtom.

Vid behandling av schizofreni, manisk episod och profylax av återfall i bipolär sjukdom kan dygnsdosen därefter anpassas individuellt inom dosområdet 5-20 mg dagligen beroende på patientens kliniska respons. Ökning till högre dos än rekommenderad startdos bör göras först efter en klinisk utvärdering och bör då ske med minst 24 timmars intervall.

Olanzapine Accord kan ges oberoende av måltider, eftersom föda inte inverkar på absorptionen. Gradvis nedtrappning av dosen bör övervägas vid utsättning av olanzapin.

#### *Särskilda populationer*

##### Äldre patienter

En lägre startdos (5 mg/dag) erfordras i allmänhet inte men bör övervägas för patienter över 65 år när kliniska faktorer motiverar detta (se avsnitt 4.4).

##### Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion

En lägre startdos (5 mg) ska övervägas för dessa patienter. Vid måttlig leverinsufficiens (cirros, Child-Pugh klass A eller B) ska startdosen vara 5 mg och dosökning endast ske med försiktighet.

### Rökare

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

Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och om nödvändigt kan en ökning av olanzapindosen övervägas (se avsnitt 4.5).

Finns flera faktorer samtidigt som kan förlångsamma metabolismen (kvinnligt kön, äldre, icke-rökare) bör man överväga en reducerad startdos. Dosökning hos dessa patienter bör ske med försiktighet.

(Se avsnitt 4.5 och avsnitt 5.2).

### *Pediatrisk population*

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

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

### **Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar**

Olanzapin rekommenderas inte till patienter med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar på grund av ökad mortalitet och risk för cerebrovaskulära biverkningar. Mortalitetsincidensen fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade patienter (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska prövningar (6-12 veckors behandlingstid) på äldre patienter (genomsnittsalder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Den högre mortalitetsincidensen hade inte något samband med olanzapindosen (genomsnittlig dygnsdos 4,4 mg) eller behandlingstidens längd. Predisponerande riskfaktorer i denna patientgrupp för ökad mortalitet innefattar ålder > 65 år, dysfagi, behandling med lugnande medel, malnutrition och dehydrering, pulmonella tillstånd (pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig användning av bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobehandlade oberoende av dessa riskfaktorer.

I dessa kliniska prövningar rapporterades cerebrovaskulära biverkningar (t.ex. stroke, transitorisk ischemisk attack) vilka även inkluderade dödsfall. De cerebrovaskulära biverkningarna var tre gånger vanligare hos olanzapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade (1,3 % respektive 0,4 %). Alla olanzapin- respektive placebobehandlade patienter som fick cerebrovaskulära biverkningar hade riskfaktorer för detta. Ålder > 75 år och vaskulär demens/demens av blandad typ identifierades som riskfaktorer för cerebrovaskulära biverkningar i samband med olanzapinbehandling. Behandlingseffekten av olanzapin fastställdes inte i dessa prövningar.

### **Parkinsons sjukdom**

Olanzapin rekommenderas inte vid behandling av psykos inducerad av dopaminagonister hos patienter med Parkinsons sjukdom. I kliniska prövningar har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo (se även avsnitt 4.8), och vid behandling av psykotiska symtom var olanzapin inte effektivare än placebo. I dessa prövningar krävdes att patienterna vid starten var stabila på den lägsta effektiva dosen av sitt läkemedel (dopaminagonist) mot Parkinsons sjukdom och att de skulle stå kvar på samma läkemedel

och dosering mot denna sjukdom genom hela studien. Olanzapin inleddes med dosen 2,5 mg/dag och titrerades till maximalt 15 mg/dag baserat på provarens bedömning.

### **Neuroleptiskt malignt syndrom (NMS)**

NMS är ett potentiellt livshotande tillstånd associerat med läkemedel mot psykos. Sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med olanzapin. Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, förändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller ojämnt blodtryck, takykardi, diafores och hjärtrytmrubbningar). Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinas, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller uppvisar oförklarlig hög feber utan ytterligare kliniska symtom på NMS, måste all behandling med antipsykosmedel, inklusive olanzapin, avbrytas.

### **Hyperglukemi och diabetes**

Hyperglukemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i några fall åtföljt av ketoacidosis eller koma, har rapporterats i mindre vanliga fall och inkluderar några dödsfall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor. Lämplig klinisk övervakning rekommenderas enligt gällande riktlinjer med avseende på psykos, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter årligen.

Patienter som behandlas med neuroleptika, inklusive Olanzapine Accord, ska följas med avseende på tecken och symtom på hyperglukemi (som t.ex. polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och hos patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus, bör regelbunden glukoskontroll göras. Vikten bör kontrolleras regelbundet, t.ex. vid behandlingsstart, efter 4, 8 och 12 veckor och därefter kvartalsvis.

### **Lipidförändringar**

Oönskade lipidförändringar har observerats hos patienter i placebokontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Lipidförändringarna bör behandlas på kliniskt lämpligt sätt, särskilt hos patienter med dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer för att utveckla rubbningar i lipidsättningen. I enlighet med gällande riktlinjer för neuroleptikaanvändning bör patienter som behandlas med neuroleptika, däribland Olanzapine Accord, regelbundet kontrolleras med avseende på lipider, t.ex. vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter vart femte år.

### **Antikolinerg aktivitet**

Olanzapin uppvisade antikolinerg aktivitet *in vitro*, men erfarenhet från de kliniska prövningarna tyder på en låg incidens av relaterade händelser. Eftersom klinisk erfarenhet från olanzapin hos patienter med samtidig sjukdom är begränsad ska förskrivning ske med försiktighet till patienter med prostatahypertrofi, paralytisk ileus eller liknande tillstånd.

### **Leverfunktion**

Övergående, asymtomatisk förhöjning av leveraminotransferaser, alanintransferas ALAT, aspartattransferas ASAT, ses ofta, särskilt i början av behandlingen. Försiktighet och uppföljning bör därför iakttas hos patienter med förhöjda ALAT- och/eller ASAT-värden, hos patienter med tecken på nedsatt leverfunktion, hos patienter med något tillstånd som associeras med begränsad leverfunktion samt hos patienter som behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel. I fall när hepatit (inkluderande hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) har diagnostiserats bör behandling med olanzapin avslutas.

### **Neutropeni**

Försiktighet ska iakttas hos patienter med låga leukocyt- och/eller neutrofilvärden, hos patienter som får läkemedel som orsakar neutropeni, hos patienter som tidigare har haft läkemedelsinducerad benmärgssuppression/-toxicitet, hos patienter med benmärgssuppression orsakad av samtidig sjukdom, strålbehandling eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofila symtom eller med myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som vanlig biverkan då olanzapin intagits samtidigt med valproat (se avsnitt 4.8).

### **Utsättande av behandlingen**

I sällsynta fall ( $\geq 0,01$  % och  $< 0,1$  %) har akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående eller kräkningar rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.

### **QT-intervall**

Kliniskt betydelsefull QTc-förlängning (Fridericia QT-korrigerad [QTcF]  $\geq 500$  millisekunder [msek] vid någon tidpunkt efter studiens början hos patienter med utgångsvärde QTcF  $< 500$  msek) har förekommit i mindre vanliga fall (0,1 % till 1 %) i kliniska prövningar bland patienter som behandlats med olanzapin, men inga signifikanta skillnader i relaterade kardiella händelser jämfört med placebo observerades. Man bör dock vara försiktig då olanzapin förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QTc-intervall, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

### **Tromboembolism**

Ventromboemboli, som tidsmässigt sammanföll med olanzapinbehandling, har rapporterats mindre vanligt ( $\geq 0,1$  %,  $< 1$  %). Orsakssamband mellan förekomst av ventromboemboli och olanzapinbehandling har inte fastställts. Eftersom patienter med schizofreni ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för ventromboemboli, bör dock alla tänkbara riskfaktorer för ventromboemboli, t.ex. immobilisering, identifieras och preventiva åtgärder insättas.

### **Generell CNS-aktivitet**

På grund av olanzapins primära CNS-effekt bör försiktighet iaktas då det tas i kombination med andra centralt verkande läkemedel och alkohol. Eftersom olanzapin *in vitro* uppvisar dopaminantagonistiska effekter kan det motverka effekten av direkta och indirekta dopaminagonister.

### **Kramper**

Försiktighet bör iaktas då olanzapin ges till patienter med känd benägenhet för kramper, eller som utsätts för faktorer som kan sänka kramptröskeln. Kramper har rapporterats i mindre vanliga fall i samband med olanzapinbehandling. I de flesta av dessa fall fanns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen.

### **Tardiv dyskinesi**

Jämförande kliniska studier, som pågick i upp till ett år, gav olanzapin upphov till statistiskt signifikant lägre incidens behandlingsrelaterad dyskinesi. Risken för tardiv dyskinesi ökar emellertid vid långtidsbehandling och dosreduktion eller utsättning bör därför övervägas om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos en patient. Dessa symtom kan tillfälligt försämrats eller till och med uppträda efter behandlingens slut.

### **Postural hypotoni**

I kliniska prövningar observerades postural hypotoni i låg frekvens hos äldre patienter. Det rekommenderas att blodtrycket mäts regelbundet hos patienter över 65 år.

### **Plötslig hjärtdöd**

Efter godkännandet för försäljning, har det inkommit biverkningsrapporter om plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlas med olanzapin. I en retrospektiv observationskohort-studie, fann man att risken för förmodad plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlades med olanzapin var ungefär dubbelt så stor som för patienter som inte behandlades med antipsykotiska läkemedel. I studien var risken för olanzapin jämförbar med risken för atypiska antipsykotiska läkemedel i en poolad analys.

### **Pediatrisk population**

Olanzapin är inte indikerat för behandling av barn och ungdomar. I studier på patienter i åldrarna 13-17 år har olika biverkningar iakttagits, inklusive viktuppgång, förändrade metaboliska parametrar och ökade prolaktinnivåer (se avsnitt 4.8 och 5.1).

**Laktos** Olanzapine Accord filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### Potentiella interaktioner som kan påverka olanzapin

Eftersom olanzapin metaboliseras av CYP1A2 kan substanser som specifikt inducerar eller hämmar detta isoenzym påverka farmakokinetiken av olanzapin.

**Induktion av CYP1A2** Metabolismen av olanzapin kan induceras genom rökning och karbamazepin, vilket kan ge lägre olanzapinkoncentrationer. Endast en svag till måttlig ökning av olanzapins clearance har observerats. Den kliniska betydelsen är sannolikt begränsad, dock rekommenderas klinisk övervakning, och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om så erfordras (se avsnitt 4.2).

**Hämning av CYP1A2** Fluvoxamin, en specifik CYP1A2-hämmare, har konstaterats hämma metabolismen av olanzapin signifikant.  $C_{\max}$  för olanzapin ökade med i genomsnitt 54 % hos kvinnliga icke-rökare och 77 % hos manliga rökare som erhållit fluvoxamin. AUC för olanzapin ökade med i genomsnitt 52 % respektive 108 %. En lägre startdos av olanzapin bör övervägas till patienter som använder fluvoxamin eller någon annan CYP1A2-hämmare, som t.ex. ciprofloxacin. En sänkning av olanzapindosen bör övervägas om behandling med en CYP1A2-hämmare påbörjas.

**Sänkt biotillgänglighet** Aktivt kol reducerar biotillgängligheten av oralt givet olanzapin med 50-60 % och därför bör detta tas minst 2 timmar före eller efter olanzapin.

Fluoxetin (en CYP2D6-hämmare), engångsdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påverkar inte farmakokinetiken av olanzapin signifikant.

### Potentiell påverkan av olanzapin på andra läkemedel

Olanzapin kan motverka de direkta eller indirekta effekterna av dopaminagonister.

Olanzapin hämmar inte de viktigaste CYP450-isoenzymerna *in vitro* (t.ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Inga särskilda interaktioner förväntas därför, vilket verifierats genom *in vivo*-studier. Ingen hämning av metabolismen av följande aktiva substanser kunde konstateras: tricykliska antidepressiva (representanter huvudsakligen för CYP2D6-steget), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 och 2C19).

Inga interaktioner uppkom då olanzapin gavs samtidigt med litium eller biperiden.

Vid behandlingskontroll av valproat tydde inte plasmanivåerna på att någon justering av valproatdosen fordras vid insättning av samtidig olanzapinterapi.

### Generell CNS-aktivitet

Försiktighet ska iakttas hos patienter som använder alkohol eller som behandlas med läkemedel som kan orsaka CNS-depression.

Samtidig användning av olanzapin och läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter med Parkinsons sjukdom och demens rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

### QTc-intervall

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Kliniska studier av gravida kvinnor saknas. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkaren om graviditet inträffar eller om graviditet planeras under behandling med olanzapin. Eftersom erfarenheten från människa är begränsad ska olanzapin endast användas under graviditet då moderns behov noga vägs mot riskerna för fostret.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningsymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation,

muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

### **Amning**

I en studie bland ammande, friska kvinnor utsöndrades olanzapin i bröstmjölkl. Barnets exponering (mg/kg) vid steady state uppskattades till i genomsnitt 1,8 % av moderns olanzapindos (mg/kg). Patienter bör uppmanas att inte amma medan de tar olanzapin.

### **Fertilitet**

Påverkan på fertilitet är okänd (se avsnitt 5.3 för preklinisk information).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts av effekten på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Eftersom olanzapin kan orsaka somnolens och yrsel bör patienter varnas om risken att använda maskiner och framföra fordon.

## **4.8 Biverkningar**

Summering av säkerhetsprofilen

### **Vuxna**

De oftast rapporterade biverkningarna (förekom hos  $\geq 1$  % av patienterna) i samband med användning av olanzapin i kliniska studier var somnolens, viktuppgång, eosinofili, förhöjda nivåer av prolaktin, kolesterol, glukos och triglycerider (se avsnitt 4.4), glukosuri, ökad aptit, yrsel, akatisi, parkinsonism, leukopeni, neutropeni (se avsnitt 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotoni, antikolinerga effekter, övergående asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (se avsnitt 4.4), utslag, asteni, trötthet, feber, ledsmärta, förhöjt alkaliskt fosfat, hög gammaglutamyltransferasnivå, hög urinsyranivå, hög kreatinfosfokinasnivå och ödem.

### **Summering av biverkningar i tabellform**

I nedanstående tabell anges de biverkningar och laboratorieundersökningar som spontanrapporterats och som rapporterats i kliniska provningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: Mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynt ( $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Mycket vanliga                            | Vanliga                                                                                                                                                | Mindre vanliga                                                                                                                                                         | Sällsynt                     | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>            |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                        |                              |                     |
|                                           | Eosinofili<br>Leukopeni <sup>10</sup><br>Neutropeni <sup>10</sup>                                                                                      |                                                                                                                                                                        | Trombocytopeni <sup>11</sup> |                     |
| <b>Immunsystemet</b>                      |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                        |                              |                     |
|                                           |                                                                                                                                                        | Överkänslighet <sup>11</sup>                                                                                                                                           |                              |                     |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                        |                              |                     |
| Viktuppgång <sup>1</sup>                  | Förhöjda kolesterolvärden <sup>2,3</sup><br>Förhöjda glukosnivåer <sup>4</sup><br>Förhöjda triglyceridnivåer <sup>2,5</sup><br>Glukosuri<br>Ökad aptit | Utveckling eller försämring av diabetessjukdomen, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) <sup>11</sup> | Hypotermi <sup>12</sup>      |                     |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                        |                              |                     |

|                                                  |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Somnolens                                        | Yrsel<br>Akatisi <sup>6</sup><br>Parkinsonism <sup>6</sup><br>Dyskinesi <sup>6</sup>                                                   | Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen. <sup>11</sup><br>Dystoni (inklusive okulogyration) <sup>11</sup><br>Tardiv dyskinesi <sup>11</sup><br>Amnesi <sup>9</sup><br>Dysartri<br>Stamning <sup>11</sup><br>Restless legs <sup>11</sup> | Neuroleptiskt malignt syndrom (se avsnitt 4.4)<br>Utsättningssymtom <sup>7</sup>       |                                                                 |
| <b>Hjärtat</b>                                   |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
|                                                  |                                                                                                                                        | Bradykardi<br>QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                             | Ventrikeltakykardi/-flimmer, plötslig död (se avsnitt 4.4)                             |                                                                 |
| <b>Blodkärl</b>                                  |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
| Ortostatisk hypotoni <sup>10</sup>               |                                                                                                                                        | Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos (se avsnitt 4.4)                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                        |                                                                 |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>   |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
|                                                  |                                                                                                                                        | Epistaxis <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                        |                                                                 |
| <b>Magtarmkanalen</b>                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
|                                                  | Svaga, övergående antikolinerga effekter inklusive förstoppning och muntorrhet                                                         | Utspänd buk <sup>9</sup><br>Hypersalivering <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                                                  | Pankreatit                                                                             |                                                                 |
| <b>Lever och gallvägar</b>                       |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
|                                                  | Övergående, asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), särskilt i ett tidigt behandlingsskede (se avsnitt 4.4) |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) <sup>11</sup> |                                                                 |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                   |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
|                                                  | Hudutslag                                                                                                                              | Ljuskänslighetsreaktion, alopeci                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                        | Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>     |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
|                                                  | Artralgi <sup>9</sup>                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Rabdomyolys                                                                            |                                                                 |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                      |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
|                                                  |                                                                                                                                        | Urininkontinens, urinretention<br>miktionsbesvär <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                        |                                                                 |
| <b>Graviditet, puerperium och prenatalperiod</b> |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
|                                                  |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        | Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)                   |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>        |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                 |
|                                                  | Erekttil dysfunktion hos män<br>Minskad libido hos                                                                                     | Amenorré<br>Bröstförstoring<br>Galaktorré hos kvinnor                                                                                                                                                                                                                                      | Priapism <sup>12</sup>                                                                 |                                                                 |

|                                                                    |                                                                                                                                                                                     |                                             |  |  |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--|--|
|                                                                    | båda könen                                                                                                                                                                          | Gynekomasti/bröst-<br>förstoring<br>hos män |  |  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                                                                                                                                                                                     |                                             |  |  |
|                                                                    | Asteni, trötthet, ödem,<br>feber <sup>10</sup>                                                                                                                                      |                                             |  |  |
| <b>Undersökningar</b>                                              |                                                                                                                                                                                     |                                             |  |  |
| Förhöjda<br>prolaktinnivåer<br>i plasma <sup>8</sup>               | Förhöjt alkaliskt<br>fosfatas <sup>10</sup><br>Hög kreatinfosfokinas-<br>nivå <sup>11</sup><br>Hög gamma-<br>glutamyltransferasnivå <sup>10</sup><br>Hög urinsyranivå <sup>10</sup> | Förhöjt totalbilirubin                      |  |  |

<sup>1</sup>Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper i jämförelse med BMI (body mass index) vid studiens början. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med  $\geq 7\%$  av kroppsvikt vid studiens början mycket vanligt (22,2 %),  $\geq 15\%$  var vanligt (4,2 %) och  $\geq 25\%$  var mindre vanligt (0,8 %).

Viktuppgång med  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  och  $\geq 25\%$  av kroppsvikt vid studiens början med långtidsbehandling (minst 48 veckor) var mycket vanligt (64,4 %, 31,7 % respektive 12,3 %).

<sup>2</sup>Genomsnittlig ökning av fastande lipidvärden (totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider) var störst hos patienter som inte visade tecken på rubbad i lipidomsättningen vid studiens början.

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

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

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

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

<sup>7</sup>Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.

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

<sup>9</sup>Biverkningar identifierade från kliniska provningar i den integrerade olanzapindatabasen.

<sup>10</sup> Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

<sup>11</sup> Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

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

### **Långtidsbehandling (minst 48 veckor)**

Andelen patienter som hade ogynnsamma, kliniskt signifikanta förändringar gällande viktuppgång, glukos, totalt-/LDL-/HDL-kolesterol eller triglycerider, ökade med tiden. Hos vuxna patienter som fick 9-12 månaders behandling, minskade ökningen av medelblodglukosvärdet efter ungefär 6 månader.

### **Ytterligare information om speciella patientgrupper**

I kliniska studier på äldre patienter med demens, har olanzapinbehandling resulterat i en högre mortalitetsincidens och en högre frekvens av cerebrovaskulära biverkningar jämfört med placebo (se avsnitt 4.4). Gångrubbningar och fall är mycket vanliga biverkningar vid användning av olanzapin till denna patientgrupp. Pneumoni, förhöjd kroppstemperatur, letargi, erytem, synhallucinationer och urininkontinens rapporterades som vanliga biverkningar.

I kliniska studier på patienter med läkemedelsinducerad (dopaminagonist) psykos i samband med Parkinsons sjukdom har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo.

I en klinisk studie av patienter med bipolär mani gav kombinationsbehandling med valproat och olanzapin upphov till neutropeni med en frekvens av 4,1 %; en möjlig bidragande faktor kan vara höga plasmanivåer av valproat. Olanzapin som administrerats tillsammans med litium eller valproat gav ökad frekvens ( $\geq 10\%$ ) av tremor, muntorrhet, ökad aptit och viktökning. Talsvårigheter rapporterades också som vanliga. Vid kombinationsbehandling med olanzapin och litium eller seminatriumvalproat förekom en ökning i kroppsvikten om  $\geq 7\%$  hos 17,4 % av patienterna under den akuta behandlingen (upp till 6 veckor), jämfört med kroppsvikten före studiens början. Långtidsbehandling (upp till 12 månader) med olanzapin vid profylax av återfall i bipolär sjukdom gav en  $\geq 7\%$  ökning i kroppsvikt hos 39,9 % av patienterna, jämfört med kroppsvikten före studiens början.

### **Pediatrisk population**

Olanzapin är inte indicerat för behandling av barn och ungdomar under 18 år. Även om inga jämförande kliniska studier mellan ungdomar och vuxna har utförts jämfördes data från studier på ungdomar med data från studier på vuxna.

Följande tabell sammanfattar de biverkningar som rapporterats med en högre frekvens hos ungdomar (i åldrarna 13-17 år) än hos vuxna eller biverkningar som endast identifierats vid kliniska korttidsstudier som utförts på ungdomar. Kliniskt signifikant viktuppgång ( $\geq 7\%$ ) tycks förekomma mer frekvent hos den unga patientgruppen, jämfört med vuxna vid jämförbar exponering. Viktökningens storlek och andel ungdomar som fick en kliniskt signifikant viktökning var större vid längre tids exponering (minst 24 veckor) än vid kortare tids exponering.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

#### **Metabolism och nutrition**

*Mycket vanliga:* viktuppgång<sup>13</sup>, förhöjda triglyceridnivåer<sup>14</sup>, ökad aptit.

*Vanliga:* förhöjda kolesterolnivåer<sup>15</sup>

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>                                                                  |
| <i>Mycket vanliga:</i> sederig (inklusive: hypersomni, letargi, somnolens).                                |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                                                                      |
| <i>Vanliga:</i> muntorrhet                                                                                 |
| <b>Lever och gallvägar</b>                                                                                 |
| <i>Mycket vanliga:</i> förhöjda nivåer av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT, se avsnitt 4.4).              |
| <b>Undersökningar</b>                                                                                      |
| <i>Mycket vanliga:</i> minskat totalbilirubin, ökat GGT, förhöjda prolaktinnivåer i plasma <sup>16</sup> . |

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

<sup>14</sup>Normala värden ( $< 1,016$  mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ( $\geq 1,467$  mmol/l) och förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsfall ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) vid studiens början ökade till höga ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup>Förändringar i totalkolesterolnivån vid fasta från normala ( $< 4,39$  mmol/l) vid studiestart till höga ( $\geq 5,17$  mmol/l) var vanliga. Förändringar i totalkolesterolnivån vid fasta från gränsfall ( $\geq 4,39$ - $< 5,17$  mmol/l) vid studiestart till höga ( $\geq 5,17$  mmol/l) var mycket vanliga.

<sup>16</sup>Förhöjd prolaktinnivå i plasma rapporterades hos 47,4 % av de unga patienterna.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Rapportering av misstänkta biverkningar efter läkemedlets godkännande är viktigt. Det möjliggör fortsatt bevakning av läkemedlets nytta/riskbalans. Läkare ombeds att rapportera misstänkta biverkningar via det nationella rapporteringssystemet angivet nedan.

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

### Tecken och symtom

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

Andra medicinskt viktiga sequela är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptikasyndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier ( $< 2$  % av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd. Dödsfall har rapporterats vid akut överdosering om endast 450 mg men överlevnad har även rapporterats efter akut överdosering med cirka 2 g oralt olanzapin.

### Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot olanzapin. Framkallning av kräkning rekommenderas ej. Standardbehandling vid överdosering kan vara indicerad (t.ex. ventrikelsköljning, tillförsel av aktivt

kol). Tillförsel av aktivt kol har visats reducera den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50-60 %.

Symtomatisk behandling och övervakning av vitalfunktioner, inklusive behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödjande av andningsfunktionen, bör inledas beroende på klinisk status. Adrenalin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonisteffekt ska inte användas eftersom betastimulering kan förvärra hypotoni. Kardiovaskulär övervakning är nödvändig för att upptäcka eventuella arytmier. Noggrann medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten har tillfrisknat.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Farmakoterapeutisk grupp:** neuroleptika, diazepiner, oxazepiner och tiazepiner. **ATC-kod:** N05A H03.

#### Farmakodynamisk effekt

Olanzapin är ett neuroleptikum, ett medel mot mani och en stämningsstabiliserare som uppvisar en bred farmakologisk profil för en rad olika receptorer.

I de prekliniska studierna visade olanzapin receptoraffinitet ( $K_i < 100 \text{ nM}$ ) för serotonin  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; dopamin  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; kolinerga muskarinreceptorer  $M_1$ - $M_5$ ;  $\alpha_1$ -adrenoreceptorer och histamin- $H_1$ -receptorer. Beteendestudier på djur visade 5HT, dopamin och kolinerg antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade större *in vitro* affinitet för serotonin  $5HT_2$  än för dopamin- $D_2$ -receptorn och större  $5HT_2$  *in vivo* aktivitet än  $D_2$ . Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade aktiviteten vid mesolimbiska (A10) dopaminerga neuron men hade liten effekt på de striatala (A9) förgreningarna som är involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskar ett stereotypt beteende, ett mått på antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi (motorisk biverkan). Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Resultat från en PET-studie (positron emission tomografi) med friska frivilliga som givits 10 mg en oral engångsdos visar att olanzapin binds i högre grad till  $5HT_2A$  än till dopamin-receptorer. I ytterligare en studie (Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) imaging study) på schizofrena patienter konstaterades att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till striatal  $D_2$  än de patienter som svarade på typiska neuroleptika och risperidon, en effekt jämförbar med klorzapin.

#### Klinisk effekt

I två av två placebokontrollerade studier och två av tre studier med aktiv kontroll, inkluderande över 2 900 schizofrena patienter med både positiva och negativa symtom, visade olanzapin en statistiskt signifikant förbättring av både negativa och positiva symtom.

En internationell, dubbelblind, jämförande studie inkluderande 1 481 patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom och andra schizofreniliknande tillstånd med varierande grad av åtföljande depressiva symtom (basmedelvärde 16,6 på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) har genomförts. Den visade att olanzapin, vid en prospektiv sekundäranalys, gav en förändring av sinnesstämningsgraden, mätt från studiens början till dess slut. Denna var statistiskt signifikant ( $p = 0,001$ ) och gav en förbättring med -6,0 i jämförelse med haloperidol (-3,1).

Olanzapin uppvisade bättre effekt än placebo och seminatriumvalproat i att reducera de maniska symtomen under 3 veckor hos patienter med maniska eller blandade episoder av bipolär sjukdom. Olanzapin visade också jämförbar effekt med haloperidol vad beträffar andelen patienter med förbättring av maniska och depressiva symtom vid 6 och 12 veckor. I en studie där olanzapin gavs i kombination med litium eller valproat i minst 2 veckor gav tillägget av 10 mg olanzapin (samtidig behandling med litium eller valproat) större reduktion av de maniska symtomen än enbart litium eller valproat efter 6 veckor.

Olanzapin visade sig statistiskt signifikant överlägset placebo vad beträffar återfall i bipolär sjukdom, vilket var primärt effektmått i en 12-månaders studie av återfall hos patienter med maniska episoder som förbättrats med olanzapin och sedan randomiserats till antingen olanzapin eller placebo. Olanzapin visade sig också statistiskt signifikant bättre än placebo i att förhindra både återfall i mani och återfall i depression.

I en annan 12-månadersstudie av återfall hos patienter med maniska episoder som förbättrats med en kombination av olanzapin och litium och sedan randomiserats till enbart olanzapin eller enbart litium, kunde inte någon statistiskt signifikant skillnad konstateras mellan olanzapin och litium beträffande återfall i bipolär sjukdom, vilket var primärt effektmått (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %;  $p = 0,055$ ).

I en 18-månadersstudie på patienter med maniska eller blandade episoder, där patienterna stabiliserats med olanzapin och litium eller valproat, var långtidsbehandling med olanzapin i kombination med litium eller valproat inte statistiskt signifikant bättre än antingen litium eller valproat enbart i att förhindra återfall i bipolär sjukdom, definierad enligt nuvarande diagnostiska kriterier.

### **Pediatrisk population**

Kontrollerade effektdata för ungdomar (i åldern 13 till 17 år) är begränsade till korttidsstudier av schizofreni (6 veckor) och mani i samband med bipolär I-störning (3 veckor) på färre än 200 ungdomar. Olanzapin gavs i flexibel dos, med start på 2,5 mg och därefter upp till 20 mg dagligen. Under behandlingen med olanzapin ökade ungdomarna väsentligt mer i vikt, jämfört med vuxna. Förändringarna i fastevärden av total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och prolaktin (se avsnitt 4.4 och 4.8) var större hos ungdomar än hos vuxna. Kontrollerade data saknas om bibehållen effekt och långtidssäkerhet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Information om långtidssäkerhet kommer primärt från okontrollerade data från öppen förskrivning.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Olanzapin absorberas väl efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration nås efter 5-8 timmar. Absorptionen påverkas inte av födointag. Absolut oral biotillgänglighet i förhållande till intravenös administrering har inte undersökts.

### Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är ca 93 % i koncentrationsintervallet 7 - ca 1 000 ng/ml. Olanzapin är huvudsakligen bundet till albumin och alfa1-glykoproteinsyra.

### Metabolism

Olanzapin metaboliseras i levern genom konjugering och oxidering. Den cirkulerande huvudmetaboliten är 10-N-glukuroniden, vilken inte passerar blod-hjärnbarriären. Bildningen av N-desmetyl- och 2-hydroximetylmeteraboliterna sker via cytokrom P450-CYP1A2 och P450-CYP2D6. Båda dessa metaboliter uppvisar betydligt lägre *in vivo* farmakologisk effekt än olanzapin i djurstudier. Den dominerande farmakologiska aktiviteten kommer från modersubstansen olanzapin.

### Eliminering

Den terminala halveringstiden efter oral administrering till friska försökspersoner varierar beroende på ålder och kön.

Friska, äldre (65 år och äldre) försökspersoner har en förlängd halveringstid jämfört med yngre försökspersoner (medelvärde 51,8 mot 33,8 timmar) och clearance är reducerat (17,5 mot 18,2 l/timme). Den farmakokinetiska variabiliteten hos äldre personer ligger inom samma intervall som för yngre personer. Hos 44 patienter > 65 år med schizofreni, som erhållit olanzapindoser från 5 till 20 mg per dag, konstaterades ingen särskiljande biverkningsprofil.

Halveringstiden hos kvinnor i jämförelse med män är något förlängd (36,6 mot 32,3 timmar) och clearance är reducerat (18,9 mot 27,3 l/timme). Biverkningsprofilen av 5-20 mg olanzapin är dock jämförbar mellan kvinnor (n = 467) och män (n = 869).

#### Nedsatt njurfunktion

Ingen signifikant skillnad i halveringstid har konstaterats för patienter med försämrad njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/minut) i jämförelse med friska försökspersoner (medelvärde 37,7 mot 32,4 timmar), ej heller i clearance (21,2 mot 25,0 l/timme). En massbalansstudie har visat att cirka 57 % av olanzapin utsöndras, huvudsakligen som metaboliter, i urinen.

#### Nedsatt leverfunktion

I en mindre studie på effekten av nedsatt leverfunktion hos 6 patienter med kliniskt signifikant (Childs Pugh-klass A (n = 5) och B (n = 1)) cirros sågs liten effekt på farmakokinetiken för oralt administrerat olanzapin (2,5 – 7,5 mg engångsdos). Patienter med mild till måttlig leverdysfunktion hade något ökad systemisk clearance och snabbare eliminerings halveringstid jämfört med försökspersoner utan leverdysfunktion (n = 3). Det fanns fler rökare bland patienter med cirros (4/6; 67%) än hos patienter utan nedsatt leverfunktion (0/3; 0%).

#### Rökare

Halveringstiden är längre hos icke-rökare i jämförelse med rökare (män och kvinnor) (38,6 respektive 30,4) och clearance är reducerat (18,6 respektive 27,5 l/timme).

Plasmaclearance av olanzapin är lägre hos äldre jämfört med yngre personer, hos kvinnor jämfört med män och hos icke-rökare jämfört med rökare. Variabiliteten i de farmakokinetiska egenskaperna för olanzapin är dock större mellan individer än den inverkan som ålder, kön eller rökning har på clearance och halveringstid.

Inga skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan kaukasiska, japanska eller kinesiska försökspersoner har konstaterats.

#### Pediatrisk population

Ungdomar (i åldern 13 till 17 år): Olanzapins farmakokinetik är likartad hos ungdomar och vuxna. I kliniska studier utsattes ungdomar för i genomsnitt 27 % mer olanzapin. Demografiska skillnader mellan ungdomar och vuxna inkluderar en lägre genomsnittlig kroppsvikt, och färre ungdomar var rökare. Sådana faktorer bidrar möjligen till den högre genomsnittliga exponering som observerats hos ungdomar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Akut toxicitet (engångsdos)

Tecken på oral toxicitet hos råtta var karaktäristiska för potenta neuroleptiska substanser: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniska kramper, salivavsöndring och minskad viktökning. Den letala dosen (median) var cirka 210 mg/kg (mus) och 175 mg/kg (råtta). Hund tolererade en oral engångsdos upp till 100 mg/kg utan dödsfall. Kliniska tecken inkluderade sederig, ataxi, tremor, ökad hjärtfrekvens, ansträngd andning, mios och anorexi. Hos apa resulterade engångsdoser upp till 100 mg/kg i total utmattning och vid högre doser sänkt medvetandegrad.

#### Toxicitet vid upprepade dosering

I studier som varade i upp till 3 månader på mus och upp till 1 år på råtta och hund var de huvudsakliga effekterna CNS-depression, antikolinerga effekter och perifera hematologiska störningar. Tolerans utvecklades mot CNS-depression. Tillväxtparametrarna var lägre vid höga doser. Reversibla effekter av förhöjda prolaktinvärden hos råtta inkluderade minskad ovarie- och livmodervikt och morfologiska förändringar i vaginalt epitel och bröstkörtel.

#### Hematologisk toxicitet

Hos samtliga djurarter har effekter på hematologiska parametrar konstaterats, inklusive dosrelaterad reduktion av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifik reduktion av cirkulerande leukocyter

hos råtta, dock utan tecken på benmärgscytotoxicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi uppstod hos några hundar som behandlats med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapinexponering (AUC) är 12-15 gånger större än hos människa efter en 12 mg dos). Hos hundar med cytopeni sågs inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

#### Reproduktionstoxicitet

Olanzapin hade inga teratogena effekter. Sederig påverkade parningsförmågan hos hanrättor. Östrogencykeln påverkades vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala humandosen) och reproduktionsparametrarna påverkades hos rättor som erhållit 3 mg/kg (9 gånger den maximala humandosen). Hos avkomman till rättor som erhållit olanzapin observerades försenad fosterutveckling och övergående reduktion av fostrets aktivitetsnivåer.

#### Mutagenicitet

Olanzapin visade inga mutagena eller klastogena effekter i något av standardtesten, som omfattade mutagenicitetstest på bakterier och *in vitro* och *in vivo* däggdjurstest.

#### Karcinogenicitet

Baserat på resultat från orala studier på mus och råtta drogs slutsatsen att olanzapin inte har någon karcinogen effekt.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Hydroxipropylcellulosa

Magnesiumstearat

#### **Dragering:**

För 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg:

Hypromellos (E464)

Makrogol

Titandioxid (E171)

Polysorbat 80 (E433)

För 15 mg:

Hypromellos (E464)

Makrogol

Titandioxid (E171)

Polysorbat 80 (E433)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

För 20 mg:

Hypromellos (E464)

Makrogol

Titandioxid (E171)

Polysorbat 80 (E433)

Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

**Förvaras vid högst 30°C.**

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

2.5 mg, 5 mg, 10 mg och 15 mg: Alu/Alu blister med 15, 28, 30, 35, 56 eller 70 tabletter.

7.5 mg och 20 mg: Alu/Alu blister med 28, 30, 35, 56 eller 70 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B. V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederländerna

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

27721

27722

27723

27724

27725

27726

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2010-09-10/2015-04-28

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2021-05-20