

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olanzapin Actavis 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Olanzapin Actavis 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Olanzapin Actavis 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Olanzapin Actavis 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Olanzapin Actavis 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Olanzapin Actavis 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2,5 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg olantsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 58,3 mg laktoosia ja 0,064 mg soijalesitiiniä.

5 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 116,6 mg laktoosia ja 0,128 mg soijalesitiiniä.

7,5 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg olantsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 174,9 mg laktoosia ja 0,192 mg soijalesitiiniä.

10 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 233,2 mg laktoosia ja 0,256 mg soijalesitiiniä.

15 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 228,2 mg laktoosia ja 0,256 mg soijalesitiiniä.

20 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 304,3 mg laktoosia ja 0,342 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

2,5 mg

Pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 6 mm. Merkintä ”O” toisella puolella.

5 mg

Pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm. Merkintä "O1" toisella puolella.

7,5 mg

Pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 9 mm. Merkintä "O2" toisella puolella.

10 mg

Pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 10 mm. Merkintä "O3" toisella puolella.

15 mg

Soikea, kaksoiskupera, vaaleansininen kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 7,35 x 13,35 mm. Merkintä "O" toisella puolella.

20 mg

Soikea, kaksoiskupera, vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 7,5 x 14,5 mm. Merkintä "O" toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon.

Jatkuvalla olantsapiinihoidolla voidaan ylläpitää kliinistä tehoa potilailla, joilla hoito on primaaristi tehonnut.

Kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon

Olantsapiinia käytetään estämään kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumista potilailla, joiden maniavaiheen hoidossa on saatu vaste olantsapiinilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Skitsofrenia

Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia kerran päivässä.

Maniavaiheiden hoito

Monoterapiassa aloitusannos on 15 mg olantsapiinia kerran päivässä. Yhdistelmähoidossa aloitusannos on 10 mg olantsapiinia kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön estohoito

Suosittelu aloitusannos on 10 mg olantsapiinia kerran päivässä. Olantsapiinia maniavaiheiden hoitoon saaneilla potilailla estohoitoa jatketaan samalla annoksella. Jos potilaalla ilmenee uusi maaninen, sekamuotoinen tai depressiivinen vaihe, olantsapiinihoitoa tulee jatkaa (hoitoannos optimoidaan tarpeen mukaan) lisäämällä mielialaoirelääkitys kliinisen tarpeen mukaan.

Skitsofrenian, maniavaiheiden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen eston hoidossa päivittäinen annos voidaan säätää kliinisen hoitovasteen mukaan annosvälille 5 - 20 mg vuorokaudessa. Suositellun aloitusannoksen nostamista suositellaan vain kliinisen tilan uudelleen arvioinnin jälkeen eikä annosta tulisi nostaa alle 24 tunnin aikavälein.

Tabletit voidaan ottaa ruokailusta riippumatta, sillä ruoka ei vaikuta olantsapiinin imeytymiseen.

Kun olantsapiinihoito lopetetaan, on syytä harkita asteittaista hoidosta vieroittamista.

Erityisryhmät

Läkkäät

Pienempää aloitusannosta (5 mg/vrk) ei suositella rutiininomaisesti, mutta sitä voidaan harkita yli 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla, mikäli kliininen tila sitä edellyttää (ks. kohta 4.4).

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

Tällä potilasryhmällä on harkittava pienempää aloitusannosta (5 mg). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla (maksakirroosi, Child-Pugh A- tai B-luokka) alkuannoksen on oltava 5 mg, jota voidaan nostaa vain varovaisuutta noudattaen.

Tupakointi

Annosta ei yleensä ole tarpeen alentaa tupakoimattomilla potilailla. Tupakointi saattaa indusoida olantsapiinin metaboliaa. Kliininen seuranta on suositeltavaa ja olantsapiiniannoksen nostoa voidaan tarvittaessa harkita (ks. kohta 4.5).

Mikäli potilaalla on useita metaboliaa mahdollisesti hidastavia tekijöitä (esim. naissukupuoli, korkea ikä, tupakoimattomuus), voidaan harkita pienempää alkuannosta. Näiden potilaiden kohdalla myös mahdollinen annoslisäys on tehtävä harkiten.

(Ks. kohdat 4.5 ja 5.2)

Pediatriiset potilaat

Olantsapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot hoidon turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat. Lyhytaikaisissa tutkimuksissa on ilmoitettu painon nousua, rasva- sekä prolaktiiniarvojen muutoksia enemmän nuorilla kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinälle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tunnettu ahdaskulmaglaukooman riski.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psykoosilääkitystä saavan potilaan kliinisen tilan kohentuminen voi kestää useita päiviä tai viikkoja. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti tänä aikana.

Dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai käytöshäiriöt

Olantsapiinia ei suositella dementiaan liittyvän psykoosin tai käytöshäiriöiden hoitoon suurentuneen kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden riskin vuoksi. Kuudesta kahteentoista viikkoa kestäneissä plasebo-kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa

vanhuksilla (potilaiden iän keskiarvo 78 vuotta), joilla oli dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai häiriintynyttä käyttäytymistä, kuolleisuus oli kaksinkertainen olantsapiinia saaneilla potilailla plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna (3,5 % vs. 1,5 %). Suurempi kuolleisuus ei liittynyt olantsapiiniannokseen (vuorokausiannoksen keskiarvo 4,4 mg) tai hoidon keston. Riskitekijöitä, jotka voivat altistaa suuremmalle kuolleisuudelle olantsapiinihoidon aikana ovat yli 65 vuoden ikä, nielemisvaikeus, sedaatio, aliravitsemus ja dehydraatio, keuhkojen tila (esim. pneumonia, johon voi liittyä aspiraatio) tai bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö. Kuitenkin olantsapiinilla hoidetuilla kuolleisuus oli korkeampi kuin plasebolla hoidetuilla potilailla riippumatta näistä riskitekijöistä. Samoissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin aivoverenkierron hättävää vaikutuksia (esim. aivoinfarkti, TIA), kuolemantapaukset mukaan lukien. Olantsapiinia saaneilla potilailla todettiin aivoverenkierron hättävää vaikutuksia kolminkertainen määrä verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin (1,3 % vs. 0,4 % vastaavasti). Kaikilla aivoverenkiertohäiriöitä saaneilla, sekä olantsapiinilla että plasebolla hoidetuilla potilailla, oli ennestään altistavia riskitekijöitä. Olantsapiinihoitoon liittyvien aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöiksi todettiin yli 75 vuoden ikä ja vaskulaarinen tai sekamuotoinen dementia. Olantsapiinin tehoa ei osoitettu näissä tutkimuksissa.

Parkinsonin tauti

Olantsapiinia ei suositella käytettäväksi dopamiiniagonistien käyttöön liittyvän psykoosin hoitoon Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Parkinsonin taudin oireiden pahenemista ja hallusinaatioita ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti ja useammin kuin lumeryhmässä (ks. kohta 4.8), eikä olantsapiini ollut psykoottisten oireiden hoidossa lumelääkettä tehokkaampi. Näiden tutkimusten sisäänottovaiheessa potilaiden taudin tuli olla hallinnassa Parkinson-lääkkeen (dopamiiniagonistin) pienimmällä tehokkaalla annoksella, eikä Parkinson-lääkettä tai sen annostusta saanut muuttua tutkimusten aikana. Olantsapiinin aloitusannos oli 2,5 mg/vrk, ja se suurennettiin enintään tasolle 15 mg/vrk tutkijan harkinnan mukaan.

Maligni neuroleptioireyhtymä

Maligni neuroleptioireyhtymä on psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvä, mahdollisesti hengenvaarallinen tila. Joitakin harvoja tapauksia on ilmoitettu myös olantsapiinihoidon yhteydessä. Malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä merkkejä ovat korkea kuume, lihasjäykkyys, psyykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epävakaus (pulssin tai verenpaineen heilahtelu, takykardia, voimakas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita merkkejä voivat olla esim. kreatiinifosfokinaasi-arvojen suureneminen, myoglobiuria (rabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Potilaan kaikki psykoosilääkevalmisteet (myös olantsapiini) on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia merkkejä ja oireita tai hänelle nousee selittämätön korkea kuume ilman muita malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita.

Hyperglykemia ja diabetes

Melko harvoin on raportoitu hyperglykemiaa ja/tai diabeteksen ilmenemistä tai diabeteksen hoitotasapainon huononemista, johon on harvoin liittynyt ketoasidoosi tai kooma sekä muutama kuolemantapaus (ks. kohta 4.8). Näitä on joissakin tapauksissa edeltänyt painon nousua, joka saattaa olla altistava tekijä. Asianmukainen kliininen seuranta on aiheellista käytössä olevien psykoosilääkkeiden ohjeiden mukaan, ts. plasman glukoosiarvon mittaus olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain. Millä tahansa psykoosilääkevalmisteella hoidettuja potilaita, mukaan lukien olantsapiini, potilasta tulee seurata hyperglykemian löydösten ja oireiden varalta (kuten polydipsia, polyuria, lisääntynyt syöminen ja heikotus). Diabeetikoita tai riskitekijöiden vuoksi diabetesvaarassa olevia potilaita tulee seurata säännöllisesti sokeritasapainon heikkenemisen varalta. Potilaan painoa tulee seurata säännöllisesti, ts. olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, yhden, kahden ja kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen neljännesvuosittain.

Lipidiarvojen muutokset

Olantsapiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lipidiarvojen epäsuotuisia muutoksia (ks. kohta 4.8). Lipidiarvojen muutokset tulee hoitaa kliinisesti asianmukaisella tavalla erityisesti potilailla, joilla on poikkeavat rasva-arvot tai joilla on vaaratekijöitä rasva-aineenvaihdunnan häiriön kehittymiselle. Millä tahansa psykoosilääkevalmisteella hoidetuilla potilailla, mukaan lukien olantsapiini, tulee seurata veren rasva-arvoja käytössä olevien psykoosilääkevalmisteiden ohjeiden mukaan, ts. olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen joka viides vuosi.

Antikolinerginen vaikutus

Vaikka *in vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla havaittiin olevan antikolinergisia vaikutuksia, kliinisissä tutkimuksissa niiden ilmaantuminen on ollut vähäistä. Koska kliinisiä kokemuksia olantsapiinin käytöstä potilailla, joilla on jokin samanaikainen sairaus, on niukalti, varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on prostatahypertrofia, paralyyttinen ileus tai muu tila, jossa antikolinerginen vaikutus on epäedullinen.

Maksan toiminta

Ohimenevä, oireeton maksan aminotransferaasiarvojen (ASAT, ALAT) nousu on ollut tavallista etenkin hoidon alkuvaiheessa. Varovaisuutta on noudatettava ja arvojen seurannasta on huolehdittava potilailla, joilla on kohonneet ASAT- ja/tai ALAT-arvot tai joilla on oireita ja merkkejä maksan vajaatoiminnasta tai joilla on aikaisemmin todettu maksan toimintaa heikentävä tila tai sairaus tai jos potilas käyttää samanaikaisesti mahdollisesti maksatoksisia lääkevalmisteita. Jos potilaalla todetaan hepatiitti (myös maksasoluihin liittyvä, sappitiehyisiin liittyvä tai sekamuotoinen maksan toiminnan häiriö), olantsapiinilääkitys tulisi lopettaa.

Neutropenia

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jostain syystä matalat leukosyytti- ja/tai neutrofiiliarvot, tunnetusti neutropeniaa aiheuttava lääkitys, anamneesissa lääkkeiden aiheuttama luuytimen vajaatoiminta/luuydinvaurio, samanaikainen sairauden, sädehoidon tai kemoterapian aiheuttama luuytimen vajaatoiminta, hypereosinofiilinen tila tai myeloproliferatiivinen sairaus. Kun olantsapiinia ja valproaattia käytetään samanaikaisesti, neutropeniaa on raportoitu yleisenä haittavaikutuksena (ks. kohta 4.8).

Hoidon lopettaminen

Olantsapiinihoidon äkillisen lopettamisen on harvoin ($\geq 0,01$ % ja $< 0,1$ %) ilmoitettu aiheuttaneen akuutteja oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, ahdistusta, pahoinvointia ja oksentelua.

QT-aika

Kliinisissä tutkimuksissa kliinisesti merkitsevä QTc-ajan piteneminen (QTc-aika Friderician menetelmällä $[QTcF] \geq 500$ millisekuntia [msek] milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen potilailla, joiden QTcF-lähtöarvo oli < 500 msek) oli olantsapiinia saaneilla potilailla melko harvinaista (0,1-1 %), eivätkä erot sydämeen kohdistuvissa haittatapahtumissa olleet merkitseviä lumehoittoon verrattuna. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, jos potilas käyttää olantsapiinia samanaikaisesti QTc-aikaa tunnetusti pidentävien lääkevalmisteiden kanssa. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita ja potilaita, joilla on synnynnäinen pitkä QT-ajan oireyhtymä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämen hypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia.

Tromboembolia

Ajallista yhteyttä olantsapiinihoidon ja tromboembolisten laskimotapahtumien välillä on ilmoitettu melko harvoin ($\geq 0,1$ % ja < 1 %). Syy-yhteyttä tromboembolisten laskimotapahtumien ja olantsapiinihoidon välillä ei ole vahvistettu. Skitsofreniaa sairastavilla

potilailla on kuitenkin usein hankinnaisia tromboembolisten laskimotapahtumien riskitekijöitä, joten kaikki mahdolliset tromboembolisten laskimotapahtumien riskitekijät (esim. immobilisaatio) on otettava huomioon ja niiden ennaltaehkäisystä on huolehdittava.

Keskushermoston yleinen toiminta

Olantsapiinin vaikutukset kohdistuvat ensisijaisesti keskushermostoon, joten varovaisuutta on noudatettava, kun sitä käytetään yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden ja alkoholin kanssa. Olantsapiini on osoittautunut dopamiiniantagonistiksi *in vitro*, joten se saattaa toimia suoraan tai epäsuorasti vaikuttavien dopamiiniagonistien vastavaikuttajana.

Epileptiformiset kohtaukset

Olantsapiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden anamneesissa on epileptiformisia kohtauksia tai joiden tilaan liittyy tekijöitä, jotka voivat alentaa kohtauskynnystä. Olantsapiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu melko harvoin epileptiformisia kohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla on ollut anamneesissa epileptiformisia kohtauksia tai niitä aiheuttavia riskitekijöitä.

Tardiivi dyskinesia

Vertailevissa, jopa vuoden kestäneissä tutkimuksissa olantsapiinia saavilla potilailla ilmeni tilastollisesti merkittävästi vähemmän hoidon aikaista dyskinesiaa kuin vertailuvalmisteilla hoidetuilla potilailla. Tardiivin dyskinesian riski kasvaa pitkäaikaisessa neuroleptihoidossa. Jos potilaalla ilmenee tardiiviin dyskinesiaan sopivia oireita tai löydöksiä, on syytä harkita olantsapiinin annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista. Nämä oireet voivat pahentua tilapäisesti tai jopa ilmaantua hoidon lopettamisen jälkeen.

Posturaalinen hypotensio

Kliinisissä olantsapiinitutkimuksissa posturaalista hypotensiota ilmaantui harvoin vanhuksilla. Yli 65-vuotiaille suositellaan säännöllistä verenpainemittausta.

Sydänäkkikuolema

Olantsapiinia saaneilla potilailla on kauppaantulon jälkeen ilmoitettu äkillisiä sydänkuolematapauksia. Retrospektiivisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa, oletetun äkillisen sydänkuoleman vaara oli noin kaksinkertainen olantsapiinia käyttäneillä potilailla kuin niillä, jotka eivät käyttäneet psykoosilääkkeitä. Olantsapiiniin liittyvä riski oli samaa luokkaa kuin atyyppisillä psykoosilääkkeillä yhdistetyssä analyysissä.

Pediatriset potilaat

Olantsapiinia ei ole tarkoitettu lasten ja nuorten lääkkeeksi. 13–17-vuotiailla nuorilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin monenlaisia haittavaikutuksia, kuten painonnousua, metabolisten parametrien muutoksia ja prolaktiinipitoisuuksien suurenemista (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, synnynnäinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Soijalesitiini (E322)

Ks. kohta 4.3.

Huom! Tablettipurkki sisältää kuivausaineen. Ei saa niellä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

Koska olantsapiini metaboloituu CYP1A2-reittiä, tätä isoentsyymiä erityisesti indusoivat tai inhiboivat lääkeaineet voivat vaikuttaa olantsapiinin farmakokinetiikkaan.

CYP1A2-induktio

Tupakointi tai karbamatsepiinilääkitys voivat indusoida olantsapiinin metaboliaa, mikä voi aiheuttaa olantsapiinipitoisuuksien laskua. Olantsapiinin puhdistumassa on havaittu ainoastaan vähäistä tai kohtalaista nousua. Kliiniset seuraamukset ovat todennäköisesti vähäiset, mutta kliininen seuranta on suositeltavaa ja tarvittaessa voidaan harkita olantsapiiniannoksen nostamista (ks. kohta 4.2).

CYP1A2-inhibitio

Fluvoksamiinin, spesifisen CYP1A2-inhibiittorin on osoitettu merkitsevästi estävän olantsapiinin metaboliaa. Fluvoksamiinin samanaikainen käyttö johti olantsapiinin maksimipitoisuuden keskimääräiseen nousuun (C_{max}) 54 % ei-tupakoivilla naisilla ja 77 % tupakoivilla miehillä. Käyrän alle jäävän pinta-alan keskimääräinen lisäys oli 52 % ja 108 % vastaavasti näissä potilasryhmissä. Pienempää olantsapiinin aloitusannosta on syytä harkita potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia tai jotain muuta CYP1A2-inhibiittoria kuten siprofloksasiinia. Olantsapiinin annoksen pienentämistä on syytä harkita, jos potilaalle aloitetaan lääkitys CYP1A2-inhibiittorilla.

Pienentynyt biologinen hyötyosuus

Lääkehiili vähentää olantsapiinin peroraalista hyötyosuutta 50 - 60 %. Lääkehiili tulisi ottaa ainakin 2 tuntia ennen tai jälkeen olantsapiiniannoksen.

Fluoksetiinin (CYP2D6-inhibiittori), antasidin (alumiini, magnesium) tai simetidiinin kerta-annokset eivät muuta merkittävästi olantsapiinin farmakokinetiikkaa.

Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta.

Olantsapiini ei inhiboi keskeisiä CYP450-isoentsyymejä *in vitro* (ts. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Näin ollen ei ole odotettavissa erityisiä interaktioita, kuten on vahvistettu *in vivo* tutkimuksissa, joissa ei todettu seuraavien lääkkeiden metabolian inhibitiota annettaessa niitä samanaikaisesti olantsapiinin kanssa: trisykliset antidepressantit (pääasiassa CYP2D6-reitti), varfariini (CYP2C9), teofylliini (CYP1A2) tai diatsepaami (CYP3A4 ja 2C19).

Olantsapiinilla ei ollut interaktioita litiumin tai biperideenin kanssa.

Valproaatin plasmapitoisuusseurantaan perustuen valproaatin annosta ei ole tarvetta muuttaa aloitettaessa samanaikainen olantsapiinilääkitys.

Yleinen keskushermostovaikutus

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää alkoholia tai lääkkeitä, jotka voivat lamata keskushermoston toimintaa.

Olantsapiinin ja Parkinson-lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella, jos potilaalla on Parkinsonin tauti ja dementia (ks. kohta 4.4).

QTc-aika

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti QTc-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkkeitä ja olantsapiinia (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittävän laajoja ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla. Potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriinsä, jos hän tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta olantsapiinihoidon aikana. Joka tapauksessa riittävän potilaskokemuksen puuttuessa olantsapiinia voidaan käyttää raskaana olevien potilaiden hoitoon vain, jos odotettavissa oleva hyöty suhteessa mahdolliseen sikiölle aiheutuvaan vaaraan oikeuttaa niin tekemään.

Psykoosilääkkeille (myös Olanzapin Actavikselle) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

Imettävillä, terveillä naisilla tehdyssä tutkimuksessa olantsapiini erittyi äidinmaitoon. Imeväisillä keskimääräisen altistuksen (mg/kg) arvioitiin olevan 1,8 % äidin olantsapiiniannoksesta (mg/kg) vakaassa tilassa. Potilaita tulee kehottaa olemaan imettämättä lasta, jos he käyttävät olantsapiinia.

Hedelmällisyys

Vaikutusta hedelmällisyyteen ei tunneta (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koska olantsapiini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta, potilaita on varoitettava koneiden ja moottoriajoneuvojen käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuiset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä ($\geq 1\%$:lla potilaista) olantsapiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, painonnousu, eosinofilia, prolaktiini-, kolesteroli-, verensokeri- ja triglyseridiarvojen suureneminen (ks. kohta 4.4), glykosuria, ruokahalun voimistuminen, huimaus, akatisia, parkinsonismi, leukopenia, neutropenia (ks. kohta 4.4), dyskinesia, ortostaattinen hypotonia, antikolinergiset vaikutukset, maksan aminotransferaasiarvojen ohimenevä ja oireeton nousu (ks. kohta 4.4), ihottuma, voimattomuus, väsymys, pyrexia, nivelkipu, alkalisen fofataasin pitoisuuden suureneminen, korkea gammaglutamyylitransferaasipitoisuus, korkea virtsahappopitoisuus, korkea kreatiini-kinaasipitoisuus ja turvotus.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellaan spontaanisti ilmoitetut ja kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset ja laboratoriokokeiden poikkeavuudet. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

| | | | |
|---|---|--|---|
| Veri ja imukudos | | | |
| | Eosinofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰ | | Trombosytopenia ¹¹ |
| Immuunijärjestelmä | | | |
| | | Yliherkkyys ¹¹ | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | |
| Painonnousu ¹ | Kolesteroliarvojen suureneminen ^{2,3} Verensokeriarvojen suureneminen ⁴ Triglyseridiarvojen suureneminen ^{2,3} Glykosuria Ruokahalun voimistuminen | Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joskus liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4) ¹¹ | Hypotermia ¹² |
| Hermosto | | | |
| Uneliaisuus | Huimaus Akatisia ⁶ Parkinsonismi ⁶ Dyskinesia ⁶ | Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä) ¹¹ Dystonia (mm. silmien kiertoliike) ¹¹ Tardiivi dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysartria Änkytys ¹¹ Levottomat jalat – oireyhtymä ¹¹ | Maligni neurolepti- oireyhtymä (ks. kohta 4.4) ¹² Hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet ^{7,12} |
| Sydän | | | |
| | | Bradykardia QT _c -ajan piteneminen (ks. kohta 4.4) | Kammiotakykardia/ kammiovärinä, äkkikuolema (ks. kohta 4.4) ¹¹ |
| Verisuonisto | | | |
| Ortostaattinen hypotensio ¹⁰ | | Tromboembolia (mm. keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi) (ks. kohta 4.4) | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | |
| | | Nenäverenvuoto ⁹ | |
| Ruoansulatuselimistö | | | |
| | Lievät ja ohimenevät antikolinergiset vaikutukset, mm. ummetus ja suun kuivuminen | Vatsan distensio ⁹ Syljen liikaeritys ¹¹ | Haimatulehdus ¹¹ |
| Maksa ja sappi | | | |
| | Maksan | | Maksatulehdus |

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| | aminotransferaasiarvojen (ALAT, ASAT) ohimenevä ja oireeton nousu etenkin hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4) | | (mm. hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio) ¹¹ | |
| Iho ja ihonalainen kudος | | | | |
| | Ihottuma | Valoherkkyyksireaktiot Hiustenlähtö | | Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (esiintymistiheys on tuntematon) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | | |
| | Nivelkipu ⁹ | | Rabdomyolyyysi ¹¹ | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | | |
| | | Virtsankarkailu Virtsaumpi Virtsaamisen aloitusvaikeudet ¹¹ | | |
| Raskauteen, synnytykseen, ja perinataalikauteen liittyvät haitat | | | | |
| | | | | Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6) |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | | |
| | Erektiohäiriö miehillä Libidon heikkeneminen miehillä ja naisilla | Kuukautisten puuttuminen Rintojen kasvu Galaktorrea naisilla Gynekomastia/rintojen kasvu miehillä | Priapismi ¹² | |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat | | | | |
| | Voimattomuus Väsymys Turvotus Pyrexia ¹⁰ | | | |
| Tutkimukset | | | | |
| Plasman prolaktiiniarvojen suureneminen ⁸ | Alkalisen fosfataasin pitoisuuksien suureneminen ¹⁰ Korkea kreatiinifosfokinaasipitoisuus ¹¹ Korkea gammaglutamyylitransferaasipitoisuus ¹⁰ Korkea virtsahappopitoisuus ¹⁰ | Kokonaisbilirubiiniarvojen suureneminen | | |

¹ Kliinisesti merkitsevää painonnousua havaittiin kaikissa lähtötason painoindeksiluokissa. Lyhytaikaisessa hoidossa (mediaani 47 pv.) painon nousu $\geq 7\%$ lähtötilanteesta oli hyvin yleistä (22,2 %), painon nousu $\geq 15\%$ lähtötilanteesta oli yleistä (4,2 %) ja painon nousu $\geq 25\%$ oli melko harvinaista (0,8 %). Pitkäaikaisessa käytössä (vähintään 48 viikkoa) painon nousu $\geq 7\%$ (64,4 %:lla), $\geq 15\%$ (31,7 %:lla) ja $\geq 25\%$ (12,3 %:lla) lähtöpainosta oli hyvin yleistä.

- ² Paastossa mitattujen rasva-arvojen (kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli ja triglyseridit) nousu oli suurempaa potilailla, joilla lähtötilanteessa ei ollut merkkejä rasva-aineenvaihdunnan häiriöistä.
- ³ Lähtötilanteessa mitatut normaalit paastoarvot (< 5,17 mmol/l) nousivat korkealle tasolle ($\geq 6,2$ mmol/l). Lähtötilanteen lievästi koholla olevan kolesterolin paastoarvon ($\geq 5,17$ - < 6,2 mmol/l) muutos korkealle tasolle ($\geq 6,2$ mmol/l) oli hyvin yleistä.
- ⁴ Lähtötilanteen normaalit paastoarvot (< 5,56 mmol/l) suurenivat korkeiksi (≥ 7 mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden glukoosin paastoarvojen ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) suureneminen korkeiksi (≥ 7 mmol/l) oli hyvin yleistä.
- ⁵ Lähtötilanteessa mitatut normaalit paastoarvot (< 1,69 mmol/l) nousivat korkeiksi ($\geq 2,26$ mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden triglyseridien paastoarvojen ($\geq 1,69$ mmol/l - < 2,26 mmol/l) suureneminen korkeiksi ($\geq 2,26$ mmol/l) oli hyvin yleistä.
- ⁶ Kliinisissä tutkimuksissa parkinsonismin ja dystonian esiintyvyys oli numeerisesti korkeampi olantsapiinipotilailla, mutta tilastollisesti esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa olantsapiinia tai plaseboa saaneilla potilailla. Verrattaessa olantsapiinia haloperidoliin (titratut annokset), olantsapiinia saavilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän parkinsonismia, akatisiaa ja dystoniaa. Koska yksityiskohtaiset tiedot potilaiden aikaisemmista akuuteista ja tardiiveista ekstrapyramidaalioireista puuttuvat, ei toistaiseksi voida päätellä, aiheuttaako olantsapiini vähemmän tardiivia dyskinesiaa ja/tai muita tardiiveja ekstrapyramidaalioireita.
- ⁷ Olantsapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen on ilmoitettu akuutteja oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, ahdistusta, pahoinvointia ja oksentelua.
- ⁸ Pisimmillään 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa plasman prolaktiinipitoisuudet ylittivät normaalin ylärajan yli 30 %:lla olantsapiinilla hoidetuista potilaista, joilla prolaktiinipitoisuus oli normaali tutkimuksen alkaessa. Valtaosalla potilaista prolaktiinin suurenema oli yleensä lievää ja suurentunut arvo oli vähemmän kuin kaksi kertaa normaalin yläraja.
- ⁹ Olantsapiinin kootun tietokannan kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittatapahtuma.
- ¹⁰ Perustuu olantsapiinin kootun tietokannan kliinisissä tutkimuksissa mitattuihin arvoihin.
- ¹¹ Markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista raporteista havaittu haittatapahtuma. Esiintymistiheys on määritetty olantsapiinin kootusta tietokannasta.
- ¹² Markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista raporteista havaittu haittatapahtuma. Arvioitu esiintymistiheys perustuu olantsapiinin koottuun tietokantaan ja 95 %:n luottamusvälin ylärajaan.

Pitkäaikainen käyttö (vähintään 48 viikkoa)

Ajan myötä lisääntyi niiden potilaiden lukumäärä, joilla ilmeni kliinisesti merkitseviä painon, glukoosin, kokonais/LDL/HDL kolesterolin tai triglyseridien muutoksia. Aikuisilla, jotka jatkoivat hoitoa 9-12 kuukautta, veren keskimääräisen glukoosin nousuvauhti hidastui noin 6 kuukauden jälkeen.

Lisätietoja erityisryhmistä

Dementiaa sairastavilla iäkkäillä potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olantsapiinihoidon yhteydessä todettiin enemmän kuolemia ja aivoverenkiertoon kohdistuvia

haittavaikutuksia kuin lumehoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4). Tässä potilasryhmässä hyvin yleisiä olantsapiinilääkitykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat epänormaali kävely ja kaatumiset. Keuhkokuumetta, lämmön nousua, letargiaa, punoitusta, näköharhoja ja virtsainkontinenssia todettiin yleisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli lääkityksen (dopamiiniagonistin) indusoima Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi, ilmoitettiin parkinsonismin oireiden pahenemista ja hallusinaatioita hyvin yleisesti ja useammin kuin lumehoitoa käytettäessä.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa neutropeniaa todettiin 4,1 %:lla potilaista, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe ja jotka saivat valproaattia ja olantsapiinia yhdistelmähoitona. Plasman suurilla valproaattipitoisuuksilla saattoi olla osuutta asiaan. Kun olantsapiinia annettiin samanaikaisesti litiumin tai valproaatin kanssa, vapinaa, suun kuivumista, ruokahalun voimistumista ja painonnousua ilmoitettiin aiempaa enemmän ($\geq 10\%$). Myös puhelihäiriötä ilmoitettiin yleisesti. Kun olantsapiinia käytettiin samanaikaisesti litiumin tai natriumvalproaatin kanssa, 17,4 %:lla akuuttihoitoa (enintään 6 viikkoa) saaneista potilaista todettiin $\geq 7\%$ painonnousua lähtötilanteeseen verrattuna. Olantsapiinin pitkäaikaiskäyttö (enintään 12 kk) kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen estoon sai painon nousemaan $\geq 7\%$ lähtötilanteesta yhteensä 39,9 %:lla potilaista.

Pediatriset potilaat

Olantsapiinia ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten lääkkeeksi. Nuoria ja aikuisia suoraan vertailevia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty, mutta nuorilla tehtyjen tutkimusten tuloksia on verrattu aikuisilla tehtyjen tutkimusten tuloksiin.

Seuraavassa taulukossa annetaan yhteenveto haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin useammin nuorilla (13–17-vuotiailla) kuin aikuisilla potilailla, ja haittavaikutuksista, joita todettiin vain nuorilla potilailla tehdyissä lyhytaikaisissa tutkimuksissa. Kliinisesti merkitsevä painonnousu ($\geq 7\%$) näyttää olevan yleisempää nuorilla potilailla kuin vastaavaa annosta käyttäneillä aikuisilla (vastaava altistus). Painon nousun määrä ja niiden nuorten potilaiden osuus, joilla paino nousi kliinisesti merkitsevästi, oli suurempi pitkäaikaiskäytössä (vähintään 24 viikkoa) kuin lyhytaikaisessa altistuksessa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$).

| |
|--|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus <i>Hyvin yleiset:</i> Painonnousu ¹³ , triglyseridiarvojen suureneminen ¹⁴ , ruokahalun voimistuminen <i>Yleiset:</i> Kolesteroliarvojen suureneminen ¹⁵ |
| Hermosto <i>Hyvin yleiset:</i> Sedaatio (mm. hypersomnia, letargia, uneliaisuus) |
| Ruoansulatuselimistö <i>Yleiset:</i> Suun kuivuminen |
| Maksa ja sappi <i>Hyvin yleiset:</i> Maksan aminotransferaasiarvojen (ALAT/ASAT) suureneminen (ks. kohta 4.4). |
| Tutkimukset <i>Hyvin yleiset:</i> Kokonaisbilirubiiniarvojen pieneneminen, GGT-arvojen suureneminen, plasman prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ¹⁶ |

¹³ Lyhytaikaisessa hoidossa (mediaani 22 pv.) painon nousu $\geq 7\%$ lähtötilanteesta todettiin 40,6 %:lla potilaista (hyvin yleinen), painon nousu $\geq 15\%$ lähtötilanteesta 7,1 %:lla potilaista (yleinen) ja painon nousu $\geq 25\%$ lähtötilanteesta 2,5 %:lla potilaista (yleinen). Pitkäaikaisessa käytössä (vähintään 24 viikkoa) paino nousi 89,4 %:lla potilaista $\geq 7\%$ lähtöpainosta, 55,3 %:lla paino nousi $\geq 15\%$ lähtöpainosta ja 29,1 %:lla paino nousi $\geq 25\%$ lähtöpainosta.

- ¹⁴ Tämä koski lähtötilanteen normaalien paastoarvojen (< 1,016 mmol/l) suurenemista korkeiksi (≥ 1,467 mmol/l) ja lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden triglyseridien paastoarvojen (≥ 1,016 mmol/l - < 1,467 mmol/l) suurenemista korkeiksi (≥ 1,467 mmol/l).
- ¹⁵ Kokonaiskolesterolin paastoarvojen suureneminen lähtötilanteen normaaliarvoista (< 4,39 mmol/l) korkeiksi (≥ 5,17 mmol/l) oli yleistä. Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden kokonaiskolesterolin paastoarvojen (≥ 4,39 - < 5,17 mmol/l) suureneminen korkeiksi (≥ 5,17 mmol/l) oli hyvin yleistä.
- ¹⁶ Plasman prolaktiinipitoisuuksien suurenemista ilmoitettiin 47,4 %:lla nuorista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Erittäin yleisiä oireita yliannostapauksissa ovat (> 10 % ilmaantuvuus) takykardia, kiihtyneisyys/aggressiivisuus, dysartria, ekstrapyramidaalioireet ja tajunnan hämärtyminen vaihdellen sedaatiosta tajuttomuuteen.

Yliannoksen seurauksena muihin kliinisesti merkittäviin oireisiin kuuluvat delirium, kouristukset, tajuttomuus, mahdollinen maligni neuroleptioireyhtymä, hengityslama, aspiraatio, hyper- tai hypotensio, sydämen rytmihäiriöt (< 2 %:lla yliannostapauksissa) ja sydänpysähdys. Fataaleja tapauksia on raportoitu niinkin matalalla akuutilla yliannoksella kuin 450 mg, mutta myös hengissä selviytyminen noin 2 g:n oraalilla yliannoksella on raportoitu.

Hoito

Olantsapiinille ei ole spesifistä antidoottia. Oksentamiseen tähtäviä toimenpiteitä ei suositella. Yliannostustapauksissa voidaan toteuttaa standardihoitotoimenpiteitä (ts. mahahuuhtelu ja lääkehiilen anto). Lääkehiilen samanaikainen anto näytti vähentävän olantsapiinin peroraalista hyötyosuutta 50-60 %.

Oireenmukaisiin hoitotoimiin ja vitalitoimintojen seurantaan on ryhdyttävä potilaan kliinisen tilan mukaan. Hypotonia ja verenkiertokollapsi hoidetaan asianmukaisesti. On varmistettava hapetuksen ja ventilaation riittävydestä. Adrenaliinia, dopamiinia tai muita sympatomimeetteja, joilla on beeta-agonistivaikutus, ei pidä käyttää, koska beetastimulaatio saattaa pahentaa hypotoniaa. Kardiovaskulaaritoiminnan seuranta on tarpeen, jotta voidaan havaita mahdolliset rytmihäiriöt. Potilaan huolellinen seuranta on tarpeen niin kauan, kunnes hän on toipunut.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet; diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit, ATC-koodi N05A H03.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Olantsapiini on psykoosi-, mania- ja mielialantasajäläke, jolla on laaja, useisiin reseptoreihin kohdistuva vaikutus.

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia (K_i ; < 100 nM) serotoniinireseptoreihin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamiinireseptoreihin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinergisiin muskariinireseptoreihin M₁ - M₅; α_1 -adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H₁-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyissä koe-eläinten käyttäytymiskokeissa saadut tulokset viittaavat 5-HT dopamiini- ja muskariinireseptorien antagonismiin ja ovat sopuoinnussa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa. *In vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo* -eläinkoemalleissa sillä oli voimakkaampi vaikutus serotoniini 5-HT₂-reseptoreihin kuin dopamiini D₂-reseptoreihin. Elektrofysiologiset tutkimukset osoittivat, että olantsapiini vähentää selektiivisesti mesolimbisen järjestelmän A10 dopaminergisten neuronien aktiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatumin A9-hermoratoihin, jotka liittyvät motorisiin toimintoihin. Olantsapiini vähensi ehdollistunutta välttämiskäyttäytymistä annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet katalepsiaa. Edellinen vaikutus viittaa antipsykoottiseen vaikutukseen ja jälkimmäinen motoriikkaan liittyviin haittavaikutuksiin. Erona joihinkin muihin neurolepteihin olantsapiini lisää reaktioita "anksiolyttisessä" testissä.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyissä PET-tutkimuksissa (positroniemissiotomografia) todettiin, että olantsapiinin kerta-annos (10 mg) aiheutti suuremman 5-HT_{2A}-reseptorimiehityksen kuin D₂-reseptorimiehitys. Skitsofreniapotilailla tehdyssä SPECT-kuvantamistutkimuksessa ilmeni, että olantsapiinihoidolle vastanneilla potilailla oli pienempi striatumin D₂-reseptorien miehitys kuin joillekin muille neurolepteille tai risperidonihoidon vastanneilla potilailla. Tämä D₂-reseptorimiehitys oli samaa luokkaa kuin potilailla, jotka vastasivat klotsapiinihoidolle.

Kliininen teho ja turvallisuus

Molemmissa kahdesta plasebo-kontrollidusta tutkimuksesta ja kahdessa kolmesta vertailevasta tutkimuksesta, joihin otettiin yli 2900 sekä positiivisia että negatiivisia oireita ilmentävää skitsofreniapotilasta, olantsapiinihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi parempi vaikutus sekä negatiivisiin että positiivisiin oireisiin.

Skitsofreniaa sekä skitsoaffektivisia ja niihin liittyviä häiriöitä tutkittiin monikansallisessa vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 1481 potilasta, joilla oli eriasteisia depressiivisiä oireita (Montgomery-Åsbergin asteikolla lähtökeskiarvo oli 16,6). Prospektiivinen tarkastelu, jossa mitattiin mielialan muutosta (MADRS) lähtötasolta tutkimuksen päättymiseen osoitti, että olantsapiinilla (-6,0) oli tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,001$) parempi vaikutus mielialaan kuin haloperidolilla (-3,1).

Olantsapiini osoittautui teholtaan sekä plaseboa että valproaattiseminaatriumia (valproaattia) paremmaksi mitattaessa maanisten oireiden vähenemistä kolmen viikon aikana potilailla, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen vaihe tai sekamuotoinen sairauden jakso. Tutkimuksessa, jossa olantsapiinia verrattiin haloperidoliin, olantsapiini oli yhtä tehokas kuin haloperidoli mitattuna symptomaattisen remission (maanisten ja depressiivisten oireiden) saavuttaneiden potilaiden osuutta 6 ja 12 viikon hoidon jälkeen. Tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko pelkällä litiumilla tai pelkällä valproaatilla vähintään kaksi viikkoa, olantsapiinin (10 mg) lisäys hoito-ohjelmaan litiumin tai valproaatin kanssa vähensi maanisia oireita enemmän kuin valproaatti tai litium yksinään 6 viikon hoidon jälkeen.

Kahdentoista kuukauden uusiutumisen estotutkimuksessa maanisen jakson potilaat, joille saatiin remissio olantsapiinilla, satunnaistettiin sitten olantsapiinille tai plasebolle. Olantsapiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo ensisijaisen päätepisteen (kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutuminen) perusteella. Joko mania- tai depressiojaksojen uusiutumisen estossa olantsapiini oli myös tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo.

Toisessa 12 kuukauden uusiutumisen estotutkimuksessa maanisen jakson potilaat, joille saatiin remissio olantsapiinin ja litiumin kombinaatiolla, satunnaistettiin sitten olantsapiinille tai litiumille. Ensisijaisessa päätetapahtumassa olantsapiini ei ollut tilastollisesti tarkasteltuna litiumia huonompi kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen perusteella (olantsapiini 30,0 %, litium 38,3 %; $p=0,055$).

Kahdeksantoista kuukauden maanisen vaiheen tai sekamuotoisen vaiheen tutkimuksessa potilaat stabilointiin yhdistelmähoidolla olantsapiini ja mielialantasaaja (litium tai valproaatti). Pitkäaikaisyhdistelmähoidossa olantsapiini litiumin tai valproaatin kanssa ei ollut tilastollisesti merkitsevästi pelkkää litiumia tai valproaattia parempi viivästyttämään kaksisuuntaisen mielialahäiriön uudelleen puhkeamista määriteltynä oire- (diagnoosi-) kriteerien mukaan.

Pediatriset potilaat

Kontrolloidut tiedot tehosta nuorilla (13–17-vuotiailla) potilailla rajoittuvat lyhytaikaisiin tutkimuksiin skitsofreniaa (6 viikkoa) ja tyyppi I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvää maniaa (3 viikkoa) sairastavilla potilailla. Tutkimuksiin osallistui alle 200 nuorta. Tutkimuksessa käytettiin joustavaa annostelua. Olantsapiinin aloitusannos oli 2,5 mg/vrk ja enimmäisannos 20 mg/vrk. Olantsapiinihoidon aikana nuorten potilaiden paino nousi merkitsevästi enemmän kuin aikuisten. Kokonaiskolesterolin paastoarvojen, LDL-kolesteroliarvojen, triglyseridiarvojen ja prolaktiinipitoisuuksien muutokset olivat nuorilla suurempia kuin aikuisilla. Tehon säilymisestä tai pitkäaikaisturvallisuudesta ei ole kontrolloitua tutkimustietoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tiedot pitkäaikaisturvallisuudesta rajoittuvat pääasiassa avoimista, kontrolloimattomista tutkimuksista saatuihin tuloksiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Peroraalisen annon jälkeen olantsapiini imeytyy hyvin ja plasman huippupitoisuus saavutetaan 5-8 tunnin kuluessa annostelusta. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Absoluuttista biologista hyötyosuutta laskimonsisäiseen antoon suhteutettuna ei ole määritetty.

Jakautuminen

Olantsapiini sitoutui n. 93-prosenttisesti plasman proteiineihin, kun plasmapitoisuus oli n. 7–1 000 ng/ml. Olantsapiini sitoutuu pääasiassa albumiiniin ja α_1 happamaan glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Olantsapiini metaboloituu maksassa konjugoitumalla ja hapettumalla. Pääasiallinen verenkierrossa ilmenevä metaboliitti on olantsapiinin 10-N-glukuronidi, joka ei läpäise veri-aivoestettä. Sytokromit P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 vaikuttavat N-desmetyyli- ja 2-hydroksimetyylimetaboliitin muodostumiseen. Näillä molemmilla metaboliiteilla oli koe-eläintutkimuksissa merkitsevästi vähemmän *in vivo* farmakologista vaikutusta kuin olantsapiinilla. Pääasiallinen farmakologinen vaikutus sisältyy olantsapiiniin.

Eliminaatio

Peroraalisen annon jälkeen olantsapiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika vaihteli iän ja sukupuolen mukaan.

Terveillä iäkkäillä henkilöillä (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat) olantsapiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi kuin nuoremmilla (51,8 vs. 33,8 h) ja

puhdistuma pienempi (17,5 vs. 18,2 l/h). Kuitenkin yksilöidenväliset farmakokineettiset erot olivat samansuuruiset kuin nuoremmilla henkilöillä. 44:llä yli 65-vuotiaalla skitsofreniapotilaalla olantsapiinin annoksella 5-20 mg/vrk ei todettu tavanomaisesta poikkeavaa haittavaikutusprofiilia.

Naisilla eliminaation puoliintumisaika oli jonkin verran pitempi kuin miehillä (36,7 vs. 32,3 h) ja puhdistuma pienempi (18,9 vs. 27,3 l/h). Olantsapiini (5-20 mg) oli kuitenkin haittavaikutusprofiililtaan samanlainen naisilla (n=467) ja miehillä (n=869).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min) ei muuttanut oleellisesti olantsapiinin farmakokinetiikkaa. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli munuaisten vajaatoiminnassa 37,7 h ja munuaisten osalta terveillä potilailla 32,4 h. Puhdistuman arvot olivat vastaavasti 21,2 l/h ja 25,0 l/h. Noin 57 % radioaktiivisesti leimatusta olantsapiinista erittyy virtsaan, pääasiassa metaboliitteina.

Maksan vajaatoiminta

Pienessä maksan vajaatoiminnan merkitystä määrittäneessä tutkimuksessa kuudella henkilöllä, joilla oli kliinisesti merkittävä (Child–Pugh-luokitus A (n = 5) ja B (n = 1)) kirroosi, todettiin vähäinen vaikutus suun kautta otetun olantsapiinin (2,5–7,5 mg kerta-annos) farmakokinetiikkaan: Henkilöillä, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, oli hieman lisääntynyt systeeminen puhdistuma ja nopeampi eliminaation puoliintumisaika verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa (n = 3). Kirroosipotilaissa oli enemmän tupakoivia henkilöitä (4/6; 67 %) kuin potilaissa, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa (0/3; 0 %).

Tupakointi

Ei-tupakoivilla verrattuna tupakoitsijoihin (miehillä ja naisilla) keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pitempi (38,6 vs. 30,4 h) ja puhdistuma pienempi (18,6 vs. 27,7 l/h). Olantsapiinin plasmapuhdistuma on vanhuksilla pienempi kuin nuorilla henkilöillä, naisilla pienempi kuin miehillä ja tupakoimattomilla pienempi kuin tupakoitsijoilla. Iän, sukupuolen tai tupakoinnin vaikutus olantsapiinin puhdistumaan ja puoliintumisaikaan on kuitenkin pieni verrattuna yksilöiden väliseen variaatioon yleensä. Valkoihoisilla, japanilaisilla ja kiinalaisilla henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu farmakokineettisiä eroavuuksia rotujen välillä.

Pediatriset potilaat

Nuoret (13–17-vuotiaat): Olantsapiinin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla. Kliinisissä tutkimuksissa nuorten olantsapiinialtistus oli keskimäärin 27 % suurempi kuin aikuisten. Mitä tulee nuorten ja aikuisten välisiin demografisiin eroihin, nuorten keskimääräinen paino oli pienempi ja he tupakoivat harvemmin. Näillä tekijöillä on mahdollisesti osuutta nuorilla todettuun suurempaan keskimääräiseen olantsapiinialtistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti (kerta-annos-) toksisuus

Suun kautta annetun kerta-annoksen toksisuus jyrksijöillä oli samanlainen kuin tehokkailla neurolepteillä yleensä: ilmeni hypoaktiivisuutta, koomaa, vapinaa, kloonisia kouristuksia, syljeneritystä ja painonnousun hidastumista. Letaalin annoksen mediaani oli n. 210 mg/kg hiirillä ja 175 mg/kg rotilla. Koirat sietivät peroraalisia kerta-annoksia ilman mortaliteettia aina annokseen 100 mg/kg asti. Kliinisinä oireina ilmeni sedaatiota, ataksiaa, vapinaa, pulssin nopeutumista, raskasta hengitystä, mioosia ja ruokahaluttomuutta. Apinoilla peroraaliset kerta-annokset aina 100 mg/kg asti aiheuttivat uupumusta ja suuret annokset tajunnan tason laskua.

Toksisuus toistoannoksilla

Aina 3 kuukauteen asti kestäneissä hiirikokeissa ja aina 1 vuoteen asti kestäneissä rotta- ja koirakokeissa ilmeni pääasiassa keskushermoston lamaantumista, antikolinergisia vaikutuksia ja perifeerisen veren muutoksia. Keskushermoston lamaan kehittyi toleranssi. Suurilla annoksilla kasvua kuvaavien suureiden arvot pienenivät. Rotilla todettiin prolaktiinipitoisuuden nousuun liittyvinä palautuvina lääkevaikutuksina mm. munasarjojen ja kohdun painonlaskua sekä morfologisia muutoksia vaginan epiteelissä ja rintarauhasessa.

Hematologinen toksisuus

Kaikilla lajeilla havaittiin hematologisia muutoksia, mm. annosriippuvaista kiertävien leukosyyttien määrän laskua hiirillä ja epäspesifistä leukosyyttiärvon laskua rotilla; luuytimeen liittyviä sytotoksisia vaikutuksia ei sen sijaan todettu. Palautuvaa neutropeniaa, trombosytopeniaa tai anemiaa kehittyi muutamilla koirilla, jotka saivat 8 tai 10 mg olantsapiinia kilo kohti vuorokaudessa. Koirien kokonaisaltistus olantsapiinille (käyrän alle jäävä pinta-ala) oli 12–15-kertainen verrattuna 12 mg:n potilasannokseen. Vaikka koirilla oli sytopenia, luuytimen kantasoluihin ja jakautuviin soluihin kohdistuvia haittavaikutuksia ei todettu.

Lisääntymistoksisuus

Olantsapiinilla ei ole todettu teratogeenisia vaikutuksia. Sedaatio vaikutti urosrottien parittelusuoritukseen. Kun annos oli 1,1 mg/kg (3 kertaa maksimi humaaniannos) ilmeni vaikutuksia naarasrottien kiima-aikaan ja annoksilla 3 mg/kg (9 kertaa maksimi humaaniannos) ilmaantui muutoksia lisääntymistä mittaaviin muuttujiin. Olantsapiinia saaneiden rottien jälkeläisillä ilmeni sikiökasvun hidastumista ja ohimenevästi myös poikasten aktiivisuuden laskua.

Mutageenisuus

Laajassa standarditestien sarjassa (mm. bakteerimutaatiokokeessa ja nisäkkäiden *in vitro* ja *in vivo* -mutageenisuuskokeissa) olantsapiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen.

Karsinogeenisuus

Hiiri- ja rottakokeissa olantsapiini ei ole karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin

Laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Soijalesitiini (E322)
Ksantaanikumi (E415)
15 mg tabletit: Indigokarmiiniväri (E132)
20 mg tabletit: Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2,5 mg
2 vuotta

5 mg/7,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg
3 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tablettipurkki

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus (A/A)

HDPE tablettipurkki, joka sisältää piidioksidigeeliä sisältävän kuivaustabletin. Suljettu sinetöidyllä LDPE-korkilla.

Pakkaus koot

Läpipainopakkaukset: 7, 14, 28, 30, 35, 56 ja 70 tablettia.

Tablettipurkit: 30, 100 ja 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76 - 78

IS-220 Hafnarfjörður

Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg: 22916

5 mg: 22917

7,5 mg: 22918

10 mg: 22919

15 mg: 22920

20 mg: 22921

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.5.2020