

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olanzapin Sandoz 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Olanzapin Sandoz 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Olanzapin Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Olanzapin Sandoz 15 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Olanzapin Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### 5 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 148,22 mg laktoosia (monohydraattina).

#### 7,5 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg olantsapiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 222,33 mg laktoosia (monohydraattina).

#### 10 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 296,44 mg laktoosia (monohydraattina).

#### 15 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 169,31 mg laktoosia (monohydraattina).

#### 20 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 225,75 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

#### 5 mg:

Valkoisia ja pyöreitä, halkaisijaltaan noin 8 mm, joissa on jakourre toisella puolella. Kalvopäällysteisen tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

#### 7,5 mg:

Valkoisia ja pyöreitä, halkaisijaltaan noin 9 mm.

#### 10 mg:

Valkoisia ja pyöreitä, halkaisijaltaan noin 10 mm, joissa on jakourre toisella puolella. Kalvopäällysteisen tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

#### 15 mg:

Vaaleansinisiä ja soikeita, pituudeltaan noin 12 mm, joissa on jakourre molemmilla puolilla.

Kalvopäällysteisen tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

20 mg:

Vaaleanpunaisia ja soikeita, pituudeltaan noin 13 mm, joissa on jakourre molemmilla puolilla. Kalvopäällysteisen tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Aikuiset

Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon.

Jatkuvalla olantsapiinihoidolla voidaan ylläpitää kliinistä tehoa potilailla, jotka ovat primaaristi vastanneet hoitoon.

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**

Aikuiset

*Skitsofrenia:* Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia vuorokaudessa.

*Maniavaiheiden hoito:* Monoterapiassa aloitusannos on 15 mg olantsapiinia kerran päivässä. Yhdistelmähoitossa aloitusannos on 10 mg olantsapiinia vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

*Kaksisuuntaisen mielialahäiriön estohoito:* Suositeltu aloitusannos on 10 mg olantsapiinia vuorokaudessa. Olantsapiinia maniavaiheiden hoitoon saaneilla potilailla estohoitoa voidaan jatkaa 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 estohoidossa 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 hoitosta vieroittamista.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

Tälle potilasryhmälle 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

Annostelua ei yleensä ole tarpeen muuttaa tupakoimattomilla potilailla.

Tupakointi saattaa indusoida olantsapiinin metaboliaa. Kliininen seuranta on suositeltavaa ja olantsapiiniannoksen nostoa pitää 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).

#### *Pediatriset 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 tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Tunnettu ahdaskulmaglaukooman riski.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Psykoosilääkitystä saavan potilaan kliinisen tilan koheneminen 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. 6–12 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa iäkkäillä potilailla (ikä keskimäärin 78 v), joilla oli dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai käytöshäiriötä, olantsapiinia saaneiden potilaiden kuolleisuus oli kaksinkertainen lumeryhmän potilaisiin verrattuna (3,5 % vs. 1,5 %). Suurentunut kuolleisuus ei liittynyt olantsapiiniannokseen (vuorokausiannos keskimäärin 4,4 mg) eikä hoidon keston. Riskitekijöitä, jotka saattavat suurentaa näiden potilaiden kuolleisuutta olantsapiinihoidon aikana, ovat yli 65 vuoden ikä, nielemisvaikeudet, sedaatio, aliravitsemus ja nestehukka, keuhkosairaudet (esim. keuhkokuume tai aspiraatiokeuhkokuume) ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö. Kuolleisuus oli kuitenkin suurempi olantsapiinihoitoa kuin lumehoitoa saaneilla potilailla näistä riskitekijöistä riippumatta.

Samoissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin aivoverenkiertoon kohdistuvia haittatapahtumia (esim. aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt), joista osa johti kuolemaan. Olantsapiinihoitoa saaneilla potilailla aivoverenkiertoon kohdistuvia haittatapahtumia todettiin kolminkertainen määrä verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (1,3 % vs. 0,4 %). Kaikilla aivoverenkiertohäiriötä saaneilla potilailla (sekä olantsapiini- että lumeryhmissä) oli entuudestaan näille häiriöille altistavia riskitekijöitä. Olantsapiinihoitoon liittyvien aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöiksi todettiin yli 75 vuoden ikä ja vaskulaarinen/sekamuotoinen dementia. Olantsapiinin tehoa ei näissä tutkimuksissa vahvistettu.

#### *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 muuttaa 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 (pulsstin tai verenpaineen heilahtelu, takykardia, voimakas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita merkkejä voivat olla esim. kreatiinfosfokinaasiarvojen suureneminen, myoglobinuria (rabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Potilaan kaikki psykoosilääkitykset (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 joskus liittynyt ketoasidoosi tai kooma sekä muutama kuolemantapaus (katso kohta 4.8). Näitä on joissakin tapauksissa edeltänyt painon nousu, joka saattaa olla altistava tekijä. Asianmukainen kliininen seuranta on aiheellista käytössä olevien psykoosilääkkeiden ohjeiden mukaan, ts. plasman glukoosiarvon mittausta olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain. Millä tahansa psykoosilääkkeellä hoidettuja potilaita, mukaan lukien Olanzapin Sandoz, 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

Olanzapiinihoitoa 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 psykoosilääkkeellä hoidetuilla potilailla, mukaan lukien Olanzapin Sandoz, tulee seurata veren rasva-arvoja käytössä olevien psykoosilääkkeiden 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, paralyttinen ileus tai muu vastaava tila.

#### Maksan toiminta

Ohimenevä, oireeton maksan aminotransferaasiarvojen (ASAT, ALAT) nousu on ollut tavallista etenkin hoidon alkuvaiheessa. Varovaisuutta on noudatettava ja arvojen seurannasta 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 lääkkeitä. Jos potilaalla todetaan hepatiitti (myös hepatosellulaarinen, kolestaattinen 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, samanaikaisen 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

Olanzapiinihoidon 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 QT<sub>c</sub>-ajan piteneminen (QT<sub>c</sub>-aika Friderician menetelmällä [QT<sub>CF</sub>] ≥ 500 millisekuntia [msek] milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen potilailla, joiden QT<sub>CF</sub>-lähtöarvo oli < 500 msek) oli olantsapiinia saaneilla potilailla melko harvinaista (0,1–1 %), eivätkä erot sydämeen kohdistuvissa haittatapahtumissa olleet merkitseviä lumehoitoon verrattuna. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, jos potilas käyttää olantsapiinia samanaikaisesti QT<sub>c</sub>-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden 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 (≥ 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 lääkkeiden 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 merkitsevästi 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 tutkimuksissa posturaalista hypotensiota on ilmaantunut silloin tällöin vanhuksilla. Yli 65-vuotiaille suositellaan säännöllistä verenpaineen mittausta.

### 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.

### Pediatriiset 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).

### Olanzapin Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

15 mg:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

##### Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

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

##### CYP1A2:n induktio

Tupakointi tai karbamatsapiinilääkitys 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:n inhibitio

Fluvoksamiinin, spesifisen CYP1A2:n inhibiittorin, on osoitettu merkitsevästi estävän olantsapiinin metaboliaa. Fluvoksamiinin samanaikainen käyttö johti olantsapiinin maksimipitoisuuden ( $C_{max}$ ) keskimääräiseen nousuun 54 % ei-tupakoivilla naisilla ja 77 % tupakoivilla miehillä. Käyrän alle jäävän (AUC)-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:n inhibiittoria kuten siprofloksasiinia. Olantsapiinin annoksen pienentämistä on syytä harkita, jos potilaalle aloitetaan lääkitys CYP1A2:n inhibiittorilla.

##### Pienentynyt biologinen hyötyosuus

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

Fluoksetiini (CYP2D6:n inhibiittori) ja 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* (esim. 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 QT<sub>c</sub>-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkkeitä ja olantsapiinia (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Fertilitetti, 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 olantsapiinille) 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 ja 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, pyreksia, nivelkipu, alkalisen fosfaatin pitoisuuden suureneminen, korkea gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus, korkea virtsahappopitoisuus, korkea kreatiinikinaasipitoisuus 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 arviointiin)

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<b>Veri ja imukudos</b>				
	Eosinofilia Leukopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombosytopenia <sup>11</sup>	
<b>Immuunijärjestelmä</b>				
		Yliherkkyys <sup>11</sup>		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>				
Painonnousu <sup>1</sup>	Kolesteroliarvojen suureneminen <sup>2,3</sup> Verensokeriarvojen suureneminen <sup>4</sup> Triglyseridiarvojen suureneminen <sup>2,5</sup> Glukosuria Ruokahalun voimistuminen	Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joissain tapauksissa liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4) <sup>11</sup>	Hypotermia <sup>12</sup>	
<b>Hermosto</b>				
Uneliaisuus	Huimaus Akatisia <sup>6</sup> Parkinsonismi <sup>6</sup> Dyskinesia <sup>6</sup>	Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä) <sup>11</sup>  Dystonia (mm. silmien kierto liike) <sup>11</sup>  Tardiivi dyskinesia <sup>11</sup>  Amnesia <sup>9</sup>  Dysartria  Änkytys <sup>11</sup>  Levottomat jalat -oireyhtymä	Maligni neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4) <sup>12</sup> Hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet <sup>7,12</sup>	
<b>Sydän</b>				
		Bradykardia QTc-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	Kammiotakykardia/ kammiovärinä, äkkikuolema (ks. kohta 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Verisuonisto</b>				



Ortostaattinen hypotensio <sup>10</sup>		Tromboembolia (mm. keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi) (ks. kohta 4.4)		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				
		Nenäverenvuoto <sup>9</sup>		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				
	Lievät ja ohimenevät antikolinergiset vaikutukset, mm. ummetus ja suun kuivuminen	Vatsan distensio <sup>9</sup> Syljen liikaeritys	Haimatulehdus <sup>11</sup>	
<b>Maksa ja sappi</b>				
	Maksan aminotransferaasiarvojen (ALAT, ASAT) ohimenevä ja oireeton nousu etenkin hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4)		Maksatulehdus (mm. hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio) <sup>11</sup>	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>				
	Ihottuma	Valoherkkyysreaktiot Hiustenlähtö		Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>				
	Nivelkipu <sup>9</sup>		Rabdomyolyyssi <sup>1</sup>	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>				
		Virtsankarkailu Virtsaumpi Virtsaamisen aloitusvaikeudet <sup>11</sup>		
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>				
				Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>				
	Erektiohäiriö miehillä Libidon heikkeneminen miehillä ja naisilla	Kuukautisten puuttuminen Rintojen kasvu Galaktorrea naisilla Gynekomastia/rintojen kasvu miehillä	Priapismi <sup>12</sup>	

Yleisoiireet ja antopaikassa todettavat haitat				
	Voimattomuus Väsymys Turvotus Pyreksia <sup>10</sup>			
Tutkimukset				
Plasman prolaktiiniarvojen suureneminen <sup>8</sup>	Alkalisen fosfaatin pitoisuuden suureneminen <sup>10</sup>  Korkea kreatiini-kinasi-pitoisuus <sup>11</sup>  Korkea gammaglutamyl-i-transferaasipitoisuus <sup>10</sup>  Korkea virtsahappopitoisuus <sup>10</sup>	Kokonaisbilirubiiniarvojen suureneminen		

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Paastossa mitattujen rasva-arvojen (kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli ja triglyseridit) keskimääräinen nousu oli suurempaa potilailla, joilla lähtötilanteessa ei ollut merkkejä rasva-aineenvaihdunnan häiriöistä.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Lähtötilanteen normaalit paastoarvot ( $< 5,56$  mmol/l) suurentuivat korkeiksi ( $\geq 7$  mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden glukoosin paastoarvojen ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 7$  mmol/l) oli hyvin yleistä.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Kliinissä 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.

<sup>7</sup> Olantsapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen on ilmoitettu akuutteja oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, ahdistusta, pahoinvointia ja oksentelua.

<sup>8</sup> Pisimmillään 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa plasman prolaktiinipitoisuudet ylittivät normaalin ylärajan noin 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.

<sup>9</sup> Olantsapiinin kootun tietokannan kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittatapahtuma.

<sup>10</sup> Perustuu olantsapiinin kootun tietokannan kliinisissä tutkimuksissa mitattuihin arvoihin.

<sup>11</sup> Markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista raporteista havaittu haittatapahtuma. Esiintymistiheys on määritetty olantsapiinin kootusta tietokannasta.

<sup>12</sup> 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.

#### Lisätietoa 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, lämmönnousua, 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 puhehäiriöitä ilmoitettiin yleisesti. Kun olantsapiinia käytettiin samanaikaisesti litiumin tai divalproeksin kanssa, 17,4 %:lla akuuttihoitoa (enintään 6 viikkoa) saaneista potilaista todettiin  $\geq 7\%$ :n 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 ( $\geq 10\%$ )

Yleinen ( $\geq 1\%$  ja  $< 10\%$ ).

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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> Tämä koski lähtötilanteen normaalien paastoarvojen ( $< 1,016$  mmol/l) suurenemista korkeiksi ( $\geq 1,467$  mmol/l) ja lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden triglyseridien paastoarvojen ( $\geq 1,016$  mmol/l- $< 1,467$  mmol/l) suurenemista korkeiksi ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Kokonaiskolesterolin paastoarvojen suureneminen lähtötilanteen normaaliarvoista ( $< 4,39$  mmol/l) korkeiksi ( $\geq 5,17$  mmol/l) oli yleistä. Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden kokonaiskolesterolin paastoarvojen ( $\geq 4,39$ - $< 5,17$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 5,17$  mmol/l) oli hyvin yleistä.

<sup>16</sup> Plasman prolaktiinipitoisuuksien suurenemista ilmoitettiin 47,4 %:lla nuorista potilaista.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

Yliannoksen muihin kliinisesti merkittäviin seurauksiin kuuluvat delirium, kouristukset, kooma, mahdollinen maligni neuroleptioireyhtymä, hengityslama, aspiraatio, hyper- tai hypotensio, sydämen rytmihäiriöt ( $< 2\%$ :lla yliannostustapauksissa) ja sydän- ja hengitystoiminnan pysähdys. Fataaleja

tapauksia on raportoitu niinkin matalalla akuutilla yliannoksella kuin 450 mg, mutta myös hengissä selviytyminen noin 2 g:n oraalisella yliannoksella on raportoitu.

### Hoito

Olantsapiinilla 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 vitaalitoimintojen seurantaan on ryhdyttävä potilaan kliinisen tilan mukaan. Hypotonia ja verenkiertokollapsi hoidetaan asianmukaisesti. Hengitystoimintaa on tuettava. 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: N05AH03

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia ( $K_i < 100\text{nM}$ ) serotoniinireseptoreihin 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamiinireseptoreihin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergeisiin muskariinireseptoreihin M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H<sub>1</sub>-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyissä koe-eläinten käyttäytymiskokeissa saadut tulokset viittaavat 5-HT-, dopamiini- ja kolinergeisten reseptorien antagonismiin ja ovat sopuissa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa. *In vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo* -eläinkoemalleissa sillä oli voimakkaampi vaikutus serotoniini 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin kuin dopamiini D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Elektrofysiologiset tutkimukset osoittivat, että olantsapiini vähentää selektiivisesti mesolimbisen järjestelmän A<sub>10</sub>-dopaminergisten neuronien aktiiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatumin A<sub>9</sub>-hermoratoihin, jotka liittyvät motorisiin toimintoihin. Olantsapiini vähensi ehdollistunutta välttämiskäyttäytymistä (mikä viittaa antipsykoottiseen vaikutukseen) annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet katalepsiaa (oire, joka viittaa motorikkaan 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<sub>2A</sub>-reseptorimiehityksen kuin D<sub>2</sub>-reseptorimiehityksen. Skitsofreniapotilailla tehdyssä SPECT-kuvantamistutkimuksessa ilmeni, että olantsapiinihoidolle vastanneilla potilailla oli pienempi striatumin D<sub>2</sub>-reseptorien miehitys kuin joillekin muille neurolepteille tai risperidonihoidon vastanneilla potilailla. Tämä D<sub>2</sub>-reseptorimiehitys oli samaa luokkaa kuin potilailla, jotka vastasivat klotsapiinihoidolle.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Molemmista kahdesta plasebokontrollidusta 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 muita vastaavia 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 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 mitattaessa maanisten ja depressiivisten oireiden suhteen remission 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 ja 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 (kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutuminen) olantsapiini ei ollut tilastollisesti tarkasteltuna litumia huonompi (olantsapiini 30,0 %, litium 38,3 %;  $p=0,055$ ).

Kahdeksantoista kuukauden maanisen vaiheen tai sekamuotoisen vaiheen tutkimuksessa potilaat stabiloitiin 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-vuotta) potilailla rajoittuvat lyhytaikaisiin tutkimuksiin skitsofreniaa (6 viikkoa) ja tyypin 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 Farmakokineetiikka**

### 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

Olantsapiinista n. 93% sitoutui plasman proteiineihin, kun plasmapitoisuus oli n. 7–1 000 ng/ml. Olantsapiini sitoutuu pääasiassa albumiiniin ja  $\alpha_1$  happamaan glykoproteiiniin.

### Biotransformaatio

Olantsapiini metaboloituu maksassa konjugoitumalla ja hapettumalla. Pääasiallinen verenkierrassa 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 johtuu kanta-aine olantsapiinista.

### Eliminaatio

Peroraalisen annon jälkeen olantsapiinin eliminaation keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika vaihteli terveillä henkilöillä 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 t) ja puhdistuma pienempi (17,5 vs. 18,2 l/t). Iäkkäillä todettu farmakokinetiikan vaihtelu on kuitenkin nuoremmilla henkilöillä tavattavan vaihtelun rajoissa. 44:llä yli 65-vuotiaalla skitsofreniapotilaalla olantsapiinin annoksella 5-20 mg/vrk ei todettu tavanomaisesta poikkeavaa haittavaikutusprofiilia.

Naisilla eliminaation puoliintumisajan keskiarvo oli jonkin verran pitempi kuin miehillä (36,7 vs. 32,3 t) ja puhdistuma pienempi (18,9 vs. 27,3 l/t). 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 merkitsevästi olantsapiinin eliminaation puoliintumisajan keskiarvoa verrattuna terveisiin henkilöihin (37,7 t vs. 32,4 t). Puhdistuman arvot olivat vastaavasti 21,2 l/t ja 25,0 l/t. Massatasapainotutkimus osoitti, että 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 t) ja puhdistuma pienempi (18,6 vs. 27,7 l/t).

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 vaihteluun yleensä.

Valkoihoisilla, japanilaisilla ja kiinalaisilla henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu farmakokineettisiä eroavaisuuksia rotujen välillä.

### Pediatriset potilaat

Nuoret (13–17-vuotiaat): Olantsapiinin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla. Kliinisissä tutkimuksissa nuorten olantsapiinialistus oli keskimäärin noin 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 olantsapiinialistukseen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Akuutti (kerta-annos-) toksisuus

Suun kautta annetun 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 tajunnantason laskua.

#### Toksisuus toistoannoksilla

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

#### Hematologinen toksisuus

Kaikilla lajeilla havaittiin hematologisia muutoksia, mm. annosriippuvaista kiertävien leukosyyttien määrän laskua hiirillä ja epäspesifistä veren 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 - AUC) 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 teratogeenisiä vaikutuksia. Sedaatio vaikutti urosrottien parittelusuoritukseen. Kun annos oli 1,1 mg/kg (3 kertaa maksimi humaaniannos) ilmeni vaikutuksia naarasrottien kiimakiertoon ja annoksilla 3 mg/kg (9 kertaa maksimi humaaniannos) ilmaantui muutoksia lisääntymistä mittaviin muuttujiin. Olantsapiinia saaneiden rottien jälkeläisillä ilmeni sikiökehityksen 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

5 mg, 7.5 mg ja 10 mg:

*Tabletin ydin:*

Laktoosi (monohydraattina)

Hydroksipropyyliseelluloosa

Krospovidoni

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti

*Tabletin päällyste:*

Polyvinyylialkoholi



Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki

*15 mg:*

*Tabletin ydin:*

Laktoosi (monohydraattina)  
Hydroksipropyyliseelluloosa  
Krospovidoni  
Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti

*Tabletin päällyste:*

Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Indigokarmiini (E132) (sisältää natriumia)

*20 mg:*

*Tabletin ydin:*

Laktoosi (monohydraattina)  
Hydroksipropyyliseelluloosa  
Krospovidoni  
Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti

*Tabletin päällyste:*

Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

Kestoaika tablettipurkin ensimmäisin avaamisen jälkeen:  
6 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

HDPE-tablettipurkin säilyttäminen ensimmäisen avaamisen jälkeen:  
Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiini/alumiini-läpipainopakkauksiin ja kartonkiin, tai HDPE-purkkiin, jossa kuivausaine korkissa.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100, 500 kalvopäällysteistä tablettia

Tablettipurkki: 50, 100, 250, 500 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 22837

7,5 mg: 22838

10 mg: 22839

15 mg: 22840

20 mg: 22841

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.09.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.04.2020