

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olanzapine Accord 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olanzapine Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olanzapine Accord 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olanzapine Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olanzapine Accord 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olanzapine Accord 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2,5 mg tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg olantsapiinia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 58,61 mg.

5 mg tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 56,24 mg.

7,5 mg tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg olantsapiinia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 84,36 mg.

10 mg tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 112,48 mg.

15 mg tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 168,72 mg.

20 mg tabletti

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 224,96 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

2,5 mg tabletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 5,6 mm. Tabletin kummallakaan puolella ei ole merkintöjä.

5 mg tabletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 6,4 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu O1 ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

7,5 mg tabletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,2 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu O2 ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

10 mg tabletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 8,0 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu O3 ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

15 mg tabletti

Vaaleansininen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 8,8 mm. Tabletin kummallakaan puolella ei ole merkintöjä.

20 mg tabletti

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 9,6 mm. Tabletin kummallakaan puolella ei ole merkintöjä.

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: Aloituseräannokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia kerran päivässä.

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön estohoito: Suositeltu aloitusannos on 10 mg olantsapiinia kerran päivässä. 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 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

Iäkkäät potilaat

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. 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 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.

(Katso 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.
Tiedossa oleva 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 käyttäytymishäiriöt

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 käytöshäiriöitä, 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 aivoverenkiertohäiriöitä 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 (pulssin tai verenpaineen heilahtelu, takykardia, voimakas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita merkkejä voivat olla esim. kreatiiniinisaasiarvojen suureneminen, myoglobiuria (rabdomyolyysi) 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, diabeteksen ilmenemistä tai diabeteksen hoitotasapainon huononemista, johon on harvoin 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 mittaus olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain.

Millä tahansa psykoosilääkkeellä hoidettuja potilaita, mukaan lukien Olanzapine Accord, 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 psykoosilääkkeellä hoidetuilla potilailla, mukaan lukien Olanzapine Accord, 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 määrättäessä olantsapiinia potilaille, joilla on prostatahypertrofia, paralyyttinen ileus tai muu tila, jossa antikolinerginen vaikutus on epädullinen.

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- 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 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 tai 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 lumehoitoon verrattuna. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, jos potilas käyttää olantsapiinia samanaikaisesti QTc-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden kanssa. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita ja potilaita, joilla on synnynnäinen pitkän 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 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, enimmillään vuoden kestäneissä tutkimuksissa olantsapiinia saavilla potilailla ilmeni tilastollisesti merkitsevästi vähemmän hoidon aikaista dyskinesiaa kuin vertailuvalmisteilla hoidetuilla potilailla. Tardiivin dyskinesian riski kasvaa pitkäaikaishoidossa, joten jos olantsapiinia saavalla potilaalla ilmenee tardiiviin dyskinesiaan sopivia merkkejä tai oireita, on syytä harkita olantsapiiniannoksen 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 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.

Pediatriset potilaat

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

Laktoosi

Kalvopäällysteiset Olanzapine Accord-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosigalaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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:n 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:n inhibiittoria kuten siprofloksasiinia. Olantsapiinin annoksen pienentämistä on syytä harkita, jos potilaalle aloitetaan hoito CYP1A2:n inhibiittorilla.

Pienentynyt biologinen hyötyosuus

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

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

Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olantsapiini saattaa kumota 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).

QT_c-aika

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti QT_c-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 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

Vaikutuksia 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), glukosuria, ruokahalun voimistuminen, huimaus, akatisia, parkinsonismi, leukopenia, neutropenia (ks. kohta 4.4), dyskinesia, ortostaattinen hypotensio, antikolinergiset vaikutukset, maksan aminotransferaasiarvojen ohimenevä ja oireeton nousu (ks. kohta 4.4), ihottuma, voimattomuus, väsymys, pyreksia, nivelkipu, alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen, korkea gammaglutamyyli- ja aspartaamin pitoisuus, korkea virtsahappopitoisuus, korkea kreatiini- ja ureapitoisuus 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
Veri ja imukudos				
	Eosinofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombosytopenia ¹¹	
Immuunijärjestelmä				
		Yliherkkyys ¹¹		
Aineenvaihdunta ja ravitus				
Painonnousu ¹	Kolesteroliarvojen suureneminen ^{2,3} Verensokeriarvon suureneminen ⁴	Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joissain tapauksissa	Hypotermia ¹²	

	Triglyseridiarvon suureneminen ^{2,5} Glukosuria Ruokahalun voimistuminen	liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4) ¹¹		
Hermosto				
Uneliaisuus	Huimaus Akatisia ⁶ Parkinsonismi ⁶ Dyskinesia ⁶	Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä) ¹¹ Dystonia (mm. silmien kierto liike) ¹¹ Tardiivi dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysartria Änkytys ¹¹ Levottomat jalat - oireyhtymä	Maligni neurolepti-oireyhtymä (ks. kohta 4.4) ¹² Hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet ^{7,12}	
Sydän				
		Bradykardia QTc-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 aminotransferaasi-arvojen (ALAT, ASAT) ohimenevä ja oireeton nousu etenkin hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4)		Maksatulehdus (mm. hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio) ¹¹	
Iho ja ihonalainen kudος				
	Ihottuma	Valoherkkyysreaktiot Hiustenlähtö		Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (esiintymistiheys on tuntematon)

Luusto, lihakset ja sidekudos				
	Nivelkipu ⁹		Rabdomyolyysi ¹¹	
Munuaiset ja virtsatie				
		Virtsankarkailu Virtsaumpi Virtsamisen aloitusvaikeudet ¹¹		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				
				Vastasyntyneen lääkeainevieroi- tusoireyhtymä (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 Pyreksia ¹⁰			
Tutkimukset				
Plasman prolaktiiniarvojen suureneminen ⁸	Alkaisen fosfaatin pitoisuuden suureneminen ¹⁰ Korkea kreatiinikinaasipitoisuus ¹¹ Korkea gammaglutamyylitran- sferaasipitoisuus ¹⁰ Korkea virtsaahappopitoisuus ¹⁰	Kokonaisbilirubiiniarvojen suureneminen		

¹ Kliinisesti merkitsevää painonnousua havaittiin kaikissa lähtötason painoindeksiluokissa. Lyhytaikaisessa hoidossa (mediaani 47 pv.) painon nousu $\geq 7\%$ lähtöpainosta oli hyvin yleistä (22,2 %), painon nousu $\geq 15\%$ lähtöpainosta 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 (≥ 2,26 mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden triglyseridien paastoarvojen (< 1,69 mmol/l – < 2,26 mmol/l) suureneminen korkeiksi (≥ 2,26 mmol/l) oli hyvin yleistä.

⁶ Kliinisissä tutkimuksissa parkinsonismien 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 osuus, joilla ilmeni kliinisesti merkitseviä haitallisia painonnousun, verensokerin, 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, lämmönnousua, letargiaa, punoitusta, näköharhoja ja virtsainkontinenssia todettiin yleisesti.

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

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa 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

(≥ 10 %). Myös puhehäiriötä ilmoitettiin yleisesti. Kun olantsapiinia käytettiin samanaikaisesti litiumin tai natriumvalproaatin kanssa, 17,4 %:lla akuuttihoitoa (enintään 6 viikkoa) saaneista potilaista todettiin ≥ 7 %:n painonnousua lähtötilanteeseen verrattuna. Olantsapiinin pitkäaikaiskäyttö (enintään 12 kk) kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen estoon sai painon nousemaan ≥ 7 % lähtöpainosta 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 on yhteenveto haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin useammin nuorilla (13–17-vuotiailla) kuin aikuisilla potilailla, ja haittavaikutuksista, joita todettiin vain nuorilla potilailla tehdyissä lyhytaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisesti merkittävä painonnousu (≥ 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 merkittävästi oli suurempi pitkäaikaiskäytössä (vähintään 24 viikkoa) kuin lyhytaikaisessa altistuksessa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 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 yleinen:</i> Sedaatio (myös liikaunisuus, 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-arvon suureneminen, plasman prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ¹⁶ .

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

¹⁴ Tämä koski lähtötilanteen normaaliin paastoarvojen (< 1,016 mmol/l) suurenemista korkeiksi (≥ 1,467 mmol/l) ja lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden triglyseridien paastoarvojen (≥ 1,016 – < 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 lääkevalmisteen hyöty–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 vitaalitoimintojen seurantaan on ryhdyttävä potilaan kliinisen tilan mukaan. Hypotonia ja verenkiertokollapsi hoidetaan asianmukaisesti. On varmistuttava 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: N05AH03

Farmakodynaamiset vaikutukset

Olantsapiini on psykoosi-, mania- ja mielialantasaajalääke, jolla on laaja, useisiin reseptorijärjestelmiin 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-

reseptoriin. Olantsapiinilla tehdyistä koe-eläinten käyttäytymiskokeista saadut tulokset viittaavat 5-HT dopamiini- ja kolinergisten reseptorien antagonismiin ja ovat sopusuhteissa 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 aktiiviteettia. 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 psykoosilääkkeisiin oli, että olantsapiini lisää reaktioita "anksiolyttisessä" testissä.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyissä PET-tutkimuksissa (positroniemissiotomografia) todettiin, että olantsapiinin kerta-annos (10 mg) aiheutti suuremman 5-HT_{2A}-reseptori- kuin D₂-reseptorimiehityksen. Skitsofreniapotilailla tehdyssä SPECT-kuvantamistutkimuksessa (Single Photon Emission Computed Tomography) ilmeni, että olantsapiinihoitoon vastanneilla potilailla oli pienempi striatumin D₂-reseptorien miehitys kuin joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin tai risperidonihoitoon vastanneilla potilailla, kun taas klotsapiinihoitoon vastanneilla potilailla arvo oli samaa luokkaa.

Klininen teho

Molemmissa kahdesta plasebo-kontrollidusta ja kahdessa kolmesta vertailevasta tutkimuksesta, joihin otettiin yli 2 900 skitsofreniapotilasta, joilla oli sekä positiivisia että negatiivisia oireita, olantsapiinihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi parempi vaikutus sekä negatiivisiin että positiivisiin oireisiin.

Skitsofreniaa sekä skitsoaffektiivisiä 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 tehokkaaksi sekä plaseboa että valproaattiseminaattiumia (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 ensin joko pelkällä litiumilla tai 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 sellaiset maanisen jakson potilaat, joille saatiin remissio olantsapiinilla, satunnaistettiin sitten olantsapiinille tai plasebolle. Olantsapiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo ensisijaisen päätepiirteen (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-vuotta) potilailla rajoittuvat lyhytaikaisiin tutkimuksiin skitsofreniaa (6 viikkoa) ja tyyppin 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 eläintutkimuksissa merkitsevästi vähemmän *in vivo* farmakologista vaikutusta kuin olantsapiinilla. Farmakologinen vaikutus perustuu pääasiassa kanta-aineeseen, olantsapiiniin.

Eliminaatio

Suun kautta otetun olantsapiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika vaihteli iän ja sukupuolen mukaan terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä.

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). Yksilöidenväliset farmakokineettiset erot olivat kuitenkin samaa luokkaa kuin nuoremmilla henkilöillä. 44:llä yli 65-vuotiaalla skitsofreniapotilaalla olantsapiiniannoksella 5–20 mg/vrk ei todettu tavanomaisesta poikkeavaa haittavaikutusprofiilia.

Naisilla eliminaation puoliintumisaika oli jonkin verran pitempi kuin miehillä (36,7 vs. 32,3 t) ja puhdistuma pienempi (18,9 vs. 27,3 l/t). Olantsapiinin (5–20 mg) haittavaikutusprofiili oli kuitenkin 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 t ja munuaisten osalta terveillä koehenkilöillä 32,4 t. Puhdistuman arvot olivat vastaavasti 21,2 l/t ja 25,0 l/t. Noin 57 % radioaktiivisesti leimatusta olantsapiinista erittyy virtsaan, pääasiassa metaboliitteina (mass balance study).

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 %).

Tupakoitsijat

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 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 on 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 psykoosilääkkeillä 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 suun kautta annettuja kerta-annoksia ilman mortaliteettia aina annokseen 100 mg/kg asti. Kliinisinä oireina ilmeni sedaatiota, ataksiaa, vapinaa, pulssin nopeutumista, raskasta hengitystä, mioosia ja ruokahaluttomuutta. Apinoilla suun kautta annetut kerta-annokset aina 100 mg/kg asti aiheuttivat syvää 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, 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 painonlaskua sekä morfologisia muutoksia vaginan epiteelissä ja rintarauhasessa.

Hematologinen toksisuus

Kaikilla lajeilla havaittiin hematologisia muutoksia, mm. annosriippuvaista kiertävien leukosyyttien määrän laskua hiirillä ja epäspesifistä leukosyyttiarvon laskua rotilla; luuytimeen kohdistuvia sytotoksisia vaikutuksia ei sen sijaan todettu. Palautuvaa neutropeniaa, trombosytopeniaa tai anemiaa kehittyi muutamilla koirilla, jotka saivat 8 tai 10 mg olantsapiinia painokiloa kohti vuorokaudessa. Koirien kokonaisaltistus olantsapiinille (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 ihmisen enimmäisannos) ilmeni vaikutuksia naarasrottien kiima-aikaan ja annoksilla 3 mg/kg (9 kertaa ihmisen enimmäisannos) ilmaantui muutoksia rottien lisääntymistä mittaaviin muuttujiin. Olantsapiinia saaneiden rottien jälkeläisillä ilmeni sikiökasvun hidastumista ja ohimenevästi myös poikasten aktiivisuuden laskua.

Mutageenisuus

Laajassa standarditestien sarjassa, johon kuuluivat bakteerimutaatiokokeet ja nisäkkäiden *in vitro*- ja *in vivo* -mutageenisuuskokeet, olantsapiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen.

Karsinogeenisuus

Hiirillä ja rotilla tehtyjen kokeiden perusteella on katsottu, että olantsapiini ei ole karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Polysorbaatti 80 (E433)

15 mg tabletti

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Polysorbaatti 80 (E433)
Indigokarmiini (E132)

20 mg tabletti

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Polysorbaatti 80 (E433)
Rautaoksidin punainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

2,5 mg, 5 mg, 10 mg ja 15 mg: alumiini-/alumiiniläpipainopakkaus, jossa on 15, 28, 30, 35, 56 tai 70 tablettia.

7,5 mg ja 20 mg: alumiini-/alumiiniläpipainopakkaus, jossa on 28, 30, 35, 56 tai 70 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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2,5 mg: 25305
5 mg: 25306
7,5 mg: 25307
10 mg: 25308
15 mg: 25309
20 mg: 25310

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.09.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.04.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.04.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

För 2,5 mg:

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

För 5 mg:

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

För 7,5 mg:

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

För 10 mg:

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

För 15 mg:

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

För 20 mg:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

För 2,5 mg:

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

För 5 mg:

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

För 7,5 mg:

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

För 10 mg:

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

För 15 mg:

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

För 20 mg:

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Behandling av schizofreni.

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

Behandling av måttlig till svår manisk episod.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

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

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

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

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

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

Särskilda populationer

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion

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

Rökare

Startdos och dosintervall behöver normalt inte vara annorlunda för rökare än för icke-rökare. Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och om nödvändigt kan en ökning av olanzapindosen övervägas (se avsnitt 4.5).

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

(Se avsnitt 4.5 och avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar

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

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

cerebrovaskulära biverkningar i samband med olanzapinbehandling. Behandlingseffekten av olanzapin fastställdes inte i dessa prövningar.

Parkinsons sjukdom

Olanzapin rekommenderas inte vid behandling av psykos inducerad av dopaminagonister hos patienter med Parkinsons sjukdom. I kliniska prövningar har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo (se även avsnitt 4.8), och vid behandling av psykotiska symtom var olanzapin inte effektivare än placebo. I dessa prövningar krävdes att patienterna vid starten var stabila på den lägsta effektiva dosen av sitt läkemedel (dopaminagonist) mot Parkinsons sjukdom och att de skulle stå kvar på samma läkemedel och dosering mot denna sjukdom genom hela studien. Olanzapin inleddes med dosen 2,5 mg/dag och titrerades till maximalt 15 mg/dag baserat på prövarens bedömning.

Neuroleptiskt malignt syndrom (NMS)

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

Hyperglukemi och diabetes

Hyperglukemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i några fall åtföljt av ketoacidosis eller koma, har rapporterats i mindre vanliga fall och inkluderar några dödsfall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor.

Lämplig klinisk övervakning rekommenderas enligt gällande riktlinjer med avseende på neuroleptikaanvändning, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart av olanzapin, efter 12 veckor och därefter årligen.

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

Lipidförändringar

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

Antikolinerg aktivitet

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

Leverfunktion

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

Neutropeni

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

Utsättande av behandlingen

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

QT-intervall

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

Tromboembolism

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

Generell CNS-aktivitet

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

Epileptiformt anfall

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

Tardiv dyskinesi

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

Postural hypotoni

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

Plötslig hjärtdöd

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

Pediatrik population

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

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner som kan påverka olanzapin

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

Induktion av CYP1A2

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

Hämning av CYP1A2

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

Sänkt biotillgänglighet

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

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

Potentiell påverkan av olanzapin på andra läkemedel

Olanzapin kan motverka de direkta eller indirekta effekterna av dopaminagonister.

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

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

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

Generell CNS-aktivitet

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

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

QTc-intervall

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningsymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Vuxna

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

Summering av biverkningar i tabellform

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

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Immunsystemet				
		Överkänslighet ¹¹		
Metabolism och nutrition				
Viktuppgång ^{g1}	Förhöjda kolesterolvärden ^{2,3} Förhöjda glukosnivåer ⁴ Förhöjda triglyceridnivåer ^{2,5} Glukosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetesjukdomen, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Centrala och perifera nervsystemet				
Somnolens	Yrsel Akatisi ⁶ Parkinsonism ⁶ Dyskinesi ⁶	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen. ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamning ¹¹ Restless legs ¹¹	Neuroleptiskt malignt syndrom (se avsnitt 4.4) Utsättningsymtom ⁷	
Hjärtat				
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)	Ventrikeltakykardi/-flimmer,	

			plötslig död (se avsnitt 4.4)	
Blodkärl				
Ortostatisk hypotoni ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Magtarmkanalen				
	Svaga, övergående antikolinerga effekter inklusive förstoppning och muntorrhet	Utspänd buk ⁹ Hypersalivering ¹¹	Pankreatit	
Lever och gallvägar				
	Övergående, asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), särskilt i ett tidigt behandlingsskede (se avsnitt 4.4)		Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) ¹¹	
Hud och subkutan vävnad				
	Hudutslag	Ljuskänslighetsreaktion, alopeci		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolys	
Njurar och urinvägar				
		Urininkontinens, urinretention miktionsbesvär ¹¹		
Graviditet, puerperium och prenatalperiod				
				Neonatal utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
	Erekttil dysfunktion hos män Minskad libido hos båda könen	Amenorré Bröstförstoring Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/bröstförstoring hos män	Priapism ¹²	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				

	Asteni, trötthet, ödem, feber ¹⁰			
Undersökningar				
Förhöjda prolaktinni nivåer i plasma ⁸	Förhöjt alkaliskt fosfatas ¹⁰ Hög kreatinfosfokinas-nivå ¹¹ Hög gamma-glutamyltransferas nivå ¹⁰ Hög urinsyranivå ¹⁰	Förhöjt totalbilirubin		

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

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

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

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

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

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

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

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

⁸I kliniska prövningar som pågick upp till 12 veckor, överskred prolaktinkoncentrationerna i plasma den övre normalgränsen för ungefär 30 % av de olanzapinbehandlade patienterna, som hade normala prolaktinvärden vid studiens början. För majoriteten av dessa patienter var

förhöjningarna generellt låga, och kvarstod på en nivå under det dubbla värdet för den övre normalgränsen.

⁹ Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹⁰ Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

¹¹ Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

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

Långtidsbehandling (minst 48 veckor)

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

Ytterligare information om speciella patientgrupper

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

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

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

Pediatrik population

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

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

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

Metabolism och nutrition <i>Mycket vanliga:</i> viktuppgång ¹³ , förhöjda triglyceridnivåer ¹⁴ , ökad aptit. <i>Vanliga:</i> förhöjda kolesterolnivåer ¹⁵
Centrala och perifera nervsystemet <i>Mycket vanliga:</i> sedering (inklusive: hypersomni, letargi, somnolens).
Magtarmkanalen <i>Vanliga:</i> muntorrhet
Lever och gallvägar <i>Mycket vanliga:</i> förhöjda nivåer av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT, se avsnitt 4.4).
Undersökningar <i>Mycket vanliga:</i> minskat totalbilirubin, ökat GGT, förhöjda prolaktinnivåer i plasma ¹⁶ .

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

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

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

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot olanzapin. Framkallning av kräkning rekommenderas ej. Standardbehandling vid överdosering kan vara indicerad (t.ex. ventrikelsköljning, tillförsel av aktivt kol). Tillförsel av aktivt kol har visats reducera den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50-60 %.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: neuroleptika, diazepiner, oxazepiner och tiazepiner. ATC-kod: N05AH03.

Farmakodynamisk effekt

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

I de prekliniska studierna visade olanzapin receptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) för serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; kolinergera muskarinreceptorer M_1 - M_5 ; α_1 -adrenoreceptorer och histamin- H_1 -receptorer. Beteendestudier på djur visade $5HT$, dopamin och kolinerger antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade större *in vitro* affinitet för serotonin $5HT_2$ än för dopamin- D_2 -receptorn och större $5HT_2$ *in vivo* aktivitet än D_2 . Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade aktiviteten vid mesolimbiska (A10) dopaminerga neuron men hade liten effekt på de striatala (A9) förgreningarna som är involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskar ett stereotyp beteende, ett mått på antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi (motorisk biverkan). Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

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

Klinisk effekt

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Rökare

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

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

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

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet (engångsdos)

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

Toxicitet vid upprepad dosering

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

Hematologisk toxicitet

Hos samtliga djurarter har effekter på hematologiska parametrar konstaterats, inklusive dosrelaterad reduktion av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifik reduktion av cirkulerande leukocyter hos råttor, dock utan tecken på benmärgscytotoxicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi uppstod hos några hundar som behandlats med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapinexponering (AUC) är 12-15 gånger större än hos människa efter en 12 mg dos). Hos hundar med cytopeni sågs inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

Reproduktionstoxicitet

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

Mutagenicitet

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

Karcinogenicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Dragering:

För 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg:

Hypromellos (E464)
Makrogol
Titandioxid (E171)
Polysorbat 80 (E433)

För 15 mg:

Hypromellos (E464)
Makrogol
Titandioxid (E171)
Polysorbat 80 (E433)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

För 20 mg:

Hypromellos (E464)
Makrogol
Titandioxid (E171)
Polysorbat 80 (E433)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särs kilda förvarings anvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2.5 mg, 5 mg, 10 mg och 15 mg: Alu/Alu blister med 15, 28, 30, 35, 56 eller 70 tabletter.
7.5 mg och 20 mg: Alu/Alu blister med 28, 30, 35, 56 eller 70 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särs kilda anvisningar för destruktio n och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 25305
5 mg: 25306
7,5 mg: 25307
10 mg: 25308
15 mg: 25309
20 mg: 25310

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01.09.2010
Datum för den senaste förnyelsen: 28.04.2015

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.04.2022