

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapin CT-Arzneimittel 5 mg tabletti, suussa hajoava  
Olanzapin CT-Arzneimittel 7,5 mg tabletti, suussa hajoava  
Olanzapin CT-Arzneimittel 10 mg tabletti, suussa hajoava  
Olanzapin CT-Arzneimittel 15 mg tabletti, suussa hajoava  
Olanzapin CT-Arzneimittel 20 mg tabletti, suussa hajoava

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Olanzapin CT-Arzneimittel 5 mg tabletti, suussa hajoava  
Yksi tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia  
Apuaine: 0,5 mg aspartaamia

Olanzapin CT-Arzneimittel 7,5 mg tabletti, suussa hajoava  
Yksi tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia  
Apuaine: 0,75 mg aspartaamia

Olanzapin CT-Arzneimittel 10 mg tabletti, suussa hajoava  
Yksi tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia  
Apuaine: 1 mg aspartaamia

Olanzapin CT-Arzneimittel 15 mg tabletti, suussa hajoava  
Yksi tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia  
Apuaine: 1,5 mg aspartaamia

Olanzapin CT-Arzneimittel 20 mg tabletti, suussa hajoava  
Yksi tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia  
Apuaine: 2 mg aspartaamia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, suussa hajoava

Olanzapin CT-Arzneimittel 5 mg tabletti, suussa hajoava  
Pyöreä, hieman kaksoiskupera, keltainen marmoroitu tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä pilkkuja, halkaisija 5,5 mm.

Olanzapin CT-Arzneimittel 7,5 mg tabletti, suussa hajoava  
Pyöreä, hieman kaksoiskupera, keltainen marmoroitu tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä pilkkuja, halkaisija 6,5 mm.

Olanzapin CT-Arzneimittel 10 mg tabletti, suussa hajoava  
Pyöreä, hieman kaksoiskupera, keltainen marmoroitu tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä pilkkuja, halkaisija 7 mm

Olanzapin CT-Arzneimittel 15 mg tabletti, suussa hajoava  
Pyöreä, hieman kaksoiskupera, keltainen marmoroitu tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä pilkkuja, halkaisija 8 mm.

Olanzapin CT-Arzneimittel 20 mg tabletti, suussa hajoava  
Pyöreä, hieman kaksoiskupera, keltainen marmoroitu tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä pilkkuja, halkaisija 10 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

*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:*

Suosittelun 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 hoitosta vieroittamista.

Suussa hajoava tabletti pistetään suuhun, missä se liukenee nopeasti sylkeen ja voidaan niellä helposti. Koska suussa hajoava tabletti on hauras, se on syytä pitää läpipainopakkauksessaan ottamishetkeen saakka. Vaihtoehtoisesti tabletit voidaan sekoittaa juuri ennen ottamista lasilliseen vettä tai muuta sopivaa juomaa (appelsiini tai omenamehua, maitoa tai kahvia).

*Lapset*

Kokemusta käytöstä lasten lääkkeeksi ei ole.

*Vanhukset:*

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. myös 4.4).

*Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:*

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.

*Sukupuoli:*

Annosta ei yleensä ole tarpeen rutiinisti alentaa naisilla.

*Tupakointi:*

Annosta ei yleensä ole tarpeen alentaa tupakoimattomilla potilailla.

Mikäli potilaalla on useita metaboliaa mahdollisesti hidastavia tekijöitä (esim. naissukupuoli, korkea ikä, tupakoimattomuus), voidaan harkita pienempää alkuannosta. Näiden potilaiden kohdalla myös mahdollinen annoslisäys on tehtävä harkiten. (Ks. myös kohta 4.5 ja kohta 5.2)

Jos 2,5 mg:n annosmuutos katsotaan tarpeelliseksi, tulisi käyttää Olanzapin CT-Arzneimittel tabletteja.

(Ks. myös kohta 4.5 ja kohta 5.2)

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Tunnettu ahdaskulmaglaukooman riski.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erittäin harvoin on raportoitu hyperglykemiaa ja/tai diabeteksen ilmenemistä tai diabeteksen hoitotasapainon huononemista, johon on hyvin harvoin liittynyt ketoasidoosi tai kooma sekä muutama kuolemantapaus. Näitä on joissakin tapauksissa edeltänyt painon nousua, joka saattaa olla altistava tekijä. Asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa erityisesti diabeetikoilla ja niillä, joilla on diabetesriskitekijöitä.

Olantsapiini hoidon äkilliseen lopettamiseen on raportoitu liittyvän erittäin harvoin (< 0,01 %:lla) nopeasti ilmaantuvia oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, tuskaisuutta, pahoinvointia ja oksentelua. Olantsapiini hoitoa lopetettaessa on harkittava asteittaista annoksen alentamista.

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

Olantsapiinin käyttöä ei suositella dopamiiniagonistien käyttöön liittyvän psykoosin hoitoon parkinsonpotilaille. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin parkinsonismin oireiden pahentumista ja hallusinaatioita erittäin yleisesti ja plaseboa useammin (ks. myös kohta 4.8 Haittavaikutukset). Psykoottisten oireiden hoidossa olantsapiini ei ollut plaseboa tehokkaampi. Näiden tutkimusten sisäänottovaiheessa potilaiden parkinsonismin tuli olla hallinnassa pienimmällä tehokkaalla parkinsonlääkeannoksella (dopamiiniagonisti). Tutkimuksen aikana ei muutettu parkinsonlääkkeen annosta eikä lääkettä. Olantsapiinin alkuannos oli 2,5 mg/päivä ja se titrattiin enintään 15 mg:aan/päivä tutkijan harkinnan mukaan.

Olantsapiinia ei ole hyväksytty sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai käyttäytymishäiriöitä, eikä sitä suositella tälle nimenomaiselle potilasryhmälle suurentuneen kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden vaaran vuoksi. Kuudesta kahteentoista viikkoa kestäneissä plasebo-kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vanhuksilla (potilaiden iän keskiarvo 78 vuotta), joilla oli dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai häiriintynyttä käyttäytymistä, kuolleisuus oli kaksinkertainen olantsapiinia saaneilla potilailla plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna (3,5 % vs. 1,5 %). Suurempi kuolleisuus ei liittynyt olantsapiini-annokseen (vuorokausiannoksen keskiarvo 4,4 mg) tai hoidon keston. Riskitekijöitä, jotka voivat altistaa suuremmalle kuolleisuudelle olantsapiinihoidon aikana ovat yli 65:n vuoden ikä, nielemisvaikeus, sedaatio, alitrativsemus ja dehydraatio, keuhkojen tila (esim. pneumonia, johon voi liittyä aspiraatio) tai bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö. Kuitenkin olantsapiinilla hoidetuilla kuolleisuus oli korkeampi kuin plasebolla hoidetuilla potilailla riippumatta näistä riskitekijöistä.

Samoissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin aivoverenkierron haittavaikutuksia (esim. aivoinfarkti,

TIA), kuolemantapaukset mukaan lukien. Olantsapiinia saaneilla potilailla todettiin aivoverenkierron häiritsevyyksiä kolminkertainen määrä verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin (1,3 % vs. 0,4 % vastaavasti). Kaikilla aivoverenkiertohäiriöitä saaneilla, sekä olantsapiinilla että plasebolla hoidetuilla potilailla, oli ennestään altistavia riskitekijöitä. Olantsapiinihoitoon liittyvien aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöiksi todettiin yli 75:n vuoden ikä ja vaskulaarinen tai sekamuotoinen dementia. Olantsapiinin tehoa ei osoitettu näissä tutkimuksissa.

Antipsykoottista lääkitystä saavan potilaan tilan kohentuminen voi kestää useita päiviä tai viikkoja. Potilaan huolellinen tarkkailu on tarpeen tänä aikana.

Ohimenevä, oireeton maksan transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) nousu on ollut tavallista etenkin hoidon alkuvaiheessa. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on kohonneet ASAT- ja/tai ALAT-arvot tai joilla on oireita ja merkkejä maksan vajaatoiminnasta tai joilla on aikaisemmin todettu maksan toimintaa heikentävä tila tai sairaus tai jos potilas käyttää samanaikaisesti mahdollisesti maksatoksisia lääkkeitä. Jos seerumin transaminaasiarvot nousevat, tulee niitä seurata ja harkita annoksen pienentämistä. Jos potilaalla todetaan hepatiitti (myös maksasoluihin liittyvä, sappitiehyihin liittyvä tai sekamuotoinen maksan toiminnan häiriö), olantsapiinilääkitys tulisi lopettaa.

Kuten muidenkin neuroleptien kohdalla, 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 häiritsevyytenä (ks. kohta 4.8).

Olantsapiinin käytöstä samanaikaisesti litiumin ja valproaatin kanssa tietoa on saatavilla rajoitetusti (ks. kohta 5.1). Olantsapiinin ja karbamatsepiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole olemassa kliinistä tutkimustietoa lukuunottamatta yhtä farmakokineettistä tutkimusta (ks. kohta 4.5).

Maligni neuroleptisyndrooma (MNS): MNS on potentiaalisti henkeä uhkaava oireyhtymä, joka on liitetty neuroleptien käytön yhteyteen. Olantsapiinihoidon yhteydessä on harvoja tapauksia raportoitu malignina neuroleptisyndroomana. MNS:n kliinisiä ilmentymiä ovat korkea kuume, lihasjäykkyys, tajunnan tason muutos ja autonomisen hermoston epävakaisuus (epäsäännöllinen pulssi tai verenpaineen vaihtelu, takykardia, hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita löydöksiä ovat kreatiinifosfokinaasi-aktiivisuuden nousu, myoglobiuria (rabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalle kehittyy ilmentymiä tai oireita, jotka viittaavat MNS:aan tai mikäli potilaalla on selittämätön korkea kuume ilman muita MNS:n kliinisiä oireita, on kaikki neuroleptilääkitykset, myös olantsapiini, lopetettava.

Olantsapiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden anamneesissa on kouristeluja tai joiden tilaan liittyy tekijöitä, jotka voivat alentaa kouristuskynnystä. Olantsapiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvaksen kouristuksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla on ollut anamneesissa kouristuksia tai niitä aiheuttavia riskitekijöitä.

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

Olantsapiinin ensisijainen vaikutus kohdistuu keskushermostoon, jonka vuoksi sitä on syytä käyttää varoen yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden ja alkoholin kanssa. Koska olantsapiini on *in vitro*-tutkimusten mukaan dopamiiniantagonisti, se saattaa antagonisoida

suoraan tai epäsuorasti vaikuttavia dopamiiniagonisteja.

Kliinisissä tutkimuksissa posturaalista hypotensiota on ilmaantunut harvoin vanhuksilla. Kuten muidenkin neuroleptien kohdalla, myös olantsapiinihoidon aikana suositellaan säännöllistä verenpaineen mittausta yli 65-vuotiailla.

Kliinisissä tutkimuksissa olantsapiinia saaneilla potilailla kliinisesti merkitsevä QTc-ajan piteneminen (QTc-aika Friderician menetelmällä [QTcF]  $\geq$  500 millisekuntia [msec] minä aikana tahansa lähtötason jälkeen potilailla, joilla lähtötasolla QTcF  $<$  500 msec) oli melko harvinaista (0,1 % - 1 %), eivätkä erot sydämeen liittyvissä haittapahtumissa olleet merkitseviä plaseboon verrattuna. Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava niillä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti olantsapiinin kanssa QTc-aikaa pidentävää lääkitystä, erityisesti vanhuksilla, potilailla, joilla on synnyinäinen pitkä QT-syndrooma, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämen hypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia.

Ajallista yhteyttä olantsapiinihoidon ja laskimotromboembolioiden välillä on raportoitu hyvin harvoin ( $<$  0,01 %). Syy-yhteyttä laskimotromboembolioiden esiintymisen ja olantsapiinihoidon välillä ei ole osoitettu. Kuitenkin koska skitsofreniaa sairastavilla potilailla esiintyy usein hankittuja laskimotromboembolioiden riskitekijöitä, kuten immobilisaatiota, tulee kaikki mahdolliset laskimotromboembolioiden riskitekijät ottaa huomioon ja huolehtia niiden ennaltaehkäisystä.

Olanzapin CT-Arzneimittel suussa hajoavat tabletit sisältävät aspartaamia. Sisältää fenyylialaniinin lähteen. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria.

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

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, joiden käyttöön voi liittyä keskushermoston lamaantumista.

##### Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia:

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

- Pienentynyt biologinen hyötyosuus: Lääkehiili vähentää olantsapiinin peroraalista hyötyosuutta 50- 60 %. Lääkehiili tulisi ottaa ainakin 2 tuntia ennen tai jälkeen olantsapiiniannoksen.
- Fluoksetiinin (CYP2D6-inhibiittori), antasidin (alumiini, magnesium) tai simetidiinin kerta-annokset eivät muuta merkittävästi olantsapiinin farmakokinetiikkaa.

##### Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

- Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta.
- Olantsapiini ei inhiboi keskeisiä CYP450-isoentsyymejä *in vitro* (ts. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Näin ollen ei ole odotettavissa erityisiä interaktioita, kuten on vahvistettu *in vivo* tutkimuksissa, joissa ei todettu seuraavien lääkkeiden metabolian inhibitiota annettaessa niitä samanaikaisesti

olantsapiinin kanssa: trisykliset antidepressantit (pääasiassa CYP2D6-reitti), varfariini (CYP2C9), teofylliini (CYP1A2) tai diatsepaami (CYP3A4 ja 2C19).

- Olantsapiinilla ei ollut interaktioita litiumin tai biperideenin kanssa.
- Valproaatin plasmapitoisuusseurantaan perustuen valproaatin annosta ei ole tarvetta muuttaa aloitettaessa samanaikainen olantsapiinilääkitys.

#### 4.6 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.

##### *Imetys*

Imeväisillä on raportoitu spontaanisti erittäin havoin vapinaa, hypertoniaa, letargiaa ja uneliaisuutta, jos äiti on käyttänyt olantsapiinia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

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.

#### 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

Hyvin yleiset	$\geq 1/10$
Yleiset	$\geq 1/100 - < 1/10$
Melko harvinaiset	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Harvinaiset	$\geq 1/10000 - < 1/1000$
Hyvin harvinaiset	$\leq 1/10\ 000$
Tuntematon	Ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella

Kliinisissä tutkimuksissa ainoat hyvin yleiset haittavaikutukset olivat uneliaisuus ja painon nousu.

Kliinisissä tutkimuksissa dementiaa sairastavilla vanhuspotilailla olantsapiinihoitoon liittyi korkeampi kuolleisuus ja aivoverenkierron häiriöiden ilmaantuvuus plaseboon verrattuna (katso myös 4.4). Hyvin yleisiä olantsapiini-lääkitykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat epänormaali kävelytapa ja kaatumiset. Pneumoniaa, kohonnutta ruumiinlämpöä, uneliaisuutta, eryteemaa, näköharhoja ja virtsainkontinenssia ilmoitettiin yleisesti .

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin parkinsonismin oireiden pahenemista ja hallusinaatioita hyvin yleisesti ja plaseboa useammin potilailla, joilla oli lääkkeen indusoima (dopamiiniagonisti) Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi.

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe ja jotka saivat valproaattia ja olantsapiinia yhdistelmähoitona, neutropeniaa raportoitiin 4,1 %:lla. Tähän on voinut vaikuttaa valproaatin korkeat plasmapitoisuudet. Kun olantsapiinia annettiin samanaikaisesti litiumin tai valproaatin kanssa, vapinaa, suun kuivumista, lisääntynyttä ruokahalua ja painon nousua raportoitiin aikaisempaa enemmän (> 10 %). Puhevaikeuksia raportoitiin myös yleisesti.

Olantsapiinin ja litiumin tai olantsapiinin ja valproaattiseminaatriumin (valproaatin) samanaikaisessa käytössä  $\geq 7\%$  painon nousua lähtötasoon nähden raportoitiin 17,4 %:lla akuutin vaiheen (enimmillään 6 viikkoa) hoidon aikana. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen estotutkimuksessa olantsapiinin pitkäaikaiskäyttöön (enimmillään 12 kk) liittyi  $\geq 7\%$  painon nousu lähtötasoon nähden 39,9 %:lla potilaista.

Seuraava taulukko perustuu raportoituihin haittavaikutuksiin ja laboratoriotutkimuksiin kliinisissä tutkimuksissa.

<p><b>Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt</b>  <i>Yleinen:</i> eosinofilia</p>
<p><b>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</b>  <i>Hyvin yleinen:</i> painon nousu  <i>Yleiset:</i> ruokahalun lisääntyminen, plasman glukoositason nousu (ks. kohta 1 alempana), plasman triglyseriditason nousu.</p>
<p><b>Hermojärjestelmän häiriöt</b>  <i>Hyvin yleinen:</i> uneliaisuus  <i>Yleiset:</i> huimaus, akatisia, parkinsonismi, dyskinesia (ks. myös kohta 2 alempana).</p>
<p><b>Sydänhäiriöt</b>  <i>Melko harvinaiset:</i> bradykardia ja siihen mahdollisesti liittyvä hypotensio tai pyörtymisen, QT- ajan piteneminen (katso myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).</p>
<p><b>Verisuonihäiriöt</b>  <i>Yleinen:</i> ortostaattinen hypotensio</p>
<p><b>Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt</b>  <i>Yleiset:</i> lievät ohimenevät antikolinergiset vaikutukset, kuten ummetus ja suun kuivuminen.</p>
<p><b>Maksa- ja sappihäiriöt</b>  <i>Yleiset:</i> ohimenevää oireetonta maksan transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) nousua on todettu yleisenä haittavaikutuksena erityisesti hoidon alussa (ks. kohta 4.4).</p>
<p><b>Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt</b>  <i>Melko harvinainen:</i> valoherkkyys  Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila  <i>Yleiset:</i> astenia, edema.</p>
<p><b>Tutkimukset</b>  <i>Hyvin yleiset:</i> plasman prolaktiinipitoisuuden nousu, mutta siihen liittyvät kliiniset oireet (kuten gynekomastia, galaktorea ja rintojen kasvu) olivat harvinaisia. Useimmilla potilailla arvot palautuvat normaaleiksi, vaikka hoito jatkui.  <i>Melko harvinainen:</i> korkeita kreatiini-kinaasiarvoja.</p>

Olantsapiinin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneen yli 5000 potilaan plasman ei-paasto glukoositaso oli lähtötilanteessa  $\leq 7,8$  mmol/l. Tutkimuksissa 1 %:lla olantsapiinipotilaista ja 0,9 %:lla plasebopotilaista ilmeni  $\geq 11$  mmol/l plasman ei-paasto glukoositasoja (viittaa diabetekseen), 2 %:lla olantsapiinipotilaista ja 1,6 %:lla plasebopotilaista ilmeni  $\geq 8,9$  mmol/l mutta  $< 11$  mmol/l ei-paasto glukoositasoja (viittaa hyperglykemiaan). Hyperglykemiaa on raportoitu spontaanisti hyvin harvinaisesti ( $< 0,01\%$ ).

Kliinisissä tutkimuksissa parkinsonismin ja dystonian esiintyvyys oli numeerisesti korkeampi olantsapiinipotilailla, mutta tilastollisesti esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa olantsapiinia tai plaseboa saaneilla potilailla. Verrattaessa olantsapiinia haloperidoliin (titratut annokset), olantsapiinia saavilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän parkinsonismia, akatisiaa ja dystoniaa. Koska yksityiskohtaiset tiedot potilaiden aikaisemmista akuuteista ja tardiiveista ekstrapyramidaalioireista puuttuvat, ei toistaiseksi voida päätellä, aiheuttaako olantsapiini vähemmän tardiivia dyskinesiaa ja/tai muita tardiiveja ekstrapyramidaalioireita.

Seuraava taulukko perustuu markkinoille tulon jälkeen raportoituihin haittavaikutuksiin.

<p><b>Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt</b>  <i>Harvinainen:</i> leukopenia  <i>Hyvin harvinaiset:</i> trombosytopenia, neutropenia</p>
<p><b>Immuunijärjestelmän häiriöt</b>  <i>Hyvin harvinainen:</i> allergiset reaktiot (kuten anafylaktiset reaktiot, angioedeema, kutina tai urtikaria)</p>
<p><b>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</b>  <i>Hyvin harvinaiset:</i> hyperglykemia ja/tai diabeteksen ilmeneminen tai diabeteksen hoitotasapainon huononeminen, johon on hyvin harvoin liittynyt ketoasidoosia tai kooma sekä muutama kuolemantapaus (katso alaviite 1 edellä sekä myös kohta 4.4). Hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia ja hypotermia.</p>
<p><b>Hermostojärjestelmän häiriöt</b>  <i>Harvinaiset:</i> olantsapiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvaksen kouristuksia, jolloin useimmissa näistä tapauksista potilaalla on ollut anamneesissa kouristuksia tai niitä aiheuttavia riskitekijöitä.  <i>Hyvin harvinaiset:</i> olantsapiinin käytön yhteydessä on raportoitu harvoja tapauksia malignina neuroleptisyndroomana (ks. myös kohta 4.4). Parkinsonismia, dystoniaa ja tardiivista dyskinesiaa on raportoitu erittäin harvoin olantsapiinin käytön yhteydessä. Hoidon äkilliseen lopettamiseen on raportoitu erittäin harvoin liittyvän nopeasti ilmaantuvia oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, tuskaisuutta, pahoinvointia ja oksentelua.</p>
<p><b>Sydänhäiriöt</b>  <i>Hyvin harvinaiset:</i> QTc-ajan piteneminen, kammiotakykardia/kammiovärinä ja äkkikuolema ((Katso myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)</p>
<p><b>Verisuonihäiriöt</b>  <i>Hyvin harvinainen:</i> tromboembolia (myös keuhkoveritulppa ja syvä laskimoveritulppa)</p>
<p><b>Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt</b>  <i>Hyvin harvinainen:</i> pankreatiitti</p>
<p><b>Maksa- ja sappihäiriöt</b>  <i>Harvinainen:</i> hepatiitti (myös maksasoluihin liittyvä, sappitiehyihin liittyvä tai sekamuotoinen maksan toiminnan häiriö)</p>
<p><b>Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt</b>  <i>Hyvin harvinainen:</i> rabdomyolyysi</p>
<p><b>Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt</b>  <i>Harvinainen:</i> ihottuma</p>
<p><b>Munuais- ja virtsatiehäiriöt</b>  <i>Hyvin harvinainen:</i> virtsaamisen vaikeus</p>
<p><b>Sukuelinten ja rintojen häiriöt</b>  <i>Hyvin harvinainen:</i> priapismi</p>
<p><b>Tutkimukset</b>  Kohonneet transaminaasit  <i>Hyvin harvinaiset:</i> kohonnut alkalinen fosfataasi, kohonnut kokonaisbilirubiini</p>

## 4.9 Yliannostus

### *Oireet*

Erittäin yleisiä oireita yliannostapauksissa ovat (> 10 % ilmaantuvuus) takykardia, kiihtyneisyys/agressiivisuus, 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 1500 mg 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 sekä hengityksen tukeminen hoidetaan asianmukaisesti. Adrenaliinia, dopamiinia tai muita sympatomimeetteja, joilla on beetaagonistivaikutus 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, diatsepaamit, oksatsepaamit, tiatsepiinit, ATC-koodi N05A H03.

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

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia ( $K_i$ ;  $< 100$  nM) serotoniinireseptoreihin 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamiinireseptoreihin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolinergisiin muskariinireseptoreihin m<sub>1</sub> - m<sub>5</sub>;  $<1$ -adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H<sub>1</sub>-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyissä koe-eläinten käyttäytymiskokeissa saadut tulokset viittaavat 5-HT dopamiini- ja muskariinireseptorien antagonismiin ja ovat sopuoinnussa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa. *In vitro*-tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo*-eläinkoemalleissa sillä oli voimakkaampi vaikutus serotoniini 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin kuin dopamiini D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Elektrofysiologiset tutkimukset osoittivat, että olantsapiini vähentää selektiivisesti mesolimbisen järjestelmän A10 dopaminergisten neuronien aktiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatumin A9-hermoratoihin, jotka liittyvät motorisiin toimintoihin.

10

Olantsapiini vähensi ehdollistunutta välttämiskäyttäytymistä annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet katalepsiaa. Edellinen vaikutus viittaa antipsykoottiseen vaikutukseen ja jälkimmäinen motoriikkaan liittyviin haittavaikutuksiin. Erona joihinkin muihin neurolepteihin olantsapiini lisää reaktioita "anksiolyttisessä" testissä.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyissä PET-tutkimuksissa (positroniemissiotomografia) todettiin, että olantsapiinin kerta-annos (10 mg) aiheutti suuremman 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorimiehityksen kuin D<sub>2</sub>-reseptorimiehitys. Skitsofreniapotilailla tehdyssä SPECT-kuvantamistutkimuksessa ilmeni, että olantsapiinihoidolle vastanneilla potilailla oli pienempi striatumin D<sub>2</sub>-reseptorien miehitys kuin joillekin muille neurolepteille tai risperidonihoidon vastanneilla potilailla. Tämä D<sub>2</sub>-reseptorimiehitys

oli samaa luokkaa kuin potilailla, jotka vastasivat klotsapiinihoidolle.

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

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

Olantsapiini osoittautui teholtaan sekä plaseboa että valproaattiseminatriumia (valproaattia) paremmaksi mitattaessa maanisten oireiden vähenemistä kolmen viikon aikana potilailla, joilla oli

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

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

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

Kahdeksantoista kuukauden maanisen vaiheen tai sekamuotoisen vaiheen tutkimuksessa potilaat stabilointiin yhdistelmähoidolla olantsapiini ja mielialantasaaja (litium tai valproaatti).

Pitkäaikaisyhdistelmähoidossa olantsapiini litiumin tai valproaatin kanssa ei ollut tilastollisesti merkitsevästi pelkkää litiumia tai valproaattia parempi viivästyttämään kaksisuuntaisen mielialahäiriön uudelleen puhkeamista määriteltynä oire- (diagnoosi-) kriteerien mukaan.

## 5.2 Farmakokinetiikka

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.

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

Terveillä iäkkäillä henkilöillä (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat) olantsapiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi kuin nuoremmilla (51,8 vs. 33,8 t) ja puhdistuma pienempi (17,5 vs. 18,2 l/t). Kuitenkin yksilöiden väliset farmakokineettiset erot olivat samansuuruiset kuin nuoremmilla henkilöillä. 44:llä yli 65-vuotiaalla skitsofreniapotilaalla olantsapiinin annoksella 5-20 mg/vrk ei todettu tavanomaisesta poikkeavaa haittavaikutusprofiilia.

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

Munuaisten vajaatoiminta ( kreatiniinipuhdistuma  $< 10$  ml/min) ei muuttanut oleellisesti olantsapiinin farmakokinetiikkaa. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli munuaisten vajaatoiminnassa 37,7 t ja munuaisten osalta terveillä potilailla 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.

Lievää maksan vajaatoimintaa potevilla tupakoitsijoilla keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pidentynyt (39,3 t) ja puhdistuma pienentynyt (18,0 l/t) samassa suhteessa kuin ei-tupakoivilla terveillä henkilöillä (48,4 t ja 14,1 l/t).

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 olantsapiiniin puhdistumaan ja puoliintumisaikaan on kuitenkin pieni verrattuna yksilöiden väliseen variaatioon yleensä.

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

Olantsapiini sitoutui n. 93-prosenttisesti plasman proteiineihin, kun plasmapitoisuus oli n. 7-1000 ng/ml. Olantsapiini sitoutuu pääasiassa albumiiniin ja  $\alpha_1$  happamaan glykoproteiiniin.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

#### *Toksisuus toistoannoksilla*

Aina 3 kuukauteen asti kestäneissä hiirikokeissa ja aina 1 vuoteen asti kestäneissä rotta- ja koirakokeissa ilmeni pääasiassa keskushermoston lamaantumista, antikolinergisiä vaikutuksia ja perifeerisen veren muutoksia. Keskushermoston lamaan kehittyi toleranssi. Suurilla annoksilla kasvuvaavien 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 liittyviä sytotoksisia vaikutuksia ei sen sijaan todettu. Palautuvaa neutropeniaa, trombosytopeniaa tai anemiaa kehittyi muutamilla koirilla, jotka saivat 8 tai 10 mg olantsapiinia kiloa kohti vuorokaudessa. Koirien kokonaisaltistus olantsapiinille (käyrän alle jäävä pinta-ala) oli 12-15 -kertainen verrattuna 12 mg:n potilasannokseen. Vaikka koirilla oli sytopenia, luuytimen kantasoluihin ja jakautuviin soluihin kohdistuvia haittavaikutuksia ei todettu.

#### *Lisääntymistoksisuus*

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

#### *Mutageenisuus*

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

#### *Karsinogeenisuus*

Hiiri- ja rottakokeissa olantsapiini ei ole karsinogeeninen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

mannitoli  
mikrokiteinen selluloosa

krospovidoni  
hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen  
aspartaami  
kalsiumsilikaatti  
magnesiumstearaatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa.  
Herkkä valolle ja kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus, jossa OPA/AL/PVC -kylmämuotoiltu kalvo ja kuumasuljettu alumiinifolio.

Olanzapin CT-Arzneimittel 5/7,5/15/20 mg tabletti, suussa hajoava  
Pakkauskoot ovat 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70 ja 98 suussa hajoavaa tablettia.

Olanzapin CT-Arzneimittel 10 mg tabletti, suussa hajoava  
Pakkauskoot ovat 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70 ja 98 suussa hajoavaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CT-Arzneimittel, Berlin, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

-

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

5 mg: 22716  
7,5 mg: 22717  
10 mg: 22718  
15 mg: 22719  
20 mg: 22720

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.10.2008