

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olanzapin ratiopharm 2,5 mg tabletti  
Olanzapin ratiopharm 5 mg tabletti  
Olanzapin ratiopharm 7,5 mg tabletti  
Olanzapin ratiopharm 10 mg tabletti  
Olanzapin ratiopharm 15 mg tabletti  
Olanzapin ratiopharm 20 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Olanzapin ratiopharm 2,5 mg tabletti*  
Yksi tabletti sisältää 2,5 mg olantsapiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
40,44 mg laktoosia.

*Olanzapin ratiopharm 5 mg tabletti*  
Yksi tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
80,87 mg laktoosia.

*Olanzapin ratiopharm 7,5 mg tabletti*  
Yksi tabletti sisältää 7,5 mg olantsapiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
121,31 mg laktoosia.

*Olanzapin ratiopharm 10 mg tabletti*  
Yksi tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
161,74 mg laktoosia.

*Olanzapin ratiopharm 15 mg tabletti*  
Yksi tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
242,62 mg laktoosia.

*Olanzapin ratiopharm 20 mg tabletti*  
Yksi tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
323,49 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

*Olanzapin ratiopharm 2,5 mg tabletti*  
Pyöreä, lievästi kaksoiskupera, kellertävä tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä keltaisia pilkkuja, halkaisija 5,5 mm.

*Olanzapin ratiopharm 5 mg tabletti*

Pyöreä, lievästi kaksoiskupera, kellertävä tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä keltaisia pilkkuja, halkaisija 7 mm ja kaiverrus 5.

*Olanzapin ratiopharm 7,5 mg tabletti*

Pyöreä, lievästi kaksoiskupera, kellertävä tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä keltaisia pilkkuja, halkaisija 8 mm ja kaiverrus 7.5.

*Olanzapin ratiopharm 10 mg tabletti*

Pyöreä, lievästi kaksoiskupera, kellertävä tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä keltaisia pilkkuja, halkaisija 9 mm ja kaiverrus 10.

*Olanzapin ratiopharm 15 mg tabletti*

Pyöreä, lievästi kaksoiskupera, kellertävä tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä keltaisia pilkkuja, halkaisija 11 mm ja kaiverrus 15.

*Olanzapin ratiopharm 20 mg tabletti*

Pyöreä, lievästi kaksoiskupera, kellertävä tabletti, jossa mahdollisesti yksilöllisiä keltaisia pilkkuja, halkaisija 12 mm ja kaiverrus 20.

## **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**

#### **Annostus**

#### Aikuiset

##### *Skitsofrenia*

Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia kerran päivässä.

##### *Maniavaiheiden hoito*

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

##### *Kaksisuuntaisen mielialahäiriön estohoito*

Suosittu 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 aikaväleihin.

Olantsapiini voidaan ottaa ruokailusta riippumatta, sillä ruoka ei vaikuta sen imeytymiseen.

Kun olantsapiinihoito lopetetaan, on syytä harkita asteittaista hoidosta vieroittamista.

### Erytisryhmät

#### *Iäkkäät*

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

#### *Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta*

Tällä potilasryhmällä on harkittava pienempää aloitusannosta (5 mg). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla (maksakirroosi, Child-Pugh A- tai B-luokka) alkuannoksen on oltava 5 mg, ja annosta 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.

(Ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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 käytöshäiriöt

Olantsapiinia ei suositella dementiaan liittyvän psykoosin ja/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. Olantsapiinihoito saaneilla potilailla aivoverenkiertoon kohdistuvia haittatapahtumia todettiin kolminkertainen määrä verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (1,3 % vs. 0,4 %). Kaikilla aivoverenkiertohäiriötä saaneilla potilailla (sekä olantsapiini- että lumeryhmissä) oli entuudestaan näille häiriöille altistavia riskitekijöitä. Olantsapiinihoitoon liittyvien aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöiksi todettiin yli 75 vuoden ikä ja vaskulaarinen/sekamuotoinen dementia. Olantsapiinin tehoa ei näissä tutkimuksissa vahvistettu.

### Parkinsonin tauti

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

### Maligni neuroleptioireyhtymä

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

### Hyperglykemia ja diabetes

Melko harvoin on raportoitu hyperglykemiaa ja/tai diabeteksen ilmenemistä tai diabeteksen hoitotasapainon huononemista, johon on harvoin liittynyt ketoasidoosi tai kooma sekä muutama kuolemantapaus (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. veren glukoosiarvon mittaus olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, 3 kuukauden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain. Millä tahansa antipsykoottisella lääkevalmisteella, mukaan lukien olantsapiinilla, hoidettuja potilaita 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 antipsykoottisella lääkevalmisteella, mukaan lukien olantsapiinilla, hoidetuilla potilailla tulee seurata veren rasva-arvoja käytössä olevien psykoosilääkkeiden ohjeiden mukaan, ts. olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, 3 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, paralyttinen ileus tai muu tila, jossa antikolinerginen vaikutus on epäedullinen.

#### Maksan toiminta

Ohimenevä, oireeton maksan aminotransferaasiarvojen (ASAT, ALAT) nousu on ollut tavallista etenkin hoidon alkuvaiheessa. Varovaisuutta on noudatettava ja arvojen seurannasta huolehdittava potilailla, joilla on kohonneet ASAT- ja/tai ALAT-arvot tai joilla on oireita ja merkkejä maksan vajaatoiminnasta tai joilla on aikaisemmin todettu maksan toimintaa heikentävä tila tai sairaus tai jos potilas käyttää samanaikaisesti mahdollisesti maksatoksia 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 neutrofiilivälyt, tunnetusti neutropeniaa aiheuttava lääkehoito, 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 synnynäinen 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, enimmäkseen 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 olantsapiinin annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista. Nämä oireet voivat pahentua tilapäisesti tai jopa ilmaantua hoidon lopettamisen jälkeen.

#### Posturaalinen hypotensio

Kliinisissä olantsapiinitutkimuksissa posturaalista hypotensiota on ilmaantunut harvoin vanhuksilla. Yli 65-vuotiaille suositellaan säännöllistä verenpaineen mittausta.

#### Sydänäkkikuolema

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Apuaine

##### Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-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:n 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:n 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 lääkitys CYP1A2:n inhibiittorilla.
- Pienentynyt biologinen hyötyosuus: Lääkehiili vähentää olantsapiinin peroraalista hyötyosuutta 50–60 %. Lääkehiili tulisi ottaa ainakin 2 tuntia ennen tai jälkeen olantsapiiniannoksen.
- Fluoksetiinin (CYP2D6:n inhibiittori), antasidin (alumiini, magnesium) tai simetidiinin kerta-annokset eivät muuta merkittävästi olantsapiinin farmakokinetiikkaa.

#### Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

- Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta.

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

#### Yleinen keskushermostovaikutus

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

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

#### QTc-aika

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

### **4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

##### *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 hypotonia,

antikolinergiset vaikutukset, maksan aminotransferaasiarvojen ohimenevä ja oireeton nousu (ks. kohta 4.4), ihottuma, voimattomuus, väsymys, kuume, nivelkipu, alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen, korkea gammaglutamyyliitransferaasipitoisuus, korkea virtsahappopitoisuus, korkea kreatiiniinaasipitoisuus 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 ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$  ja  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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



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

		Gynekomastia / rintojen kasvu miehillä		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				
	Voimattomuus Väsymys Turvotus Kuume <sup>10</sup>			
<b>Tutkimukset</b>				
Plasman prolaktiini- arvojen suureneminen <sup>8</sup>	Alkalisen fosfataasin pitoisuuksien suureneminen <sup>10</sup> Kreatiini- fosfokinaasiarvojen suureneminen <sup>11</sup> Gammaglutamyyli- transferaasin arvojen suureneminen <sup>10</sup> Korkea virtsaahappo- pitoisuus <sup>10</sup>	Kokonais- bilirubiiniarvojen suureneminen		

- <sup>1</sup> Kliinisesti merkitsevää painonnousua havaittiin kaikissa lähtötason painoindeksiluokissa. Lyhytaikaisessa hoidossa (mediaani 47 pv.) painon nousu  $\geq 7\%$  lähtötilanteesta oli hyvin yleistä (22,2 %), painon nousu  $\geq 15\%$  lähtötilanteesta oli yleistä (4,2 %) ja painon nousu  $\geq 25\%$  oli melko harvinaista (0,8 %). Pitkäaikaisessa käytössä (vähintään 48 viikkoa) painon nousu  $\geq 7\%$  (64,4 %:lla),  $\geq 15\%$  (31,7 %:lla) ja  $\geq 25\%$  (12,3 %:lla) lähtöpainosta oli hyvin yleistä.
- <sup>2</sup> Paastossa mitattujen rasva-arvojen (kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli ja triglyseridit) nousu oli suurempaa potilailla, joilla lähtötilanteessa ei ollut merkkejä rasva-aineenvaihdunnan häiriöistä.
- <sup>3</sup> Lähtötilanteessa mitatut normaalit paastoarvot ( $< 5,17$  mmol/l) nousivat korkealle tasolle ( $\geq 6,2$  mmol/l). Lähtötilanteen lievästi koholla olevan kolesterolin paastoarvon ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) muutos korkealle tasolle ( $\geq 6,2$  mmol/l) oli hyvin yleistä.
- <sup>4</sup> Lähtötilanteen normaalit paastoarvot ( $< 5,56$  mmol/l) suurensivat korkeiksi ( $\geq 7$  mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden glukoosin paastoarvojen ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 7$  mmol/l) oli hyvin yleistä.
- <sup>5</sup> Lähtötilanteessa mitatut normaalit paastoarvot ( $< 1,69$  mmol/l) nousivat korkeiksi ( $\geq 2,26$  mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden triglyseridien paastoarvojen ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 2,26$  mmol/l) oli hyvin yleistä.
- <sup>6</sup> 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.
- <sup>7</sup> Olantsapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen on ilmoitettu akuutteja oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, ahdistusta, pahoinvointia ja oksentelua.

- <sup>8</sup> Pisimmillään 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa plasman prolaktiinipitoisuudet ylittivät normaalin ylärajan 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.
- <sup>9</sup> Olantsapiinia koskevassa yhdistetyssä tietokannassa oleva, kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittavaikutus.
- <sup>10</sup> Olantsapiinia koskevassa yhdistetyssä tietokannassa arvioituna kliinisissä tutkimuksissa mitattujen arvojen perusteella.
- <sup>11</sup> Kyseistä haittavaikutusta on raportoitu markkinoille tulon jälkeisissä spontaaniraporteissa, ja sen esiintyvyyttä on arvioitu olantsapiinia koskevaan yhdistettyyn tietokantaan kertyneiden tietojen avulla.
- <sup>12</sup> Kyseistä haittavaikutusta on raportoitu markkinoille tulon jälkeisissä spontaaniraporteissa. Esiintyvyys on asetettu 95 %:n luottamusvälin ylärajaan niiden tietojen perusteella, jotka ovat kertyneet olantsapiinia koskevaan yhdistettyyn tietokantaan.

#### Pitkäaikainen käyttö (vähintään 48 viikkoa)

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

#### Lisätietoja erityisryhmistä

Dementiaa sairastavilla iäkkäillä potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olantsapiinihoidon yhteydessä todettiin enemmän kuolemia ja aivoverenkiertoon kohdistuvia haittavaikutuksia kuin lumehoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4). Tässä potilasryhmässä hyvin yleisiä olantsapiinilääkitykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat epänormaali kävely ja kaatumiset. Keuhkokuumetta, lämmönnousua, letargiaa, punoitusta, näköharhoja ja virtsainkontinenssia todettiin yleisesti.

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan

alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ).

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

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

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
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), sydämen ja hengityksen pysähdys. 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 sekä hengityksen tukeminen hoidetaan asianmukaisesti. Adrenaliinia, dopamiinia tai muita sympatomimeetteja, joilla on beeta-agonistivaikutus ei pidä käyttää, koska beetastimulaatio saattaa pahentaa hypotoniaa.

Kardiovaskulaaritoiminnan seuranta on tarpeen, jotta voidaan havaita mahdolliset rytmihäiriöt. Potilaan huolellinen seuranta on tarpeen niin kauan, kunnes hän on toipunut.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet, diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit, ja oksepiinit, ATC-koodi N05AH03.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia ( $K_i < 100$  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>);  $\alpha_1$ -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 aktiiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatumiin (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<sub>2A</sub>-reseptori- kuin D<sub>2</sub>-reseptorimiehityksen. Skitsofreniapotilailla tehdyssä SPECT-kuvantamistutkimuksessa (Single Photon Emission Computed Tomography) ilmeni, että olantsapiinihoitoon vastanneilla potilailla oli pienempi striatumiin D<sub>2</sub>-reseptorien miehitys kuin joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin tai risperidonihoidon vastanneilla potilailla, kun taas klotsapiinihoitoon vastanneilla potilailla arvo oli samaa luokkaa.

#### Kliininen teho

Molemmissa kahdesta plasebo -kontrollidusta tutkimuksesta ja kahdessa kolmesta vertailevasta

tutkimuksesta, joihin otettiin yli 2900 skitsofreniapotilasta, joilla oli sekä positiivisia että negatiivisia oireita, olantsapiinihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi parempi vaikutus sekä negatiivisiin että positiivisiin oireisiin.

Skitsofreniaa sekä skitsoaffectiivisia 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 stabiloitiin yhdistelmähoidolla olantsapiini ja mielialantasaja (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.

### Pediatriiset potilaat

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Peroraalisen annon jälkeen olantsapiini imeytyy hyvin ja plasman huippupitoisuus saavutetaan 5–8 tunnin kuluessa annostelusta. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Absoluuttista biologista hyötyosuutta

laskimonsisäiseen antoon suhteutettuna ei ole määritetty.

#### Jakautuminen

Olantsapiini sitoutui noin 93-prosenttisesti plasman proteiineihin, kun pitoisuus plasmassa oli n. 7–1000 ng/ml. Olantsapiini sitoutuu pääasiassa albumiiniin ja happamaan  $\alpha$ 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 merkittävästi 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 h vs. 33,8 h) ja puhdistuma pienempi (17,5 l/h vs. 18,2 l/h). Yksilöiden väliset farmakokineettiset erot olivat kuitenkin samaa luokkaa kuin nuoremmilla henkilöillä. 44:llä yli 65-vuotiaalla skitsofreniapotilaalla olantsapiiniansiannoksella 5–20 mg/vrk ei todettu tavanomaisesta poikkeavaa haittavaikutusprofiilia.

Naisilla eliminaation puoliintumisaika oli jonkin verran pitempi kuin miehillä (36,7 h vs. 32,3 h) ja puhdistuma pienempi (18,9 l/h vs. 27,3 l/h). 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 h ja munuaisten osalta terveillä potilailla 32,4 h. Puhdistuman arvot olivat vastaavasti 21,2 l/h ja 25,0 l/h. Noin 57 % radioaktiivisesti leimatusta olantsapiinista erittyi 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 %).

#### Tupakointi

Ei-tupakoivilla verrattuna tupakoitsijoihin (miehillä ja naisilla) keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pitempi (38,6 h vs. 30,4 h) ja puhdistuma pienempi (18,6 l/h vs. 27,7 l/h).

Olantsapiinin plasmapuhdistuma on vanhuksilla pienempi kuin nuorilla henkilöillä, naisilla pienempi kuin miehillä ja tupakoimattomilla pienempi kuin tupakoitsijoilla. Iän, sukupuolen tai tupakoinnin vaikutus olantsapiinin puhdistumaan ja puoliintumisaikaan on kuitenkin pieni verrattuna yksilöiden väliseen variaatioon yleensä.

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

### Pediatriset potilaat

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Suun kautta annetun kerta-annoksen toksisuus jyrksijöillä oli samanlainen kuin tehokkailla 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 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 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 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 sikiönkasvun hidastumista ja ohimenevästi myös poikasten aktiivisuuden laskua.

#### Mutageenisuus

Laajassa standarditestiin 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**

Cellactose (sisältää laktoosimonohydraattia ja selluloosajauhetta)

Tärkkelys, pregelatinoitu (maissi)

Maissitärkkelys

Vedetön, kolloidinen piidioksidi



Magnesiumstearaatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

*Olanzapin ratiopharm 2,5/7,5/15/20 mg tabletit*

3 vuotta

*Olanzapin ratiopharm 5 mg tabletit*

4 vuotta

*Olanzapin ratiopharm 10 mg tabletit*

5 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyypit ja pakkaus koot**

OPA/AL/PVC -laminoitu alumiiniläpipainopakkaus pahvikotelossa.

*Olanzapin ratiopharm 2,5/5/7,5/10/15/20 mg tabletit*

Pakkaus koot ovat 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 56, 60,70 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH, Ulm, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

2,5 mg: 22688

5 mg: 22689

7,5 mg: 22690

10 mg: 22691

15 mg: 22692

20 mg: 22693

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.11.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.8.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.7.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapin ratiopharm 2,5 mg tablett  
Olanzapin ratiopharm 5 mg tablett  
Olanzapin ratiopharm 7,5 mg tablett  
Olanzapin ratiopharm 10 mg tablett  
Olanzapin ratiopharm 15 mg tablett  
Olanzapin ratiopharm 20 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Olanzapin ratiopharm 2,5 mg tablett*  
En tablett innehåller 2,5 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt  
40,44 mg laktos.

*Olanzapin ratiopharm 5 mg tablett*  
En tablett innehåller 5 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt  
80,87 mg laktos.

*Olanzapin ratiopharm 7,5 mg tablett*  
En tablett innehåller 7,5 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt  
121,31 mg laktos.

*Olanzapin ratiopharm 10 mg tablett*  
En tablett innehåller 10 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt  
161,74 mg laktos.

*Olanzapin ratiopharm 15 mg tablett*  
En tablett innehåller 15 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt  
242,62 mg laktos.

*Olanzapin ratiopharm 20 mg tablett*  
En tablett innehåller 20 mg olanzapin.  
Hjälpämne med känd effekt  
323,49 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

*Olanzapin ratiopharm 2,5 mg tablett*  
Rund, lätt bikonvex, gulskiftande tablett med eventuella enstaka gula prickar och en diameter på 5,5 mm.

#### *Olanzapin ratiopharm 5 mg tablett*

Rund, lätt bikonvex, gulskiftande tablett med eventuella enstaka gula prickar och en diameter på 7 mm samt ingraveringen 5.

#### *Olanzapin ratiopharm 7,5 mg tablett*

Rund, lätt bikonvex, gulskiftande tablett med eventuella enstaka gula prickar och en diameter på 8 mm samt ingraveringen 7.5.

#### *Olanzapin ratiopharm 10 mg tablett*

Rund, lätt bikonvex, gulskiftande tablett med eventuella enstaka gula prickar och en diameter på 9 mm samt ingraveringen 10.

#### *Olanzapin ratiopharm 15 mg tablett*

Rund, lätt bikonvex, gulskiftande tablett med eventuella enstaka gula prickar och en diameter på 11 mm samt ingraveringen 15.

#### *Olanzapin ratiopharm 20 mg tablett*

Rund, lätt bikonvex, gulskiftande tablett med eventuella enstaka gula prickar och en diameter på 12 mm samt ingraveringen 20.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Vuxna

Olanzapin används för behandling av schizofreni.

Klinisk effekt kan upprätthållas med fortgående olanzapinbehandling hos patienter som primärt uppvisat klinisk respons.

Behandling av måttliga till svåra maniska episoder.

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**

#### **Dosering**

#### Vuxna

##### *Schizofreni*

Rekommenderad startdos är 10 mg olanzapin en gång om dagen.

##### *Behandling av maniska episoder*

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

##### *Profylax vid bipolär sjukdom*

Rekommenderad startdos är 10 mg en gång per dag. Patienter som fått olanzapin för behandling av manisk episod kan fortsätta med samma dos för den profylaktiska behandlingen. Om en ny manisk, blandad eller depressiv episod inträffar, ska olanzapinbehandlingen fortsätta (med dosoptimering då så erfordras), med kompletterande behandling av förstämningssymtom, beroende på den kliniska situationen.

Dosen kan därefter, vid behandling av schizofreni, manisk episod och profylax av återfall i bipolär sjukdom, anpassas individuellt inom dosområdet 5-20 mg dagligen beroende på patientens kliniska

respons. Ökning till högre dos än rekommenderad startdos rekommenderas först efter en ny klinisk utvärdering av situationen, och bör då ske med minst 24 timmars intervall.

Olanzapin kan tas oberoende av måltider, eftersom absorptionen inte påverkas av föda.

Gradvis nedtrappning av dosen bör övervägas då olanzapinbehandlingen avslutas.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

En lägre startdos (5 mg/dag) rekommenderas inte rent rutinmässigt, men kan övervägas för patienter på 65 år eller äldre i fall där den kliniska situationen motiverar detta (se även avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt njur- 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*

Dosen behöver i allmänhet inte vara lägre för icke-rökare än för rökare. Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och om nödvändigt kan en ökning av olanzapindosen övervägas (se avsnitt 4.5).

När det föreligger flera faktorer som kan leda till en långsammare metabolism (kvinnligt kön, relativt hög ålder, icke-rökare) kan man överväga en lägre startdos. För dessa patienter bör eventuella dosökningar också göras med försiktighet.

(Se avsnitt 4.5 och 5.2.)

#### *Pediatrisk population*

Olanzapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på 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.

Känd risk för trångvinkelglaukom.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från flera dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska övervakas noggrant 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 störningar. Antalet dödsfall fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade patienter (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska studier (6-12 veckor långa) på äldre patienter (genomsnittsålder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Det högre antalet dödsfall var inte förknippat med olanzapindosen (genomsnittlig daglig dos 4,4 mg) eller behandlingstidens längd. Riskfaktorer som kan predisponera denna patientgrupp för ökad mortalitet innefattar ålder >65 år, dysfagi, sedering, malnutrition och dehydrering, lungtillstånd (t.ex. pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobehandlade patienter, oberoende av dessa riskfaktorer.

I dessa kliniska studier rapporterades även cerebrovasculära biverkningar (t.ex. stroke, transitorisk ischemisk attack), däribland dödsfall. De cerebrovasculära biverkningarna var tre gånger vanligare hos olanzapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter (1,3 % respektive 0,4 %). Samtliga olanzapin- och placebobehandlade patienter som fick cerebrovasculära biverkningar hade riskfaktorer för detta. Hög ålder (>75 år) och vaskulär demens/demens av blandtyp identifierades som riskfaktorer för cerebrovasculära biverkningar i samband med olanzapinbehandling. Behandlingseffekten av olanzapin fastställdes inte i dessa studier.

#### Parkinsons sjukdom

Olanzapin rekommenderas inte vid behandling av psykos associerad med dopaminagonister hos patienter med Parkinsons sjukdom. I kliniska studier har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo (se avsnitt 4.8). Vid behandling av psykotiska symtom var olanzapin inte effektivare än placebo. I dessa studier 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 gavs initialt i dosen 2,5 mg/dag och titrerades till maximalt 15 mg/dag baserat på studieläkarens bedömning.

#### Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett potentiellt livshotande tillstånd associerat med antipsykotisk medicinering. Några sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med olanzapinbehandling. Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller varierande blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm). Ytterligare tecken kan vara förhöjt kreatinfosfokinas, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller uppvisar hög feber av okänd orsak utan ytterligare kliniska ytringar av NMS, ska all behandling med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, avbrytas.

#### Hyperglykemi och diabetes

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i enstaka fall med ketoacidosis eller koma har rapporterats som en mindre vanlig biverkning och inkluderar några dödsfall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart med olanzapin, efter 3 månader, och därefter årligen. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (som t.ex. polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och hos patienter med *diabetes mellitus* eller med riskfaktorer för att utveckla *diabetes mellitus*, bör regelbunden glukoskontroll göras. Vikten bör kontrolleras regelbundet, t.ex. vid behandlingsstart, efter 1, 2 och 3 månader, och därefter kvartalsvis.

#### Lipidförändringar

Icke önskvärda lipidförändringar har observerats hos olanzapinbehandlade patienter i placebokontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Lipidförändringarna bör behandlas på kliniskt lämpligt sätt, särskilt hos patienter som lider av dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer för att utveckla störningar i lipidomsättningen. Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande olanzapin, bör lipidkontroll göras regelbundet enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. vid behandlingsstart med olanzapin, efter 3 månader, och därefter vart femte år.

#### Antikolinerg aktivitet

Medan olanzapin uppvisade antikolinerg aktivitet *in vitro*, konstaterades endast en låg frekvens av sådana effekter i de kliniska prövningarna. Eftersom den kliniska erfarenheten av olanzapinanvändning hos patienter med samtidig annan sjukdom är begränsad, rekommenderas försiktighet vid förskrivning av olanzapin till patienter med prostatahypertrofi, paralytisk ileus eller något annat liknande tillstånd där antikolinerg aktivitet är negativt.

### Leverfunktion

Övergående, asymtomatisk förhöjning av levertransaminaser (ALAT, ASAT) är vanligt, särskilt i början av behandlingen. Försiktighet och uppföljning tillråds därför vid behandling av patienter med förhöjda ALAT- och/eller ASAT-värden samt hos patienter med tecken på försämrad leverfunktion, patienter med tillstånd eller sjukdom som försämrar leverns funktion, och för patienter som samtidigt behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel. I fall när hepatit (inkluderande hepatocellulär eller kolestatisk leverskada eller blandleverskada) diagnostiserats bör behandling med olanzapin avslutas.

### Neutropeni

Försiktighet ska iakttas hos patienter med låga leukocyt- och/eller neutrofilnivåer, hos patienter som får läkemedel som orsakar neutropeni, hos patienter som tidigare har haft läkemedelsinducerad benmärgsdepression/-toxicitet eller benmärgsdepression förorsakad av samtidig annan sjukdom, strålbehandling eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofil sjukdom eller myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som en vanlig biverkning när olanzapin använts tillsammans med valproat (se avsnitt 4.8).

### Behandlingsutsättning

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

### QT-intervall

I kliniska prövningar var kliniskt betydande QTc-förlängningar (Fridericia QT-korrigering [QTcF]  $\geq 500$  millisekunder [msek] vid någon tidpunkt efter mätning av utgångsvärdet hos patienter med utgångsvärde QTcF  $< 500$  msek) mindre vanliga (0,1 % till 1 %) hos patienter som behandlades med olanzapin, och inga signifikanta skillnader i relaterade kardiella händelser jämfört med placebo observerades. Man bör dock vara försiktig om olanzapin förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QTc-tiden, särskilt hos äldre, hos patienter med medfött långt QT-syndrom, kongestiv hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

### Tromboemboli

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 dock ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för ventromboemboli, bör 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 iakttas då det kombineras med andra centralt verkande läkemedel och alkohol. Eftersom olanzapin uppvisar dopaminantagonistiska effekter *in vitro*, kan det motverka effekten av direkta och indirekta dopaminagonister.

### Epileptiska krampanfall

Försiktighet bör iakttas då olanzapin ges till patienter med känd benägenhet för epileptiska kramper, eller som utsätts för faktorer som kan sänka kramptröskeln. Epileptiska kramper har rapporterats som mindre vanliga biverkningar i samband med olanzapinbehandling. I de flesta av dessa fall förelåg en känd benägenhet för epileptiska kramper eller riskfaktorer för sådana kramper.

### Tardiv dyskinesi

I jämförande kliniska studier som pågick i upp till ett år, var olanzapin associerat med en statistiskt signifikant lägre incidens av behandlingsrelaterad dyskinesi. Risken för tardiv dyskinesi ökar vid långvarig behandling. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder i samband med långtidsbehandling, är det därför skäl att överväga en reduktion av dosen eller avslutning av behandlingen med olanzapin. Symtomen kan kortvarigt försämrats och till och med uppträda efter behandlingens slut.

### Postural hypotoni

I kliniska provningar med olanzapin observerades i sällsynta fall postural hypotoni 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 observations kohort-studie fann man att risken för förmodad plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlades med olanzapin var ungefär dubbelt så stor som för patienter som inte behandlades med antipsykotiska läkemedel. I studien var risken för olanzapin jämförbar med risken för atypiska antipsykotiska läkemedel i en poolad analys.

### Pediatrisk population

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

### Hjälpämne

#### *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 av rökning och behandling med karbamazepin, vilket kan ge lägre olanzapinkoncentrationer. Endast en liten till måttlig ökning av olanzapins clearance har observerats. Den kliniska betydelsen är sannolikt begränsad, men klinisk övervakning rekommenderas och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om så erfordras (se avsnitt 4.2).
  - *Hämning av CYP1A2*: Fluvoxamin, en specifik CYP1A2-hämmare, har visat sig hämma metabolismen av olanzapin signifikant.  $C_{max}$  för olanzapin ökade med i genomsnitt 54 % hos kvinnliga icke-rökare och 77 % hos manliga rökare som samtidigt fått fluvoxamin. AUC för olanzapin ökade med i genomsnitt 52 % respektive 108 %. En lägre startdos av olanzapin bör övervägas för 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 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 har inte visats påverka 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 huvudsakliga CYP450-isoenzymerna *in vitro* (t.ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Inga särskilda interaktioner förväntas därför, vilket verifierats genom *in vivo*-studier där ingen hämning av metabolismen av följande aktiva substanser kunde konstateras: tricykliska antidepressiva medel (metaboliseras huvudsakligen via CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 och 2C19).
- Inga interaktioner observerades då olanzapin gavs samtidigt som litium eller biperiden.
- Övervakning av plasmanivåerna av valproat tydde inte på att någon justering av valproatdosen skulle behövas vid insättning av samtidig olanzapinbehandling.

### Generell CNS-aktivitet

Försiktighet ska iakttas hos patienter som konsumerar alkohol eller får läkemedel som kan sänka CNS-aktiviteten.

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

### QTc-intervall

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Tillräckligt omfattande och välkontrollerade kliniska studier på gravida kvinnor saknas. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om de blir de gravida eller om de har planer på att bli gravida under behandlingen med olanzapin. Eftersom erfarenheten är begränsad ska olanzapin endast användas under graviditet då den potentiella nyttan för modern överväger de potentiella riskerna för fostret.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens sista trimester löper risk för extrapyramidala biverkningar och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. De nyfödda kan uppvisa symtom som agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller åtsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

### Amning

Utsöndring av olanzapin i bröstmjolk påvisades i en studie med ammande, friska kvinnor. Den genomsnittliga exponeringen hos spädbarn (mg/kg) vid steady state uppskattades till i genomsnitt 1,8 % av moderns olanzapindos (mg/kg). Patienterna ska uppmanas undvika amma om de använder olanzapin.

### Fertilitet

Påverkan på fertilitet är okänd (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

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

Inga studier angående effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Eftersom olanzapin kan orsaka somnolens och yrsel ska patienterna varnas för att använda maskiner och framföra motorfordon.

## **4.8 Biverkningar**

### Summering av säkerhetsprofilen

#### *Vuxna*

De vanligast rapporterade biverkningarna (observerades hos  $\geq 1$  % av patienterna) i samband med användning av olanzapin i kliniska studier var somnolens, viktuppgång, eosinofili, förhöjda nivåer av prolaktin, kolesterol, blodglukos 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 levertransaminaser (se avsnitt 4.4), utslag, asteni, trötthet, feber, ledsmärta, förhöjt alkaliskt fosfat, hög gammaglutamyltransferasnivå, hög urinsyranivå, hög kreatinfosfokinasnivå och ödem.

### Tabell med lista över biverkningar

I nedanstående biverkningstabell upptas de biverkningar och resultat från laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och vid kliniska prövningar. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvensgrupperna definieras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),



sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
	Eosinofili Leukopeni <sup>10</sup> Neutropeni <sup>10</sup>		Trombocytopeni <sup>11</sup>	
<b>Immunsystemet</b>				
		Överkänslighet <sup>11</sup>		
<b>Metabolism och nutrition</b>				
Viktuppgång <sup>1</sup>	Förhöjd kolesterolnivå <sup>2,3</sup> Förhöjd glukosnivå <sup>4</sup> Förhöjd triglyceridnivå <sup>2,5</sup> Glykosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetessjukdom, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) <sup>11</sup>	Hypotermi <sup>12</sup>	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
Somnolens	Yrsel Akatisi <sup>6</sup> Parkinsonism <sup>6</sup> Dyskinesi <sup>6</sup>	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen <sup>11</sup> Dystoni (inklusive okulogyration) <sup>11</sup> Tardiv dyskinesi <sup>11</sup> Amnesi <sup>9</sup> Dysartri Stamning <sup>11</sup> Restless legs <sup>11</sup>	Malignt neuroleptika-syndrom (se avsnitt 4.4) <sup>12</sup> Utsättnings-symtom <sup>7, 12</sup>	
<b>Hjärtat</b>				
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)	Ventrikulär takykardi/ ventrikulärt flimmer, plötsligt dödsfall (se avsnitt 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Blodkärl</b>				
Ortostatisk hypotoni <sup>10</sup>		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos) (se avsnitt 4.4)		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Magtarmkanalen</b>				
	Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och muntorrhet	Utspänd buk <sup>9</sup> Hypersalivering <sup>11</sup>	Pankreatit <sup>11</sup>	
<b>Lever och gallvägar</b>				

	Overgående, asymtomatiska förhöjningar av levertransaminaser (ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4)		Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) <sup>11</sup>	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
	Utslag	Fotosensitivitetsreaktion Alopeci		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>				
	Artralgi <sup>9</sup>		Rabdomyolys <sup>11</sup>	
<b>Njurar och urinvägar</b>				
		Urininkontinens Urinretention Svårigheter att starta urinstrålen <sup>11</sup>		
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>				
				Neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>				
	Erekttil dysfunktion hos män Minskad libido hos båda könen	Amenorré Bröstförstoring Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/bröstförstoring hos män	Priapism <sup>12</sup>	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>				
	Asteni Trötthet Ödem Feber <sup>10</sup>			
<b>Undersökningar</b>				
Förhöjd plasmaprolaktinnivå <sup>8</sup>	Ökat alkaliskt fosfat <sup>10</sup> Hög kreatinfosfokinasnivå <sup>11</sup> Hög gammaglutamyltransferasnivå <sup>10</sup> Hög urinsyranivå <sup>10</sup>	Ökad total bilirubinnivå		

<sup>1</sup> Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med Body Mass Index (BMI) vid studiens start. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med  $\geq 7\%$  jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (22,2 %), viktuppgång med  $\geq 15\%$  var vanligt (4,2 %) och  $\geq 25\%$  var mindre vanligt (0,8 %). Under långtidsbehandling (minst 48 veckor) var det mycket vanligt (64,4 %, 31,7 % respektive 12,3 %) att patienterna fick en viktuppgång på  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  och  $\geq 25\%$  jämfört med kroppsvikten vid studiens början.

- 2 De största ökningarna i fastande lipidvärden (totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider) inträffade för patienter som inte visade några störningar i lipidomsättningen vid studiens början.
- 3 Normala värden (<5,17 mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga (≥6,2 mmol/l). Förändringar i totalkolesterolvärden vid fasta från gränsvärden (≥5,17 mmol/l - <6,2 mmol/l) vid studiens början till höga (≥6,2 mmol/l) var mycket vanligt.
- 4 Normala nivåer fasteglukos (<5,56 mmol/l) vid studiens början ökade till höga (≥7 mmol/l). Förändringar i fasteglukos från gränsvärden (≥5,56 - <7 mmol/l) vid studiens början till höga (≥7 mmol/l) var mycket vanligt.
- 5 Normala värden (<1,69 mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga (≥2,26 mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsvärden (≥1,69 mmol/l - <2,26 mmol/l) vid studiens början till höga (≥2,26 mmol/l) var mycket vanligt.
- 6 I kliniska prövningar var incidensen av parkinsonism och dystoni hos olanzapinbehandlade patienter numeriskt högre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant jämfört med placebobehandlade patienter. Olanzapinbehandlade patienter hade lägre incidens av parkinsonism, akatisi och dystoni i jämförelse med titrerade doser av haloperidol. Eftersom det saknas detaljerad information om tidigare individuella akuta och tardiva extrapyramidala rörelsestörningar, kan man för närvarande inte dra slutsatsen att olanzapin orsakar mindre tardiv dyskinesi och/eller andra tardiva extrapyramidala syndrom.
- 7 Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar har rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.
- 8 I 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 med ogynnsamma, kliniskt signifikanta förändringar som viktuppgång, glukos, total/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 även avsnitt 4.4). Gångrubbningar och fall är mycket vanliga biverkningar vid användning av olanzapin till denna patientgrupp. Pneumoni, förhöjd kroppstemperatur, letargi, erytem, synhallucinationer och urininkontinens rapporterades som vanliga biverkningar.

I kliniska studier på patienter med läkemedelsinducerad (dopaminagonistorsakad) 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 av olanzapin och litium eller natriumvalproat förekom en ökning i kroppsvikt 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 ökning i kroppsvikt om  $\geq 7$  % hos 39,9 % av patienterna, jämfört med kroppsvikten före studiens början.

#### Pediatrisk population

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

I följande tabell sammanfattas de biverkningar som rapporterats i högre frekvens hos ungdomar (i åldrarna 13 - 17 år) än hos vuxna samt biverkningar som endast observerats vid kliniska korttidsstudier på ungdomar. Kliniskt signifikant viktuppgång ( $\geq 7$  %) tycks uppträda oftare hos denna unga patientgrupp jämfört med vuxna med jämförbar exponering. Omfattningen av viktuppgången och andelen ungdomar som hade kliniskt signifikant viktuppgång var större hos dem som fick långtidsbehandling (minst 24 veckor) jämfört med dem som fick korttidsbehandling. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvensgrupperna definieras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

<p><b>Metabolism och nutrition</b>  <i>Mycket vanliga:</i> Viktuppgång<sup>13</sup>, förhöjd triglyceridnivå<sup>14</sup>, ökad aptit.  <i>Vanliga:</i> Förhöjd kolesterolnivå<sup>15</sup></p>
<p><b>Centrala och perifera nervsystemet</b>  <i>Mycket vanliga:</i> Sdering (inklusive hypersomni, letargi, somnolens).</p>
<p><b>Magtarmkanalen</b>  <i>Vanliga:</i> Muntorrhet</p>
<p><b>Lever och gallvägar</b>  <i>Mycket vanliga:</i> Förhöjda nivåer av levertransaminaser (ALAT/ASAT, se avsnitt 4.4).</p>
<p><b>Undersökningar</b>  <i>Mycket vanliga:</i> Minskat totalbilirubin, ökat GGT, förhöjd plasmapolaktinnivå.<sup>16</sup></p>

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

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

<sup>15</sup> Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från normalt vid studiens början ( $< 4,39$  mmol/l) till högt ( $\geq 5,17$  mmol/l) var vanligt. Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från gränsvärde vid studiens början ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) till högt ( $\geq 5,17$  mmol/l) var mycket vanligt.

<sup>16</sup> Förhöjda plasmapolaktinnivåer 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 till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 Fimea.  
Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Mycket vanliga symtom vid överdosering (>10 % incidens) är takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, olika extrapyramidala symtom och sänkt medvetandegrad, alltifrån sederig till koma. Andra medicinskt betydelsefulla överdoseringsföljder är delirium, krampfall, koma, eventuellt malignt neuroleptikasyndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier (<2 % av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd. Dödsfall har rapporterats vid akut överdosering med så pass låg akut överdos som 450 mg, men överlevnad har även rapporterats efter akut överdosering med cirka 2 g oralt olanzapin.

### Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot olanzapin. Framkallande av kräkning rekommenderas ej. Standardbehandling vid överdosering kan bli aktuellt (d.v.s. ventrikelsköljning, administrering av aktivt kol). Samtidig administrering av aktivt kol tycktes reducera den orala biotillgängligheten av olanzapin med 50 till 60 %.

Symtomatisk behandling och klinisk övervakning av vitala organfunktioner, inklusive behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödjande av andningsfunktionen, bör ges i förhållande till klinisk status. Adrenalin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonistaktivitet bör inte användas, eftersom betastimulering kan förvärra hypotonin.

Kardiovaskulär övervakning är nödvändig för att upptäcka eventuella arytmier. Noggrann medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, diazepiner, oxazepiner, tiazepiner och oxepiner  
ATC-kod: N05AH03

### Farmakodynamisk effekt

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

I de prekliniska studierna uppvisade olanzapin betydande receptoraflinitet ( $K_i$ ; <100 nM) för serotonin 5HT<sub>2A/2C</sub>-, 5HT<sub>3</sub>-, 5HT<sub>6</sub>-receptorer; dopamin D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>-, D<sub>5</sub>-receptorer; kolinerga muskarinreceptorer M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$ -adrenoreceptorer; och histamin H<sub>1</sub>-receptorer. I beteendestudier på djur uppvisade olanzapin 5HT-antagonism, dopaminantagonism och muskarinreceptorantagonism, vilket överensstämmer med receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade högre *in vitro*-affinitet för serotonin 5HT<sub>2</sub>- än för dopamin D<sub>2</sub>-receptorn och högre 5HT<sub>2</sub>- aktivitet än D<sub>2</sub>-aktivitet i *in vivo*-modeller. Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade avfyrning av mesolimbiska (A10) dopaminerga neuroner men hade endast liten effekt på reaktionsvägarna i striatum (A9) som är involverade i de motoriska funktionerna.

Olanzapin minskade "betingat undvikande" (conditioned avoidance response, CAR) i ett test som påvisar antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi, en effekt som tyder på motoriska biverkningar. Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Vid en PET-studie (Positron Emission Tomography) med friska, frivilliga försökspersoner som gavs en oral engångsdos (10 mg), befanns olanzapin binda i högre omfattning till 5HT<sub>2A</sub>-än till dopamin D<sub>2</sub>-receptorn. Vidare fann man i en studie med SPECT(single photon emission computed tomography)-bildteknik på schizofrena patienter att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till D<sub>2</sub> i striatum än de patienter som svarade på andra neuroleptika och risperidon, medan bindningsgraden var jämförbar med den hos patienter som svarar på klozapin.

#### Klinisk effekt

I två av två placebokontrollerade studier och två av tre jämförande studier med över 2 900 schizofrena patienter med både positiva och negativa symtom, visade olanzapin statistiskt signifikanta förbättringar av både negativa och positiva symtom.

Vid en multinationell, dubbelblind, jämförande studie med 1 481 patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom och andra schizofreniliknande tillstånd, med varierande grad av åtföljande depressiva symtom (basmedelvärde 16,6 på Montgomery-Åsbergs skattningsskala för depression) visade olanzapin, vid en prospektiv sekundäranalys, en statistiskt signifikant (p=0,001) förbättring av humöreffektmaßtet, mätt från studiens början till dess slut, där olanzapin var bättre än haloperidol (-6,0 respektive -3,1).

Olanzapin uppvisade bättre effekt än placebo och seminatriumvalproat (valproat) för 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 i remission från maniska och depressiva symtom vid 6 och 12 veckor. I en studie på patienter som fått litium eller valproat i minst 2 veckor gav ett tillägg av 10 mg olanzapin större reduktion av de maniska symtomen än enbart litium eller valproat efter 6 veckor.

I en 12 månader lång studie gällande förebyggande av återfall hos patienter med maniska episoder, som uppnått remission med olanzapin och sedan randomiserats till antingen olanzapin eller placebo, var olanzapin statistiskt signifikant överlägset placebo avseende det primära effektmåttet som var bipolärt återfall. Olanzapin var också statistiskt signifikant bättre än placebo för att förhindra antingen återfall i mani eller återfall i depression.

I en annan 12-månadersstudie av återfall hos patienter med maniska episoder som uppnått remission med en kombination av olanzapin och litium och sedan randomiserats till enbart olanzapin eller enbart litium, var olanzapin statistiskt inte sämre än litium avseende det primära effektmåttet som var bipolärt återfall (olanzapin 30,0 %, litium 38,3 %; p=0,055).

I en 18 månader lång sambehandlingsstudie på patienter med maniska eller blandade episoder, där patienterna stabiliserats med olanzapin och ett humörstabiliserande medel (litium eller valproat), var långtidsbehandling med olanzapin i kombination med litium eller valproat inte statistiskt signifikant bättre än endast litium eller valproat för att fördröja återfall i bipolär sjukdom, definierat enligt (symtomatiska) diagnostiska kriterier.

#### Pediatrisk population

Kontrollerade effektdata för ungdomar (i åldrarna 13 - 17 år) är begränsade till korttidsstudier vid schizofreni (6 veckor) och mani i samband med bipolär I-störning (3 veckor) från färre än 200 ungdomar. Olanzapin gavs i varierande dos utgående från en startdos på 2,5 mg och därefter upp till en maximal dos på 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 var större hos ungdomar än hos vuxna. Kontrollerade data saknas om bibehållen effekt och långtidssäkerheten (se avsnitt 4.4 och 4.8). Information om långtidssäkerhet kommer primärt från okontrollerade data från öppna studier.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Olanzapin absorberas väl efter oral administrering och maximal plasmakoncentration uppnås inom 5 till 8 timmar. Absorptionen påverkas inte av mat. Absolut oral biotillgänglighet i förhållande till intravenös administrering har inte fastställts.

### Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för olanzapin är ca 93 % i koncentrationsintervallet från ca 7 till ca 1 000 ng/ml. Olanzapin är huvudsakligen bundet till albumin och surt alfa<sub>1</sub>-glykoprotein.

### Metabolism

Olanzapin metaboliseras i levern genom konjugation och oxidation. Den cirkulerande huvudmetaboliten är 10-N-glukuronid som inte passerar blod-hjärnbarriären. Bildningen av N-desmetyl- och 2-hydroximetylmeteroliter sker via cytokrom P450 CYP1A2 och P450 CYP2D6. I djurstudier uppvisar båda dessa metaboliter betydligt lägre farmakologisk effekt *in vivo* än olanzapin. Den övervägande delen av den farmakologiska aktiviteten kommer från modermolekylen olanzapin.

### Elimination

Medelhalveringstiden av olanzapin hos friska frivilliga försökspersoner efter oral administrering varierar beroende på ålder och kön.

Friska, äldre (65 år och äldre) personer 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 dock 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 inte några avvikelser från normal biverkningsprofil.

Halveringstiden hos kvinnor jämfört med män är något förlängd (medelvärde 36,7 mot 32,3 timmar) och clearance är reducerat (18,9 mot 27,3 l/timme). Säkerhetsprofilen 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 nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/minut) jämfört med friska personer (medelvärde 37,7 mot 32,4 timmar), ej heller i clearance (21,2 mot 25,0 l/timme). En massbalansstudie visade att cirka 57 % av radioaktivt märkt olanzapin utsöndras i urinen, huvudsakligen som metaboliter.

### 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%).

### Rökning

Halveringstiden är längre hos icke-rökare jämfört med rökare (män och kvinnor) (medelvärde 38,6 respektive 30,4 timmar) och clearance är reducerat (18,6 respektive 27,7 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. Den övergripande variabiliteten 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 åldrarna 13-17 år): Olanzapins farmakokinetik är likartad hos ungdomar och vuxna. I kliniska studier var den genomsnittliga olanzapinexponeringen hos ungdomar omkring 27 % högre än hos vuxna. De demografiska skillnaderna mellan ungdomar och vuxna var bland annat lägre genomsnittlig kroppsvikt och färre andelrökare i ungdomsgruppen. Sådana faktorer bidrar möjligen till den högre genomsnittliga exponering som observerats hos ungdomar.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Akut toxicitet (vid engångsdos)

Symtomen på oral toxicitet vid engångsdos hos gnagare var desamma som för andra potenta neuroleptiska substanser: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniska kramper, salivering och minskad viktökning. Den letala median dosen var ca 210 mg/kg (mus) och 175 mg/kg (råtta). Hundar tolererade orala engångsdoser på upp till 100 mg/kg utan dödsfall. Kliniska tecken inkluderar sederig, ataxi, tremor, ökad hjärtfrekvens, ansträngd andning, mios och aptitlöshet. Hos apor har orala engångsdoser på upp till 100 mg/kg resulterat i utmattnings och vid högre doser, sänkt medvetandegrad.

### Toxicitet vid upprepade doser

I upp till 3 månader långa studier på mus och upp till 1 år långa studier på råtta och hund är de dominerande effekterna CNS-depression, antikolinerga effekter och perifera hematologiska störningar. Tolerans utvecklades mot CNS-depressionen. Tillväxtparametrarna var reducerade vid höga doser. Reversibla effekter som överensstämde med förhöjda prolaktinvärden hos råtta var bl.a. minskad ovarie- och livmodervikt och morfologiska förändringar i det vaginala epitelet och i bröstkörtlarna.

### Hematologisk toxicitet

Effekter på de hematologiska parametrarna observerades hos samtliga djurarter. De omfattar bl.a. dosrelaterade minskningar av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifika minskningar av cirkulerande leukocyter hos råtta. Däremot observerades inga tecken på benmärgscytotoxicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi utvecklades hos några hundar som behandlades med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapinexponering [AUC] är 12 till 15 gånger högre än hos människa som fått en dos på 12 mg). Hos hundar med cytopeni sågs inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

### Reproduktionstoxicitet

Olanzapin har inte konstaterats ha några teratogena effekter. Sederig påverkade parningsförmågan hos hanrättor. Östrogencykeln påverkades vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala dosen för människa) och reproduktionsparametrarna påverkades hos rättor som fått 3 mg/kg (9 gånger maximal humandos). Hos avkomman till rättor som fått olanzapin observerades fördröjd fetal utveckling och övergående sänkt aktivitetsnivå hos ungarna.

### Mutagenicitet

Olanzapin hade inga mutagena eller klastogena effekter i något av standardtesten, som omfattar mutagenicitetstest på bakterier samt däggdjurstester både *in vitro* och *in vivo*.

### Karcinogenicitet

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Cellactose (består av laktosmonohydrat och cellulosapulver)  
pregelatiniserad majsstärkelse  
majsstärkelse



vattenfri kolloidal kiseldioxid  
magnesiumstearat.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

*Olanzapin ratiopharm 2,5/7,5/15 och 20 mg tabletter*  
3 år

*Olanzapin ratiopharm 5 mg tabletter*  
4 år

*Olanzapin ratiopharm 10 mg tabletter*  
5 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen.  
Ljus- och fukt känsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA/Al/PVC-laminerad aluminiumblister i pappkartong.

Olanzapin ratiopharm 2,5/5/7,5/10/15/20 tabletter  
Förpackningsstorlekar på 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 56, 60, 70 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

ratiopharm GmbH, Ulm, Tyskland

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

2,5 mg: 22688  
5 mg: 22689  
7,5 mg: 22690  
10 mg: 22691  
15 mg: 22692  
20 mg: 22693

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

Datum för det första godkännandet: 6.11.2007  
Datum för den senaste förnyelsen: 30.8.2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

8.7.2020