

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### 5 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

#### 7,5 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg olantsapiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

#### 10 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

#### 15 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

#### 20 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

#### 5 mg:

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, halkaisijaltaan noin 8 mm, joissa toisella puolella merkintä ”5” ja toisella puolella jakourre.

Kalvopäällysteisen tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

#### 7,5 mg:

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, halkaisijaltaan noin 9 mm, joissa toisella puolella merkintä ”7.5”.

#### 10 mg:

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, halkaisijaltaan noin 10 mm, joissa toisella puolella merkintä ”10” ja toisella puolella jakourre.

Kalvopäällysteisen tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

#### 15 mg:

Vaaleansinisiä, soikeita, pituudeltaan noin 12 mm, joissa toisella puolella merkintä ”15” ja molemmilla puolilla jakouurre.

Kalvopäällysteisen tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

#### 20 mg:

Vaaleanpunaisia, soikeita, pituudeltaan noin 13 mm, joissa toisella puolella merkintä ”20” ja molemmilla puolilla jakouurre.

Kalvopäällysteisen tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

#### Aikuiset

Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon.

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

Kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon.

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Aikuiset

*Skitsofrenia:* Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia vuorokaudessa.

*Maniavaiheiden hoito:* Monoterapiassa aloitusannos on 15 mg olantsapiinia kerran päivässä.

Yhdistelmähoitossa aloitusannos on 10 mg olantsapiinia vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

*Kaksisuuntaisen mielialahäiriön estohoito:* Suositeltu aloitusannos on 10 mg olantsapiinia vuorokaudessa. Olantsapiinia maniavaiheiden hoitoon saaneilla potilailla estohoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella. Jos potilaalla ilmenee uusi maaninen, sekamuotoinen tai depressiivinen vaihe, olantsapiinihoitoa tulee jatkaa (hoitoannos optimoidaan tarpeen mukaan) lisäämällä mielialaoirelääkitys kliinisen tarpeen mukaan.

Skitsofrenian, maniavaiheiden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen estohoidossa päivittäinen annos voidaan säätää kliinisen hoitovasteen mukaan annosvälille 5-20 mg vuorokaudessa. Suositellun aloitusannoksen nostamista suositellaan vain kliinisen tilan uudelleen arvioinnin jälkeen eikä annosta tulisi nostaa alle 24 tunnin aikavälein. Tabletit voidaan ottaa ruokailusta riippumatta, sillä ruoka ei vaikuta olantsapiinin imeytymiseen. Kun olantsapiinihoito lopetetaan, on syytä harkita asteittaista hoitosta vieroittamista.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

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

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

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

### *Tupakointi*

Annostelua ei yleensä ole tarpeen muuttaa tupakoimattomilla potilailla.

Tupakointi saattaa indusoida olantsapiinin metaboliaa. Kliininen seuranta on suositeltavaa ja olantsapiiniannoksen nostoa pitää tarvittaessa harkita (ks. kohta 4.5).

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

(Ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Tunnettu ahdaskulmaglaukooman riski.

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

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

### *Dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai käytöshäiriöt*

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

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

### *Parkinsonin tauti*

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

### Maligni neuroleptioireyhtymä

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

### Hyperglykemia ja diabetes

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

### Lipidiarvojen muutokset

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

### Antikolinerginen vaikutus

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

### Maksan toiminta

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

### Neutropenia

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

### Hoidon lopettaminen

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

### QT-aika

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

### Tromboembolia

Ajallista yhteyttä olantsapiinihoidon ja tromboembolisten laskimotapahtumien välillä on ilmoitettu melko harvoin ( $\geq 0,1$  % ja  $< 1$  %). Syy-yhteyttä tromboembolisten laskimotapahtumien ja olantsapiinihoidon välillä ei ole vahvistettu. Skitsofreniaa sairastavilla potilailla on kuitenkin usein hankinnaisia tromboembolisten laskimotapahtumien riskitekijöitä, joten kaikki mahdolliset tromboembolisten laskimotapahtumien riskitekijät (esim. immobilisaatio) on otettava huomioon ja niiden ennaltaehkäisystä on huolehdittava.

### Keskushermoston yleinen toiminta

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

### Epileptiformiset kohtaukset

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

### Tardiivi dyskinesia

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

### Posturaalinen hypotensio

Kliinisissä tutkimuksissa posturaalista hypotensiota on ilmaantunut silloin tällöin vanhuksilla. Yli 65-vuotiaille suositellaan säännöllistä verenpaineen mittausta.

### Sydänäkkikuolema

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

### Pediatriiset potilaat

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

#### Olanzapin Sandoz sisältää laktoosia

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**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

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

#### CYP1A2:n induktio

Tupakointi tai 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 ( $C_{max}$ ) keskimääräiseen nousuun 54 % ei-tupakoivilla naisilla ja 77 % tupakoivilla miehillä. Käyrän alle jäävän (AUC)-pinta-alan keskimääräinen lisäys oli 52 % ja 108 % vastaavasti näissä potilasryhmissä. Pienempää olantsapiinin aloitusannosta on syytä harkita potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia tai jotain muuta CYP1A2:n inhibiittoria kuten siprofloksasiinia. Olantsapiinin annoksen pienentämistä on syytä harkita, jos potilaalle aloitetaan lääkitys CYP1A2:n inhibiittorilla.

#### Pienentynyt biologinen hyötyosuus

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

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

#### Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta.

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

Olantsapiinilla ei ollut interaktioita litiumin tai biperideenin kanssa.

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

#### Yleinen keskushermostovaikutus

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

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

#### QTc-aika

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

#### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

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

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

##### Aikuiset

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

##### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellaan spontaanisti ilmoitetut ja kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset ja laboratoriokokeiden poikkeavuudet. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

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

		Nenäverenvuoto <sup>9</sup>		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				
	Lievät ja ohimenevät antikolinergiset vaikutukset, mm. ummetus ja suun kuivuminen	Vatsan distensio <sup>9</sup> Syljen liikaeritys	Haimatulehdus <sup>11</sup>	
<b>Maksa ja sappi</b>				
	Maksan aminotransferaasiarvojen (ALAT, ASAT) ohimenevä ja oireeton nousu etenkin hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4)		Maksatulehdus (mm. hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio) <sup>11</sup>	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>				
	Ihottuma	Valoherkkyysreaktiot Hiustenlähtö		Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>				
	Nivelkipu <sup>9</sup>		Rabdomyolyysi <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 (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>				
	Erektiohäiriö miehillä Libidon heikkeneminen miehillä ja naisilla	Kuukautisten puuttuminen Rintojen kasvu Galaktorrea naisilla Gynekomastia/rintojen kasvu miehillä	Priapismi <sup>12</sup>	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				
	Voimattomuus Väsymys Turvotus Pyreksia <sup>10</sup>			
<b>Tutkimukset</b>				

Plasman prolaktiiniarvojen suurenemine n <sup>8</sup>	Alkalisen fosfaatin pitoisuuden suureneminen <sup>10</sup> Korkea kreatiini-kinasi-pitoisuus <sup>11</sup> Korkea gammaglutamyl-transferaasipitoisuus <sup>10</sup> Korkea virtsahappopitoisuus <sup>10</sup>	Kokonaisbilirubiinien suureneminen		
---	--	------------------------------------	--	--

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

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

<sup>3</sup> Lähtötilanteessa mitatut normaalit paastoarvot ( $< 5,17$  mmol/l) nousivat korkealle tasolle ( $\geq 6,2$  mmol/l). Lähtötilanteen lievästi koholla olevan kolesterolin paastoarvon ( $\geq 5,17$ – $< 6,2$  mmol/l) muutos korkealle tasolle ( $\geq 6,2$  mmol/l) oli hyvin yleistä.

<sup>4</sup> Lähtötilanteen normaalit paastoarvot ( $< 5,56$  mmol/l) 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 noin 30 %:lla olantsapiinilla hoidetuista potilaista, joilla prolaktiinipitoisuus oli normaali tutkimuksen alkaessa. Valtaosalla potilaista prolaktiinin suurenema oli yleensä lievää ja suurentunut arvo oli vähemmän kuin kaksi kertaa normaalin yläraja.

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

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

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

<sup>12</sup> Markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista raporteista havaittu haittatapahtuma. Arvioitu esiintymistiheys perustuu olantsapiinin koottuun tietokantaan ja 95 %:n luottamusvälin ylärajaan.

#### Pitkäaikainen käyttö (vähintään 48 viikkoa)

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

#### Lisätieto erityisryhmistä

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 10\%$ )

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

#### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

*Hyvin yleinen:* Painonnousu<sup>13</sup>, triglyseridiarvojen suureneminen<sup>14</sup>, ruokahalun voimistuminen

*Yleinen:* Kolesteroliarvojen suureneminen<sup>15</sup>

#### **Hermosto**

*Hyvin yleinen:* Sedaatio (mm. hypersomnia, letargia, uneliaisuus)

<b>Ruoansulatuselimistö</b> <i>Yleinen:</i> Suun kuivuminen
<b>Maksa ja sappi</b> <i>Hyvin yleinen:</i> Maksan aminotransferaasiarvojen (ALAT/ASAT) suureneminen (ks. kohta 4.4)
<b>Tutkimukset</b> <i>Hyvin yleinen:</i> Kokonaisbilirubiiniarvojen pieneneminen, GGT-arvojen suureneminen, plasman prolaktiinipitoisuuksien suureneminen <sup>16</sup>

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

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä 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 yliannostustapauksissa ovat ( $> 10\%$ :n ilmaantuvuus) takykardia, kiihtyneisyys/aggressiivisuus, dysartria, ekstrapyramidaalioireet ja tajunnan hämärtyminen vaihdellen sedaatiosta tajuttomuuteen.

Yliannoksen muihin kliinisesti merkittäviin seurauksiin kuuluvat delirium, kouristukset, kooma, mahdollinen maligni neuroleptioireyhtymä, hengityslama, aspiraatio, hyper- tai hypotensio, sydämen rytmihäiriöt ( $< 2\%$ :lla yliannostustapauksissa) ja sydän- ja hengitystoiminnan pysähdys. Fataaleja tapauksia on raportoitu niinkin matalalla akuutilla yliannoksella kuin 450 mg, mutta myös hengissä selviytyminen noin 2 g:n oraalilla yliannoksella on raportoitu.

### Hoito

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

Oireenmukaisiin hoitotoimiin ja vitaalitoimintojen seurantaan on ryhdyttävä potilaan kliinisen tilan mukaan. Hypotonia ja verenkiertokollapsi hoidetaan asianmukaisesti. Hengitystoimintaa on tuettava. Adrenaliinia, dopamiinia tai muita sympatomimeettejä, 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 mielialantasajäläke, jolla on laaja, useisiin reseptoreihin kohdistuva vaikutus.

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia ( $K_i < 100\text{nM}$ ) serotoniinireseptoreihin 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamiinireseptoreihin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kolnergisiin muskariinireseptoreihin M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H<sub>1</sub>-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyissä koe-eläinten käyttäytymiskokeissa saadut tulokset viittaavat 5-HT-, dopamiini- ja kolnergisten reseptorien 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 A<sub>10</sub>-dopaminergisten neuronien aktiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatumin A<sub>9</sub>-hermoratoihin, jotka liittyvät motorisiin toimintoihin. Olantsapiini vähensi ehdollistunutta välttämiskäyttäytymistä (mikä viittaa antipsykoottiseen vaikutukseen) annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet katalepsiaa (oire, joka viittaa motorikkaan liittyviin haittavaikutuksiin). Erona joihinkin muihin neurolepteihin olantsapiini lisää reaktioita ”anksiolyttisessä” testissä.

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Olantsapiini osoittautui teholtaan sekä plaseboa että valproaattiseminaatriumia (valproaattia) paremmaksi mitattaessa maanisten oireiden vähenemistä kolmen viikon aikana potilailla, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen vaihe tai sekamuotoinen sairauden jakso. Tutkimuksessa, jossa olantsapiinia verrattiin haloperidoliin, olantsapiini oli yhtä tehokas kuin haloperidoli mitattaessa maanisten ja depressiivisten oireiden suhteen remission saavuttaneiden potilaiden osuutta 6 ja 12 viikon hoidon jälkeen. Tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko pelkällä litiumilla tai pelkällä

valproaatilla vähintään kaksi viikkoa, olantsapiinin (10 mg) lisäys hoito-ohjelmaan litiumin ja valproaatin kanssa vähensi maanisia oireita enemmän kuin valproaatti tai litium yksinään 6 viikon hoidon jälkeen.

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

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

Kahdeksantoista kuukauden maanisen vaiheen tai sekamuotoisen vaiheen tutkimuksessa potilaat stabiloitiin yhdistelmähoidolla olantsapiini ja 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.

#### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Imeytyminen

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

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

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

Terveillä iäkkäillä henkilöillä (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat) olantsapiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi kuin nuoremmilla (51,8 vs. 33,8 t) ja puhdistuma pienempi (17,5 vs. 18,2 l/t). Iäkkäillä todettu farmakokinetiikan vaihtelu on kuitenkin nuoremmilla henkilöillä tavattavan vaihtelun rajoissa. 44:llä yli 65-vuotiaalla skitsofreniapotilaalla olantsapiinin annoksella 5-20 mg/vrk ei todettu tavanomaisesta poikkeavaa haittavaikutusprofiilia.

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min) ei muuttanut merkittävästi olantsapiinin eliminaation puoliintumisajan keskiarvoa verrattuna terveisiin henkilöihin (37,7 t vs. 32,4 t). Puhdistuman arvot olivat vastaavasti 21,2 l/t ja 25,0 l/t. Massatasapainotutkimus osoitti, että noin 57 % radioaktiivisesti leimatusta olantsapiinista erittyi virtsaan, pääasiassa metaboliitteina.

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Tupakointi

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

#### Toksisuus toistoannoksilla

Aina 3 kuukauteen asti kestäneissä hiirikokeissa ja aina 1 vuoteen kestäneissä rotta- ja koirakokeissa ilmeni pääasiassa keskushermoston 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 painon laskua sekä morfologisia muutoksia vaginan epiteelissä ja rintarauhasessa.

#### Hematologinen toksisuus

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

#### Lisääntymistoksisuus

Olantsapiinilla ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia. Sedaatio vaikutti urosrottien paritteluosuuteen. Kun annos oli 1,1 mg/kg (3 kertaa maksimi humaniannos) ilmeni vaikutuksia naarasrottien kiimakiertoon ja annoksilla 3 mg/kg (9 kertaa maksimi humaniannos) ilmaantui muutoksia lisääntymistä mittaviin muuttujiin. Olantsapiinia saaneiden rottien jälkeläisillä ilmeni sikiökehityksen hidastumista ja ohimenevästi myös poikasten aktiivisuuden laskua.

#### Mutageenisuus

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

#### Karsinogeenisuus

Hiiri- ja rottakokeissa olantsapiini ei ole karsinogeeninen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*5 mg, 7,5 mg ja 10 mg:*

*Tabletin ydin:*

Laktoosi (monohydraattina)

Hydroksiipropyylise lluloosa

Krospovidoni

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti

*Tabletin päällyste:*

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

*15 mg:*

*Tabletin ydin:*

Laktoosi (monohydraattina)

Hydroksiipropyylise lluloosa

Krospovidoni

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti

*Tabletin päällyste:*  
Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

*20 mg:*  
*Tabletin ydin:*  
Laktoosi (monohydraattina)  
Hydroksiopropyylluloosa  
Krospovidoni  
Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti

*Tabletin päällyste:*  
Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Kestoaika tablettipurkin ensimmäisen avaamisen jälkeen:  
6 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100, 500 kalvopäällysteistä tablettia  
Tablettipurkki: 50, 100, 250, 500 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 22837  
7,5 mg: 22838  
10 mg: 22839  
15 mg: 22840  
20 mg: 22841

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.09.2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.01.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.09.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapin Sandoz 5 mg, filmdragerade tabletter  
Olanzapin Sandoz 7,5 mg, filmdragerade tabletter  
Olanzapin Sandoz 10 mg, filmdragerade tabletter  
Olanzapin Sandoz 15 mg, filmdragerade tabletter  
Olanzapin Sandoz 20 mg, filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### 5 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg olanzapin.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 148,22 mg laktos (som monohydrat).

#### 7,5 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg olanzapin.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 222,33 mg laktos (som monohydrat).

#### 10 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg olanzapin.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 296,44 mg laktos (som monohydrat).

#### 15 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg olanzapin.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 169,31 mg laktos (som monohydrat).

#### 20 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg olanzapin.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 225,75 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

#### 5 mg:

Vita, runda, bikonvexa, ca 8 mm i diameter, med präglingen ”5” på ena sidan och en brytskåra på andra sidan.

Den filmdragerade tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### 7,5 mg:

Vita, runda, bikonvexa, ca 9 mm i diameter, med präglingen ”7.5” på ena sidan.

#### 10 mg:

Vita, runda, bikonvexa, ca 10 mm i diameter, med präglingen ”10” på ena sidan och en brytskåra på andra sidan.

Den filmdragerade tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### 15 mg:

Ljusblå, ovala, ca 12 mm långa, med präglingen "15" på ena sidan och en brytskåra på båda sidorna. Den filmdragerade tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### 20 mg:

Rosa, ovala, ca 13 mm långa, med präglingen "20" på ena sidan och en brytskåra på båda sidorna. Den filmdragerade tabletten kan delas i två lika stora doser.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Vuxna

Olanzapin är indicerad för behandling av schizofreni.

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

Behandling av måttlig till svår manisk episod.

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

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Vuxna

*Schizofreni:* Rekommenderad startdos för olanzapin är 10 mg/dag.

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

*Profylax av återfall vid bipolär sjukdom:* Rekommenderad startdos är 10 mg/dag. Patienter som fått olanzapin för behandling av manisk episod kan fortsätta behandlingen med samma dos för den profylaktiska behandlingen. Om en ny manisk, blandad eller depressiv episod inträffar, ska olanzapinbehandlingen fortsätta (med dosoptimering vid behov), 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 bör göras först efter en klinisk utvärdering och bör då ske med minst 24 timmars intervall. Olanzapin kan ges 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) erfordras i allmänhet ej men bör övervägas för patienter över 65 år när kliniska faktorer motiverar detta (se även avsnitt 4.4).

##### *Nedsatt njur- och/eller leverfunktion*

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

##### *Rökare*

Startdos och dosintervall behöver normalt inte vara annorlunda för rökare än för icke-rökare. Metabolismen av olanzapin kan induceras av rökning. Klinisk monitorering rekommenderas och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om det behövs (se avsnitt 4.5).

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

(Se avsnitt 4.5 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **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 noggrant följas upp under denna period.

#### *Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar*

Olanzapin rekommenderas inte till patienter med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar på grund av ökad mortalitet och risk för cerebrovasculära biverkningar. Mortalitetsincidensen fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska studier (6–12 veckors behandlingstid) med äldre patienter (genomsnittsålder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Den högre mortalitetsincidensen var inte relaterad till olanzapindosen (genomsnittlig dagsdos 4,4 mg) eller behandlingens längd. Predisponerande riskfaktorer för ökad mortalitet innefattar ålder > 65 år, dysfagi, behandling med lugnande medel, malnutrition och dehydrering, pulmonella tillstånd (pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobehandlade oberoende av dessa riskfaktorer.

I dessa kliniska studier rapporterades cerebrovasculära biverkningar (t.ex. stroke, transitorisk ischemisk attack) vilka även inkluderade dödsfall. De cerebrovasculära biverkningarna var tre gånger vanligare hos olanzapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade (1,3 % respektive 0,4 %). Alla olanzapin- respektive placebobehandlade patienter, som fick cerebrovasculära biverkningar, hade riskfaktorer för detta. Hög ålder (>75 år) och vaskulär demens/demens av blandad typ 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 även avsnitt 4.8), och vid behandling av psykotiska symtom var olanzapin inte effektivare än placebo. I dessa studier krävdes att patienterna vid starten var stabila med den lägsta effektiva dosen av sitt läkemedel (dopaminagonist) mot Parkinsons sjukdom och att de skulle behandlas med samma läkemedel och dosering mot denna sjukdom genom hela studien. Olanzapin gavs initialt i dosen 2,5 mg/dygn och titrerades till maximalt 15 mg/dygn baserat på studieläkarens bedömning.

#### *Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)*

NMS är ett tillstånd som sammankopplas med antipsykotisk medicinering och som kan vara livshotande. Sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med olanzapin. Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm).

Ytterligare tecken kan inkludera 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 manifestationer 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 gällande antipsykotiska riktlinjer, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart, efter 3 månader och därefter årligen. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inklusive Olanzapin Sandoz, 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, ska regelbunden glukoskontroll göras. Vikten ska 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 studier (se avsnitt 4.8). Lipidförändringarna ska behandlas på sätt som anses kliniskt lämpligt, särskilt hos patienter som lider av dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer att utveckla störningar i lipidomsättningen. Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande Olanzapin Sandoz, ska lipidkontroll göras regelbundet enligt gällande antipsykotiska riktlinjer, t.ex. vid behandlingsstart, efter 3 månader och därefter vart femte år.

#### Antikolinerg aktivitet

*In vitro* uppvisade olanzapin antikolinerg aktivitet, men i de kliniska studierna konstaterades endast en låg frekvens av sådana effekter. Eftersom klinisk erfarenhet är begränsad för patienter med samtidig annan sjukdom tillråds försiktighet vid förskrivning av olanzapin till patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus och liknande sjukdomar.

#### Leverfunktion

Övergående, asymtomatisk förhöjning av levertransaminaser, ALAT och ASAT, är vanligt, särskilt i början av behandlingen, varför försiktighet tillråds och uppföljning ska genomföras vid behandling av patienter med förhöjda ALAT- och/eller ASAT-värden samt patienter med tecken på försämrad leverfunktion, patienter med nedsatt leverfunktion och patienter som behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel. I fall när hepatit (inklusive hepatocellulär eller kolestatisk leverskada eller blandleverskada) diagnostiserats ska behandling med olanzapin avslutas.

#### Neutropeni

Försiktighet ska iaktas hos patienter med låga leukocyt- och/eller neutrofilvärden, hos patienter som får läkemedel som är kända för att orsaka neutropeni, hos patienter som tidigare har haft läkemedelsinducerad benmärgssuppression/toxicitet eller benmärgssuppression förorsakad av annan samtidig sjukdom, strålbehandling eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofil sjukdom eller myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som vanlig biverkan då olanzapin intagits samtidigt med valproat (se avsnitt 4.8).

#### Utsättande av behandlingen

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

#### QT-intervall

Kliniskt betydelsefull QTc-förlängning (Fridericia QT-korrigerad (QTcF)  $\geq 500$  millisekunder (msek) vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet hos patienter med utgångsvärde QTcF  $< 500$  msek) har förekommit i mindre vanliga fall (0,1 % till 1 %) i kliniska studier hos patienter som behandlats med olanzapin men inga signifikanta skillnader i relaterade kardiella händelser jämfört med placebo observerades. Man bör dock vara försiktig då olanzapin förskrivs tillsammans med läkemedel, som

kan förlänga QTc-tiden, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, 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, ska alla tänkbara riskfaktorer för ventromboemboli, t.ex. immobilisering, identifieras och preventiva åtgärder insättas.

#### Generell CNS-aktivitet

På grund av olanzapins primära CNS-effekt ska försiktighet iaktas 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.

#### Krampanfall

Försiktighet ska iaktas då olanzapin ges till patienter med känd benägenhet för krampanfall, eller som utsätts för faktorer som kan sänka krampanfallströskeln. Krampanfall har rapporterats som en mindre vanlig biverkning i samband med olanzapinbehandling. I de flesta av dessa fall har en känd benägenhet för krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall rapporterats.

#### Tardiv dyskinesi

I jämförande kliniska studier som pågick i upp till ett år gav olanzapin upphov till statistiskt signifikant lägre incidens behandlingsrelaterad dyskinesi. Risken för tardiv dyskinesi ökar dock vid långtidsbehandling. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska man överväga att minska dosen eller avbryta behandlingen med olanzapin helt. Dessa symtom kan kortvarigt försämrats och även uppkomma efter avslutande av behandling.

#### Postural hypotoni

Postural hypotoni observerades i låg frekvens hos äldre patienter i de kliniska försöken. 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 kohort icke experimentell 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.

#### Pediatriska patienter

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

#### Olanzapin Sandoz innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts med 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

Olanzapins metabolism kan induceras vid 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, dock rekommenderas klinisk övervakning, och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om så erfordras (se avsnitt 4.2).

#### Hämning av CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2-hämmare, har 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 erhållit fluvoxamin. AUC för olanzapin ökade med i genomsnitt 52 % respektive 108 %. En lägre startdos av olanzapin bör övervägas till patienter som använder fluvoxamin eller någon annan CYP1A2-hämmare, som t ex ciprofloxacin. En sänkning av olanzapindosen bör övervägas om behandling med en CYP1A2-hämmare påbörjas.

#### Sänkt biotillgänglighet

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

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

#### Potentiell påverkan av olanzapin på andra läkemedel

Olanzapin kan motverka de direkta eller indirekta effekterna av dopaminagonister.

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

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

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

#### CNS-påverkan

Försiktighet ska iakttas hos patienter som förbrukar alkohol eller får läkemedel som kan ge CNS-depression.

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

#### QTc-intervall

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

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

#### Graviditet

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

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

### Amning

Utsöndring av olanzapin i modersmjölken har visats i en studie på ammande friska kvinnor. Barnets exponering (mg/kg) vid steady state uppskattades till i genomsnitt 1,8 % av moderns olanzapindos (mg/kg). Amning under behandling med olanzapin tillråds ej.

### Fertilitet

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

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

Inga studier har utförts. Eftersom olanzapin kan ge dåsighet och yrsel ska patienterna varnas för användning av maskiner, inklusive att framföra motorfordon.

## 4.8 Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

#### Vuxna

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

### Summering av biverkningar i tabellform

I nedanstående biverkningstabell upptas de biverkningar och laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och vid kliniska studier. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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>	Maligt 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	Pankreatit <sup>11</sup>	
<b>Lever och gallvägar</b>				
	Övergående, 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 utsättningsyndr om (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>				
	Erektill dysfunktion hos män Minskad libido hos båda könen	Amenorré Bröstförstoring Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/bröst- förstoring 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 plasmaprolaktin- nivå <sup>8</sup>	Ökat alkaliskt fosfatas <sup>10</sup> Hög kreatinfosfokinas- nivå <sup>11</sup> Hög gammaglutamyl- transferasnivå <sup>10</sup> Hög urinsyranivå <sup>10</sup>	Ökad total bilirubinnivå		

<sup>1</sup> Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla viktgrupper 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 gick upp i vikt  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  och  $\geq 25\%$  jämfört med kroppsvikten vid studiens början.

<sup>2</sup> De större ökningarna i fastande lipidvärden (totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider) inträffade hos patienter som inte visade några störningar i lipidomsättningen vid studiens början.

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

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

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

<sup>6</sup> I kliniska studier var incidensen parkinsonism och dystoni hos olanzapinbehandlade patienter numeriskt högre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant jämfört med placebobehandlade patienter. Olanzapinbehandlade patienter hade lägre incidens parkinsonism, 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.

<sup>7</sup> Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar har rapporterats vid abrupt avslutande av behandlingen med av olanzapin.

<sup>8</sup> I kliniska studier 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 stannade på en nivå under det dubbla värdet för den övre normalgränsen.

<sup>9</sup> Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

<sup>10</sup> Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

<sup>11</sup> Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

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

#### Långtidsbehandling (minst 48 veckor)

Andelen patienter som hade ogynnsamma, kliniskt signifikanta förändringar gällande viktuppgång, glukos, 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 med äldre patienter med demens har olanzapinbehandling resulterat i en högre mortalitetsincidens och en högre frekvens av cerebrovasculära biverkningar jämfört med placebo (se avsnitt 4.4). Gångrubbingar och fall är mycket vanliga biverkningar vid användning av olanzapin hos denna patientgrupp. Pneumoni, förhöjd kroppstemperatur, letargi, erytem, synhallucinationer och urininkontinens rapporterades som vanliga biverkningar.

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

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

#### Pediatrik population

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

I följande tabell upptas de biverkningar som rapporterats i högre frekvens hos ungdomar (i åldrarna 13–17 år) än hos vuxna eller biverkningar som endast identifierats vid kliniska korttidsstudier med ungdomar. Kliniskt signifikant viktuppgång ( $\geq 7\%$ ) tycks uppträda oftare hos ungdomar 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.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används:

Mycket vanliga ( $\geq 10\%$ )

Vanliga ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ )

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

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

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoserig

### 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 viktiga sequela är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptiskt syndrom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier (< 2 % av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd. Dödsfall har rapporterats vid en dos om endast 450 mg. Emellertid har överlevnad rapporterats vid överdosering med 2 g olanzapin oralt.

### Behandling

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

Symtomatisk behandling och klinisk uppföljning av vitalfunktioner, inkluderande behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödjande av andningsfunktionen, bör ges i förhållande till klinisk status. Adrenalin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonisteffekt ska inte användas eftersom betastimulering kan förvärra hypotoni. Kardiovaskulär uppföljning är nödvändig för att upptäcka eventuella arytmier. 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 en stämningsstabiliserare som uppvisar en bred farmakologisk profil för en rad olika receptorer.

I de prekliniska studierna visade olanzapin ( $K_i$ ; <100 nM) receptoraffinitet för serotonin  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; dopamin  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; kolinergera muskarinreceptorer  $M_1$ – $M_5$ ; alfa-1-adrenoreceptorer och histamin- $H_1$ -receptorer. Beteendestudier på djur visade  $5HT$ , dopamin och kolinerger antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade större *in vitro* affinitet för serotonin  $5HT_2$  än för dopamin- $D_2$ -receptorn och större  $5HT_2$  *in vivo* aktivitet än  $D_2$ . Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade aktiviteten vid mesolimbiska ( $A_{10}$ ) dopaminerga neuron men hade liten effekt på de striatala ( $A_9$ ) förgreningarna som är involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskar ett stereotyp beteende, ett mått på antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi (motorisk biverkan). Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Resultat från en PET-studie (Positron Emission Tomography) med friska försökspersoner som givits en oral engångsdos av 10 mg visar att olanzapin binds mer till  $5HT_{2A}$  än dopamin- $D_2$ -receptorn. I ytterligare en studie (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) på schizofrena patienter konstaterades att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till striatal  $D_2$  än de patienter som svarade på typiska neuroleptika och risperidon, en effekt jämförbar med klozapins.

#### Klinisk effekt

I 2 av 2 placebokontrollerade studier och 2 av 3 studier med aktiv kontroll, inkluderande över 2 900 schizofrena patienter med både positiva och negativa symtom, visade olanzapin en statistiskt signifikant förbättring av både negativa och positiva symtom.

En internationell, dubbelblind, jämförande studie inkluderande 1 481 patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom och andra schizofreniliknande tillstånd med varierande grad av åtföljande depressiva symtom (basmedelvärde 16,6 på Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale) har genomförts. Den visade att olanzapin, vid en prospektiv sekundäranalys, gav en förändring av



Friska, äldre (65 år och äldre) försökspersoner har en förlängd halveringstid jämfört med yngre försökspersoner (medelvärde 51,8 mot 33,8 timmar) och clearance är reducerat (17,5 mot 18,2 l/timme). Den farmakokinetiska variabiliteten hos äldre personer ligger 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 någon skillnad i biverkningsprofil.

Halveringstiden hos kvinnor i jämförelse med män är något förlängd (medelvärde 36,7 mot 32,3 timmar) och clearance är reducerat (18,9 mot 27,3 l/timme). Biverkningsprofilen av 5–20 mg olanzapin är dock jämförbar mellan kvinnor (n = 467) och män (n = 869).

#### Nedsatt njurfunktion

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

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Rökning

Halveringstiden är längre hos icke-rökare i jämförelse med rökare (män och kvinnor) (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. Variabiliteten i de farmakokinetiska egenskaperna för olanzapin är dock större mellan individer än den inverkan som ålder, kön eller rökning har på clearance och halveringstid.

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

#### Pediatrisk population

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Akut toxicitet (vid engångsdos)

Symtomen på oral toxicitet hos gnagare är desamma som för andra potenta neuroleptiska substanser: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniska kramper, salivavsöndring och minskad viktökning. I medeltal är den letala dosen ca 210 mg/kg (mus) och 175 mg/kg (råtta). Hund tolererar en singel oral dos upp till 100 mg/kg utan dödsfall. Kliniska tecken inkluderar sederig, ataxi, tremor, ökad hjärtfrekvens, ansträngd andning, mios och anorexi. Hos apa har engångsdoser upp till 100 mg/kg resulterat i utmattning och vid högre doser, sänkt medvetandegrad.

#### Toxicitet vid upprepade doser

I 3-månadersstudier på mus och 1-årsstudier på råtta och hund är de dominerande effekterna CNS-depression, antikolinerga effekter och perifera hematologiska störningar. Tolerans utvecklas mot CNS-

depression. Tillväxtparametrarna minskar vid höga doser. Reversibla effekter av förhöjda prolaktinvärden hos råttor inkluderar minskad ovarie- och livmodervikt och morfologiska förändringar i det vaginala epitelet och i bröstkörtlarna.

#### Hematologisk toxicitet

Effekter på de hematologiska parametrarna ses hos samtliga djurarter. De omfattar dosrelaterad minskning av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifik minskning av cirkulerande leukocyter hos råttor; dock ses inga tecken på benmärgscytotoxicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi kan ses hos några hundar som behandlats med 8 eller 10 mg/kg/dag (AUC 12–15 gånger större än hos människa efter en dos av 12 mg). Hos hundar med cytopeni ses inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

#### Reproduktionstoxikologi

Olanzapin har inga teratogena effekter. Sederig påverkar parningsförmågan hos hanråttor. Östrogencykeln påverkas vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala dosen för människa) och reproduktionsparametrar påverkas hos råttor som får 3 mg/kg (9 gånger maximal humandos). Hos avkomman till råttor som erhållit olanzapin ses försening i fetal utveckling och övergående minskad aktivitet.

#### Mutagenicitet

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

#### Karcinogenicitet

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

5 mg, 7,5 mg och 10 mg:

*Tabletkärna:*

Laktos (som monohydrat)

Hydroxipropylcellulosa

Krospovidon

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

*Tablettdragering:*

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talk

15 mg:

*Tabletkärna:*

Laktos (som monohydrat)

Hydroxipropylcellulosa

Krospovidon

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

*Tablettdragering:*

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Titandioxid (E171)  
Talk  
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

20 mg:

*Tablettkärna:*

Laktos (som monohydrat)  
Hydroxipropylcellulosa  
Krospovidon  
Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat

*Tablettdragering:*

Polyvinylalkohol  
Makrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Röd järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Hållbarhet efter det första öppnandet av HDPE-burken:  
6 månader.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaring efter det första öppnandet av HDPE-burken:  
Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Filmdragerade tablettorna är förpackade i aluminium/aluminium-blister och insatta i kartong, eller är förpackade i HDPE-burkar med torkmedel i locket.

Förpackningsstorlekar:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100, 500 filmdragerade tabletter  
Burk: 50, 100, 250, 500 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 22837  
7,5 mg: 22838  
10 mg: 22839  
15 mg: 22840  
20 mg: 22841

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

Datum för det första godkännandet: 29.09.2008  
Datum för den senaste förnyelsen: 16.01.2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.09.2024