

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olanzapin ratiopharm 5 mg tabletti, suussa hajoava
Olanzapin ratiopharm 10 mg tabletti, suussa hajoava
Olanzapin ratiopharm 15 mg tabletti, suussa hajoava
Olanzapin ratiopharm 20 mg tabletti, suussa hajoava

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 47,5 mg laktoosia, 0,26 mg sakkaroosia ja 2,25 mg aspartaamia (E951).

10 mg

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 95 mg laktoosia, 0,53 mg sakkaroosia ja 4,5 mg aspartaamia (E951).

15 mg

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 142,5 mg laktoosia, 0,79 mg sakkaroosia ja 6,75 mg aspartaamia (E951).

20 mg

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 190 mg laktoosia, 1,06 mg sakkaroosia ja 9,0 mg aspartaamia (E951).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava.

5 mg

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 8 mm.

10 mg

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 10 mm.

15 mg

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 11 mm.

20 mg

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 12 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon.

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

Olantsapiini on myös tarkoitettu kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Skitsofrenia

Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia päivässä.

Maniavaiheiden hoito

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön estohoito

Suosittelu aloitusannos on 10 mg olantsapiinia päivässä. Olantsapiinia maniavaiheiden hoitoon saaneilla potilailla estohoitoa jatketaan samalla annoksella. Jos potilaalla ilmenee uusi maaninen, sekamuotoinen tai depressiivinen vaihe, olantsapiinihoitoa tulee jatkaa (hoitoannos optimoidaan tarpeen mukaan) lisäämällä mielialaoirelääkitys kliinisen tarpeen mukaan.

Skitsofrenian, maniavaiheiden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen eston hoidossa päivittäinen annos voidaan säätää potilaan yksilöllisen 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.

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

Kun olantsapiinihoito lopetetaan, on syytä harkita asteittaista hoidosta vieroittamista.

Olanzapin ratiopharm suussa hajoava tabletti on bioekvivalentti päällystettyjen tablettien kanssa, eli sen imeytymisnopeus ja -aste ovat samaa luokkaa kuin tavallisen tabletin. Suussa hajoavien tablettien annokset ja antotiheydet ovat myös samat kuin tavallisten tablettien. Suussa hajoavat olantsapiinitabletit ovat vaihtoehtoinen lääkekuoto päällystetyille tableteille.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät

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

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

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

Tupakointi

Aloitusannosta ja enimmäisannosta ei rutiinomaisesti ole tarpeen muuttaa tupakoivilla suhteessa tupakoimattomiin potilaisiin. Tupakointi voi 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.

Jos 2,5 mg:n annosmuutos katsotaan tarpeelliseksi, tulisi käyttää olantsapiinin muita lääkemuoja.

(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 potilailla (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Olanzapin ratiopharm suussa hajoava tabletti laitetaan suuhun, missä se liukenee nopeasti sylkeen ja voidaan niellä helposti. Suussa hajoavaa tablettia on vaikea ottaa pois suusta. Koska suussa hajoava tabletti on hauras, se on syytä poistaa läpipainopakkauksessaan vasta ottamishetkellä.

Vaihtoehtoisesti tablettin voi sekoittaa lasilliseen vettä tai muuta sopivaa juomaa (appelsiini- tai omenamehua, maitoa tai kahvia) juuri ennen sen ottoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on tunnettu ahdaskulmaglaukooman riski.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Dementiaan liittyvä psykoosi ja 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 käytöshäiriöitä, olantsapiinia saaneiden potilaiden kuolleisuus oli kaksinkertainen lumeryhmän potilaisiin verrattuna (3,5 % vs. 1,5 %). Suurentunut kuolleisuus ei liittynyt olantsapiiniannokseen (vuorokausiannos keskimäärin 4,4 mg) eikä hoidon keston. Riskitekijöitä, jotka saattavat suurentaa näiden potilaiden kuolleisuutta olantsapiinihoidon aikana, ovat yli 65 vuoden ikä, nielemisvaikeudet, sedaatio, aliravitsemus ja nestehukka, keuhkosairaudet (esim. keuhkokuume tai aspiraatiokeuhkokuume) ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö. Kuolleisuus oli kuitenkin suurempi olantsapiinihoitoa kuin lumehoitoa saaneilla potilailla näistä riskitekijöistä riippumatta.

Samoissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin aivoverenkiertoon kohdistuvia haittatapahtumia

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

Parkinsonin tauti

Olantsapiinia ei suositella käytettäväksi dopamiiniagonistien käyttöön liittyvän psykoosin hoitoon Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Parkinsonin taudin oireiden pahenemista ja hallusinaatioita ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti ja useammin kuin lumeryhmässä (ks. kohta 4.8), eikä olantsapiini ollut psykoottisten oireiden hoidossa lumelääkettä tehokkaampi. Näiden tutkimusten sisäänottovaiheessa potilaiden taudin tuli olla hallinnassa Parkinson-lääkkeen (dopamiiniagonistin) pienimmällä tehokkaalla annoksella, eikä Parkinson-lääkettä tai sen annostusta saanut muuttua 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. kreatiinifosfokinaasi- arvojen suureneminen, myoglobinuria (rbdomyolyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Potilaan kaikki psykoosilääkevalmisteet (myös olantsapiini) on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia merkkejä ja oireita tai hänelle nousee selittämätön korkea kuume ilman muita malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita.

Hyperglykemia ja diabetes

Melko harvoin on raportoitu hyperglykemiaa, diabeteksen ilmenemistä tai diabeteksen hoitotasapainon huononemista, johon on harvoin liittynyt ketoasidoosi tai kooma. Muutama em. tapauksista johti potilaan kuolemaan (ks. 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, 3 kuukauden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain. Mitä tahansa psykoosilääkevalmistetta, mukaan lukien olantsapiinia, saavia potilaita on seurattava hyperglykemian löydösten ja oireiden varalta (kuten polydipsia, polyuria, lisääntynyt syöminen ja heikotus). Diabeetikoita tai riskitekijöiden vuoksi diabetesvaarassa olevia potilaita on seurattava säännöllisesti sokeritasapainon heikkenemisen varalta. Potilaan painoa tulee seurata säännöllisesti, eli olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, yhden, kahden ja kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen neljännesvuosittain.

Lipidiarvojen muutokset

Olantsapiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lipidiarvojen epäsuotuisia muutoksia (ks. kohta 4.8). Lipidiarvojen muutokset tulee hoitaa kliinisesti asianmukaisella tavalla erityisesti potilailla, joilla on poikkeavat rasva-arvot tai joilla on riskitekijöitä rasva-aineenvaihdunnan häiriön kehittymiselle. Millä tahansa psykoosilääkevalmisteella, mukaan lukien olantsapiinilla, hoidetuilla potilailla tulee seurata veren rasva-arvoja käytössä olevien psykoosilääkkeiden ohjeiden mukaan, eli olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, 3 kuukauden kuluttua ja sen jälkeen joka viides vuosi.

Antikolinerginen vaikutus

Vaikka *in vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla havaittiin olevan antikolinergisia vaikutuksia,

kliinisissä tutkimuksissa niiden ilmaantuminen on ollut vähäistä. Koska kliinistä kokemusta olantsapiinin käytöstä potilailla, joilla on jokin samanaikainen sairaus, on niukalti, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä olantsapiinia potilaille, joilla on prostatahypertrofia, paralyttinen ileus tai muu tila, jossa antikolinerginen vaikutus on epäedullinen.

Maksan toiminta

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

Neutropenia

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

Hoidon lopettaminen

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

Kouristuskohtaukset

Olantsapiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden anamneesissa on kouristuskohtauksia tai joiden tilaan liittyy tekijöitä, jotka voivat alentaa kohtauskynnystä. Kouristuskohtauksia on raportoitu melko harvoin olantsapiinihoitoa saaneilla potilailla. Useimmissa näistä tapauksista potilaan anamneesissa oli kouristuskohtauksia tai niitä aiheuttavia riskitekijöitä.

Tardiivi dyskinesia

Vertailevissa, enimmäkseen vuoden kestäneissä tutkimuksissa olantsapiinia saavilla potilailla ilmeni tilastollisesti merkitsevästi vähemmän hoidon aikaista dyskinesiaa kuin vertailuvalmisteilla hoidetuilla potilailla. Tardiivin dyskinesian riski kasvaa pitkäaikaishoidossa, joten jos olantsapiinia saavalla potilaalla ilmenee tardiiviin dyskinesiaan sopivia merkkejä tai oireita, on syytä harkita olantsapiiniannoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista. Nämä oireet voivat pahentua tilapäisesti tai jopa ilmaantua hoidon lopettamisen jälkeen.

Posturaalinen hypotensio

Kliinisissä olantsapiinitutkimuksissa posturaalista hypotensiota ilmeni harvoin iäkkäillä potilailla. Yli 65-vuotiaille suositellaan säännöllistä verenpaineen mittausta.

Sydänäkkikuolema

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

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

Laktoosi

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

Sakkaroosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin - imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Aspartaami (E951)

Aspartaami hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa suun kautta annettuna. Hydrolyysin yksi päätuotteista on fenyylialaniini. Se voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

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

CYP1A2:n induktio

Tupakointi tai karbamatsepiinilääkitys voivat indusoida olantsapiinin metaboliaa, mikä voi aiheuttaa olantsapiinipitoisuuksien laskua. Olantsapiinin puhdistumassa on havaittu ainoastaan vähäistä tai kohtalaista nousua. Kliiniset seuraamukset ovat todennäköisesti rajalliset, mutta kliininen seuranta on suositeltavaa ja tarvittaessa voidaan harkita olantsapiiniannoksen nostamista (ks. kohta 4.2).

CYP1A2:n inhibiitio

Fluvoksamiinin, spesifisen CYP1A2:n inhibiittorin on osoitettu merkitsevästi estävän olantsapiinin metaboliaa. Fluvoksamiinin samanaikainen käyttö johti olantsapiinin huippupitoisuuden (C_{max}) keskimääräiseen 54 %:in nousuun ei-tupakoivilla naisilla ja 77 %:in nousuun tupakoivilla miehillä. AUC -käyrän alle jäävän pinta-alan keskimääräinen lisäys oli samoissa potilasryhmissä vastaavasti 52 % ja 108 %. Pienempää olantsapiinin aloitusannosta on syytä harkita potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia tai jotain muuta CYP1A2:n inhibiittoria, kuten siprofloksasiinia. Olantsapiiniannoksen pienentämistä on syytä harkita, jos potilaalle aloitetaan hoito CYP1A2:n inhibiittorilla.

Pienentynyt biologinen hyötyosuus

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

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

Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta.

Olantsapiini ei inhiboi keskeisiä CYP450-isoentsyymejä *in vitro* (esim. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Näin ollen ei ole odotettavissa erityisiä interaktioita seuraavien lääkkeiden ja olantsapiinin samanaikaisen käytön yhteydessä: trisykliset antidepressantit (pääasiassa CYP2D6 -reitti), varfariini (CYP2C9), teofylliini (CYP1A2) tai diatsepaami (CYP3A4 ja 2C19). Em. on myös osoitettu *in vivo* -tutkimuksin, joissa yllä mainittujen lääkeaineiden metabolian estymistä ei havaittu.

Olantsapiinilla ei ole nähty interaktioita litiumin tai biperideenin kanssa.

Valproaatin pitoisuusseurantaan (plasmasta) 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 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittävän laajoja ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla naisilla. 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 riskiin oikeuttaa niin tekemään.

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

Imetys

Imettävillä, terveillä naisilla tehdyssä tutkimuksessa olantsapiini erittyi äidinmaitoon. Imeväisillä keskimääräisen altistuksen (mg/kg) arvioitiin vakaassa tilassa olevan 1,8 % äidin

olantsapiiniannoksesta (mg/kg). Potilaita tulee kehottaa olemaan imettämättä lasta, jos he käyttävät olantsapiinia.

Hedelmällisyys

Vaikutusta hedelmällisyyteen ei tunneta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuiset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä ($\geq 1\%$:lla potilaista) olantsapiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, painonnousu, eosinofilia, kohonnut prolaktiini-, kolesteroli-, verensokeri- ja triglyseridiarvot (ks. kohta 4.4), glukosuria, voimistunut ruokahalu, huimaus, akatisia, parkinsonismi, leukopenia, neutropenia (ks. kohta 4.4), dyskinesia, ortostaattinen hypotensio, antikolinergiset vaikutukset, maksan aminotransferaasiarvojen ohimenevä ja oireeton nousu (ks. kohta 4.4), ihottuma, voimattomuus, väsymys, kuume, nivelkipu, kohonnut alkalisen fosfataasin pitoisuus, korkea gammaglutamyyli- ja aspartaamin pitoisuus, korkea virtsahappopitoisuus, korkea kreatiini- ja ureanipitoisuus ja turvotus.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellaan spontaanisti ilmoitetut ja kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset ja laboratoriokokeiden poikkeavuudet. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				
	Eosinofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombosytopenia ¹	
Immuunijärjestelmä				
		Yliherkkyys ¹¹		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				
Painonnousu ¹	Kohonnut kolesteroliarvot ^{2,3} Kohonnut verensokeriarvot ⁴ Kohonnut triglyseridiarvot ^{2,5} Glukosuria Voimistunut ruokahalu	Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joissain tapauksissa liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4) ¹¹	Hypotermia ¹²	

Hermosto				
Uneliaisuus	Huimaus Akatisia ⁶ Parkinsonismi ⁶ Dyskinesia ⁶	Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä) ¹¹ Dystonia (mm. silmien kierto liike) ¹¹ Tardiivi dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysartria Änkytys ¹¹ Levottomat jalat - oireyhtymä ¹¹	Maligni neurolepti- oireyhtymä (ks. kohta 4.4) ¹² Hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet ^{7,12}	
Sydän				
		Bradykardia QT _c -ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	Kammiotakykardia/ kammiovärinä, äkkikuolema (ks. kohta 4.4) ¹¹	
Verisuonisto				
Ortostaattinen hypotensio ¹⁰		Tromboembolia (mm. keuhko-embolia ja syvä laskimotromboosi) (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
		Nenäverenvuoto ⁹		
Ruoansulatuselimistö				
	Lievät ja ohimenevät antikolinergiset vaikutukset, mm. ummetus ja suun kuivuminen	Vatsan distensio ⁹ Syljen liikaeritys ¹¹	Haimatulehdus ¹¹	
Maksa ja sappi				
	Maksan aminotransferaasi-arvojen (ALAT, ASAT) ohimenevä ja oireeton nousu etenkin hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4)		Maksatulehdus (mm. hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio) ¹¹	

Iho ja ihonalainen kudos				
	Ihottuma	Valoherkkyys-reaktiot Hiustenlähtö		Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos				
	Nivelkipu ⁹		Rabdomyolyyssi ¹¹	
Munuaiset ja virtsatie				
		Virtsankarkailu Virtsaumpi Virtsaamisen aloitusvaikeudet ¹¹		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				
				Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat				
	Erektiohäiriö miehillä Libidon heikkeminen miehillä ja naisilla	Kuukautisten puuttuminen Rintojen kasvu Galaktorrea naisilla Gynekomastia/rintojen kasvu miehillä	Priapismi ¹²	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
	Voimattomuus Väsytys Turvotus Kuume ¹⁰			
Tutkimukset				
Suurentuneet plasman prolaktiiniarvot ⁸	Kohonnut alkalisen fosfaatin pitoisuus ¹⁰ Korkea kreatiini-kinaasi-pitoisuus ¹¹ Korkea gammaglutamyyli-transferaasi-pitoisuus ¹⁰ Korkea virtsahappopitoisuus ¹⁰	Suurentuneet kokonaisbilirubiiniarvot		

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

- ² Paastossa mitattujen rasva-arvojen (kokonaiskolesteroli, LDL -kolesteroli ja triglyseridit) nousu oli suurempaa potilailla, joilla lähtötilanteessa ei ollut merkkejä rasva-aineenvaihdunnan häiriöistä.
- ³ Lähtötilanteessa mitatut normaalit paastoarvot (<5,17 mmol/l) nousivat korkealle tasolle (≥ 6,2 mmol/l). Lähtötilanteen lievästi koholla olevan kolesterolin paastoarvon (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/l) muutos korkealle tasolle (≥ 6,2mmol/l) oli hyvin yleistä.
- ⁴ Lähtötilanteen normaalit paastoarvot (<5,56 mmol/l) suurenivat korkeiksi (≥ 7 mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden glukoosin paastoarvojen (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) suureneminen korkeiksi (≥ 7 mmol/l) oli hyvin yleistä.
- ⁵ Lähtötilanteessa mitatut normaalit paastoarvot (< 1,69 mmol/l) nousivat korkeiksi (≥ 2,26 mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden triglyseridien paastoarvojen (≥ 1,69 mmol/l - < 2,26 mmol/l) suureneminen korkeiksi (≥ 2,26 mmol/l) oli hyvin yleistä.
- ⁶ Kliinisissä tutkimuksissa parkinsonismin ja dystonian esiintyvyys oli numeerisesti korkeampi olantsapiinia saaneilla potilailla, mutta tilastollisesti esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa olantsapiinia tai lumelääkettä saaneilla potilailla. Verrattaessa olantsapiinia haloperidoliin (titratut annokset), olantsapiinia saavilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän parkinsonismia, akatisiaa ja dystoniaa. Koska yksityiskohtaiset tiedot potilaiden aikaisemmista akuuteista ja tardiiveista ekstrapyramidaalioireista puuttuvat, ei toistaiseksi voida päätellä, aiheuttaako olantsapiini vähemmän tardiivia dyskinesiaa ja/tai muita tardiiveja ekstrapyramidaalioireita.
- ⁷ Olantsapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen on ilmoitettu akuutteja oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, ahdistusta, pahoinvointia ja oksentelua.
- ⁸ Pisimmillään 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa plasman prolaktiinipitoisuudet ylittivät normaalin ylärajan yli 30 %:lla olantsapiinilla hoidetuista potilaista, joilla prolaktiinipitoisuus oli normaali tutkimuksen alkaessa. Valtaosalla potilaista prolaktiinin suurenema oli yleensä lievää ja suurentunut arvo oli vähemmän kuin kaksi kertaa normaalin yläraja.
- ⁹ Olantsapiinin kootun tietokannan kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittatapahtuma.
- ¹⁰ Perustuu olantsapiinin kootun tietokannan kliinisissä tutkimuksissa mitattuihin arvoihin.
- ¹¹ Markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista raporteista havaittu haittatapahtuma. Esiintymistiheys on määritetty olantsapiinin kootusta tietokannasta.
- ¹² Markkinoille tulon 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.

Lisätietoja erityisryhmistä

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

todettiin yleisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli lääkityksen (dopamiiniagonistin) indusoima Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi, ilmoitettiin parkinsonismin oireiden pahenemista ja hallusinaatioita hyvin yleisesti ja useammin kuin lumehoitoa käytettäessä. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa neutropeniaa todettiin 4,1 %:lla potilaista, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe ja jotka saivat valproaattia ja olantsapiinia yhdistelmähoitona. Plasman suurilla valproaattipitoisuuksilla saattoi olla osuutta asiaan. Kun olantsapiinia annettiin samanaikaisesti litiumin tai valproaatin kanssa, vapinaa, suun kuivumista, ruokahalun voimistumista ja painonnousua ilmoitettiin aiempaa enemmän ($\geq 10\%$). Myös puhehäiriöitä ilmoitettiin yleisesti. Kun olantsapiinia käytettiin samanaikaisesti litiumin tai natriumvalproaatin kanssa, 17,4 %:lla akuuttihoitoa (enintään 6 viikkoa) saaneista potilaista todettiin $\geq 7\%$:n painonnousua lähtötilanteeseen verrattuna. Olantsapiinin pitkäaikaiskäyttö (enintään 12 kk) kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen estoon sai painon nousemaan $\geq 7\%$ lähtöpainosta yhteensä 39,9 %:lla potilaista.

Pediatriiset potilaat

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Aineenvaihdunta ja ravitse mus

Hyvin yleiset: Painonnousu¹³, triglyseridiarvojen suureneminen¹⁴, ruokahalun voimistuminen

Yleiset: Kolesteroliarvojen suureneminen¹⁵

Hermosto

Hyvin yleiset: Sedaatio (mm. hypersomnia, letargia, uneliaisuus)

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Suun kuivuminen

Maksa ja sappi

Hyvin yleiset: Maksan aminotransferaasiarvojen (ALAT/ASAT) suureneminen (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset

Hyvin yleiset: Kokonaisbilirubiiniarvojen pieneneminen, GGT -arvojen suureneminen, plasman prolaktiinipitoisuuksien suureneminen¹⁶

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

¹⁴ 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).

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

¹⁶ Plasman prolaktiinipitoisuuksien suurenemista ilmoitettiin 47,4 %:lla nuorista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Oireet

Erittäin yleisiä oireita yliannostapauksissa (> 10 % ilmaantuvuus) ovat takykardia, kiihtyneisyys/aggressiivisuus, dysartria, erilaiset ekstrapyramidaalioireet ja tajunnan hämärtyminen vaihdellen sedaatiosta tajuttomuuteen.

Yliannoksen seurauksena ilmeneviin muihin kliinisesti merkittäviin oireisiin kuuluvat delirium, kouristukset, tajuttomuus, mahdollinen maligni neuroleptioireyhtymä, hengityslama, aspiraatio, hyper- tai hypotensio, sydämen rytmihäiriöt (< 2 %:ssa yliannostustapauksista) sydämen- ja hengityksen pysähdys. Potilaan kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu niinkin matalalla akuutilla yliannoksella kuin 450 mg, mutta hengissä selviytymistä noin 2 g:n suun kautta otetun akuutin olantsapiiniyliannoksen jälkeen on myös raportoitu.

Hoito

Olantsapiinille ei ole spesifistä antidoottia. Oksentamiseen tähtäviä toimenpiteitä ei suositella. Yliannostustapauksissa voidaan toteuttaa standardihoitotoimenpiteitä (eli mahahuuhtelu ja lääkehilpen anto). Lääkehilpen samanaikainen anto näytti vähentävän olantsapiinin peroraalista hyötöosuutta 50 - 60 %.

Oireenmukaisiin hoitotoimiin ja vitaalitoimintojen seurantaan on ryhdyttävä potilaan kliinisen tilan mukaan. Hypotonia ja verenkiertokollapsi hoidetaan ja hengitystoimintaa tuetaan. Adrenaliinia, dopamiinia tai muita sympatomimeetteja, joilla on beeta-agonistivaikutus ei pidä käyttää, koska beetastimulaatio saattaa pahentaa hypotoniaa. Kardiovaskulaaritoiminnan seuranta on tarpeen, jotta voidaan havaita mahdolliset rytmihäiriöt. Potilaan huolellinen seuranta on tarpeen niin kauan, kunnes potilas on toipunut.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykoosilääkkeet; diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit, ATC-koodi: N05AH03

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

kohdistuva vaikutus.

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia ($K_i < 100$ nM) serotoniinireseptoreihin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃ ja 5HT₆; dopamiinireseptoreihin D₁, D₂, D₃, D₄ ja D₅; kolinergisiin muskariinireseptoreihin M₁ - M₅; α_1 -adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H₁-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyistä koe-eläinten käyttäytymiskokeista saadut tulokset viittaavat 5HT-, dopamiini- ja kolinergisten reseptorien antagonismiin ja ovat sopuosoinnussa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa. *In vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo* -eläinkoemalleissa sillä oli voimakkaampi vaikutus serotoniini 5HT₂-reseptoreihin kuin dopamiini D₂-reseptoreihin. Elektrofysiologiset tutkimukset osoittivat, että olantsapiini vähentää selektiivisesti mesolimbisen järjestelmän A10-dopaminergisten neuronien aktiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatumin A9-hermoratoihin, jotka liittyvät motorisiin toimintoihin. Olantsapiini vähensi ehdollistunutta välttämiskäyttäytymistä annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet katalepsiaa. Edellinen vaikutus viittaa antipsykoottiseen vaikutukseen ja jälkimmäinen motorikkaan liittyviin häirtävaikutuksiin. Erona joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin oli, että olantsapiini lisää reaktioita "anksiolyttisessä" testissä.

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

Kliininen teho

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

Skitsofreniaa sekä skitsoaffektivisia ja niihin liittyviä häiriöitä tutkittiin monikansallisessa vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 1 481 potilasta, joilla oli eriasteisia depressiivisiä oireita (Montgomery-Åsbergin asteikolla lähtökeskiarvo oli 16,6). Prospektiivinen tarkastelu, jossa verrattiin mielialaa kuvaavien pisteiden 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 lumelääkettä että valproaattiseminaatriumia (valproaattia) paremmaksi mitattaessa maanisten oireiden vähenemistä kolmen viikon aikana potilailla, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen vaihe tai sekamuotoinen sairauden jakso. Olantsapiinilla todettiin myös haloperidolia vastaavat tehokkuustulokset, kun tehon mittarina oli symptomaattisen remission (maanisten ja depressiivisten oireiden) saavuttaneiden potilaiden osuudet 6 ja 12 viikon hoidon jälkeen. Yhdistelmälääkitystä koskevassa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko pelkällä litiumilla tai pelkällä valproaatilla vähintään kaksi viikkoa, olantsapiinin (10 mg) lisäksi hoito-ohjelmaan litiumin tai valproaatin kanssa vähensi maanisia oireita enemmän kuin valproaatti tai litium yksinään 6 viikon hoidon jälkeen.

Kahdentoista kuukauden uusiutumisen estoa koskeneessa tutkimuksessa maanisen jakson potilaat, joille saatiin remissio olantsapiinilla, satunnaistettiin sitten olantsapiinille tai lumelääkkeelle. Olantsapiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääke ensisijaisen päätapisteen (kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutuminen) perusteella. Joko mania- tai depressiojaksojen uusiutumisen estossa olantsapiini oli myös tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääke.

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

Kahdeksantoista kuukauden maanisen vaiheen tai sekamuotoisen vaiheen tutkimuksessa potilaat stabiloitiin olantsapiinin ja mielialantasaajan yhdistelmähoidolla (litium tai valproaatti). Pitkäaikaisyhdistelmähoidossa olantsapiini litiumin tai valproaatin kanssa ei ollut tilastollisesti merkitsevästi pelkkää litiumia tai valproaattia parempi viivästyttämään kaksisuuntaisen mielialahäiriön uudelleen puhkeamista määriteltynä oire- (diagnoosi-) kriteerien mukaan.

Pediatriset potilaat

Kontrolloidut tiedot tehosta nuorilla (13–17-vuotta) potilailla rajoittuvat lyhytaikaisiin tutkimuksiin skitsofreniaa (6 viikkoa) ja tyyppin I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvää maniaa (3 viikkoa) sairastavilla potilailla. Tutkimuksiin osallistui alle 200 nuorta. Tutkimuksissa käytettiin joustavaa annostelua siten, että pienin olantsapiiniannos 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 suuremmat kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). 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 Farmakokineetikka

Suussa hajoava olantsapiinitabletti on bioekvivalentti päällystettyjen tablettien kanssa, sen imeytymisnopeus ja -aste ovat samat kuin päällystetyn tabletin. Suussa hajoava tabletti on vaihtoehtoinen lääkekuoto päällystetyille tableteille.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Olantsapiini sitoutui n. 93-prosenttisesti plasman proteiineihin, kun plasmapitoisuus oli n. 7 - 1 000 ng/ml. Olantsapiini sitoutuu pääasiassa albumiiniin ja α_1 -happamaan glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Terveillä iäkkäillä henkilöillä (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat) olantsapiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi kuin nuoremmilla (51,8 vs. 33,8 tuntia) ja puhdistuma pienempi (17,5 vs. 18,2 l/tunti). Yksilöiden väliset farmakokineettiset erot olivat kuitenkin samaa

luokkaa kuin nuoremmilla henkilöillä. 44:llä yli 65-vuotiaalla skitsofreniapotilaalla olantsapiiniannoksella 5 - 20 mg/vrk ei todettu tavanomaisesta poikkeavaa haittavaikutusprofiilia. Naisilla eliminaation puoliintumisaika oli jonkin verran pitempi kuin miehillä (36,7 vs. 32,3 tuntia) ja puhdistuma pienempi (18,9 vs. 27,3 l/tuntia). Olantsapiinin (5 - 20 mg) haittavaikutusprofiili oli kuitenkin verrannollinen naisilla (n = 467) ja miehillä (n = 869).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min) ei muuttanut oleellisesti olantsapiinin farmakokinetiikkaa. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli munuaisten vajaatoiminnassa 37,7 t ja munuaisten osalta terveillä koehenkilöillä 32,4 t. Puhdistuman arvot olivat vastaavasti 21,2 l/t ja 25,0 l/t. Noin 57 % radioaktiivisesti leimatusta olantsapiinista erittyy virtsaan, pääasiassa metaboliitteina (mass balance study).

Maksan vajaatoiminta

Pienessä maksan vajaatoiminnan merkitystä määrittäneessä tutkimuksessa kuudella henkilöillä, 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 (miehet ja naiset) keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pitempi (38,6 vs. 30,4 tuntia) ja puhdistuma pienempi (18,6 vs. 27,7 l/tunti) verrattuna tupakoitsijoihin. Olantsapiinin plasmapuhdistuma on iäkkäillä henkilöillä 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 olantsapiinialtistus oli keskimäärin 27 % suurempi kuin aikuisten. Mitä tulee nuorten ja aikuisten välisiin demografisiin eroihin, nuorten keskimääräinen paino oli pienempi ja he tupakoivat harvemmin. Näillä tekijöillä on mahdollisesti osuutta nuorilla todettuun suurempaan keskimääräiseen olantsapiinialtistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti (kerta-annos-) toksisuus

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

Toistuvien annosten toksisuus

Aina 3 kuukauteen asti kestäneissä hiirikokeissa ja aina 1 vuoteen asti kestäneissä rotta- ja koirakokeissa ilmeni pääasiassa keskushermoston lamautumista, antikolinergisiä vaikutuksia ja perifeerisiä hematologisia häiriöitä. Keskushermostolamaan kehittyi toleranssi. Suurilla annoksilla

kasvua kuvaavien suureiden arvot pienenevät. Rotilla todettiin prolaktiinipitoisuuden nousuun liittyvinä palautuvina lääkevaikutuksina mm. munasarjojen ja kohdun painonlaskua sekä morfologisia muutoksia vaginan epiteelissä ja rintarauhasessa.

Hematologinen toksisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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

Mutageenisuus

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

Karsinogeenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli,
Aspartaami (E 951),
Magnesiumstearaatti,
Krospovidoni (tyyppi B),
Laktoosimonohydraatti,
Hydroksipropyylise lluloosa
Sitruuna-aromi [makuaineita, maltodekstriini, sakkaroosi, arabikumi (E 414), glyseryyylitriasettaatti (E 1518) ja alfa-tokoferoli (E 307)].

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 70, 98 ja 100 suussa hajoavaa tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 31946
10 mg: 31947
15 mg: 31948
20 mg: 31949

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.2.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.11.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olanzapin ratiopharm 5 mg munsönderfallande tablett
Olanzapin ratiopharm 10 mg munsönderfallande tablett
Olanzapin ratiopharm 15 mg munsönderfallande tablett
Olanzapin ratiopharm 20 mg munsönderfallande tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg

Varje munsönderfallande tablett innehåller 5 mg olanzapin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje munsönderfallande tablett innehåller 47,5 mg laktos, 0,26 mg sackaros och 2,25 mg aspartam (E 951).

10 mg

Varje munsönderfallande tablett innehåller 10 mg olanzapin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje munsönderfallande tablett innehåller 95,0 mg laktos, 0,53 mg sackaros och 4,5 mg aspartam (E 951).

15 mg

Varje munsönderfallande tablett innehåller 15 mg olanzapin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje munsönderfallande tablett innehåller 142,5 mg laktos, 0,79 mg sackaros och 6,75 mg aspartam (E 951).

20 mg

Varje munsönderfallande tablett innehåller 20 mg olanzapin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje munsönderfallande tablett innehåller 190,0 mg laktos, 1,06 mg sackaros och 9,0 mg aspartam (E 951).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Munsönderfallande tablett.

5 mg

Gul, rund, bikonvex tablett med en diameter på 8 mm.

10 mg

Gul, rund, bikonvex tablett med en diameter på 10 mm.

15 mg

Gul, rund, bikonvex tablett med en diameter på 11 mm.

20 mg

Gul, rund, bikonvex tablett med en diameter på 12 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Olanzapin används för behandling av schizofreni.

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

Olanzapin är också avsett för behandling av måttliga till svåra maniska episoder. Profylaktisk behandling av återfall i bipolär sjukdom hos patienter som svarat på olanzapinbehandling vid manisk episod (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Schizofreni

Rekommenderad startdos är 10 mg olanzapin om dagen.

Behandling av maniska episoder

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

Profylax vid bipolär sjukdom

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

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

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

Gradvis nedtrappning av dosen bör övervägas då olanzapinbehandlingen avslutas.

Olanzapin ratiopharm munsönderfallande tablett är bioekvivalenta med dragerade tablett, d.v.s. absorptionshastighet och -grad är i samma klass som då man använder vanliga tablett. Doser och dosintervall vid behandling med munsönderfallande tablett är också de samma som med vanliga tablett. Munsönderfallande olanzapintablett fungerar som alternativ läkemedelsform till dragerade tablett.

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Rökare

Start- och maximal dos behöver inte rutinmässigt ändras för rökare i förhållande till doserna hos icke-rökare. Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och om nödvändigt kan en ökning av olanzapindosen övervägas (se avsnitt 4.5).

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

Då en dosökning på 2,5 mg bedöms som nödvändig ska andra läkemedelsformer av olanzapin användas.

(Se avsnitt 4.5 och 5.2).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Olanzapin ratiopharm munsönderfallande tabletter ska placeras i munnen, där de sedan snabbt smälter i saliven och lätt kan sväljas ned. Munsönderfallande tabletter är svåra att plocka ut ur munnen. Eftersom de munsönderfallande tabletterna är sköra, ska de tas ut ur sin blisterförpackning först strax före intag. Tabletterna kan alternativt lösas upp i ett glas vatten eller annan lämplig vätska (apelsin- eller äppelsaft, mjölk eller kaffe) strax innan man tar dem.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Demensrelaterad psykos och beteendestörningar

Olanzapin rekommenderas inte till patienter med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar på grund av ökad mortalitet och risk för cerebrovasculära störningar. Antalet dödsfall fördubblades hos olanzapinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade patienter (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska studier (6-12 veckor långa) på äldre patienter (genomsnittsålder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Det högre antalet dödsfall var inte förknippat med olanzapindosen (genomsnittlig daglig dos 4,4 mg) eller behandlingstidens längd. Riskfaktorer som kan predisponera denna patientgrupp för ökad mortalitet innefattar ålder >65 år, dysfagi, sedering, malnutrition och dehydrering, lungtillstånd (t.ex. pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos olanzapinbehandlade patienter än hos placebobehandlade patienter, oberoende av dessa riskfaktorer.

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

Parkinsons sjukdom

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

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett potentiellt livshotande tillstånd associerat med antipsykotisk medicinering. Några sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med olanzapinbehandling. Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller varierande blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm). Ytterligare tecken kan vara förhöjt kreatinfosfokinase, 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 yttringar av NMS, ska all behandling med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, avbrytas.

Hyperglykemi och diabetes

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

Lipidförändringar

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

Antikolinerg aktivitet

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

Leverfunktion

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

Neutropeni

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

Behandlingsutsättning

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

QT-intervall

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

Tromboemboli

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

Generell CNS-aktivitet

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

Krampanfall

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

Tardiv dyskinesi

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

Postural hypotoni

I kliniska prövningar med olanzapin observerades i sällsynta fall postural hypotoni hos äldre patienter. Det rekommenderas att blodtrycket mäts regelbundet hos patienter över 65 år.

Plötslig hjärtdöd

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

Pediatrik population

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

Hjälpämnen

Laktos

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

Sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Aspartam (E951)

Aspartam hydrolyseras i magtarmkanalen vid oralt intag. En av de huvudsakliga hydrolyseringsprodukterna är fenylalanin. Det kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner som kan påverka olanzapin

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

Induktion av CYP1A2

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

Hämning av CYP1A2

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

Sänkt biotillgänglighet

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

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

Potentiell påverkan av olanzapin på andra läkemedel

Olanzapin kan motverka de direkta eller indirekta effekterna av dopaminagonister.

Olanzapin hämmar inte de huvudsakliga CYP450-isoenzymerna *in vitro* (t.ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Inga särskilda interaktioner förväntas därför vid samtidigt bruk av olanzapin och följande läkemedel: tricykliska antidepressiva medel (metaboliseras huvudsakligen via CYP2D6), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 och 2C19). Detta har även verifierats genom *in vivo*-studier där ingen hämning av metabolismen av ovan nämnda läkemedel kunde konstateras

Inga interaktioner observerades då olanzapin gavs samtidigt som litium eller biperiden.

Övervakning av plasmanivåerna av valproat tydde inte på att någon justering av valproatdosen skulle behövas vid insättning av samtidig olanzapinbehandling.

Generell CNS-aktivitet

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

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

QTc-intervall

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Påverkan på fertilitet är okänd (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Vuxna

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

Tabell med lista över biverkningar

I nedanstående biverkningstabell upptas de biverkningar och resultat från laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och vid kliniska prövningar. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvensgrupperna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), 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
Blodet och lymfsystemet				
	Eosinofili Leukopeni ¹⁰ Neutropeni ¹⁰		Trombocytopeni ¹¹	
Immunsystemet				
		Overkänslighet ¹¹		
Metabolism och nutrition				
Viktuppgång ¹	Förhöjd kolesterolnivå ^{2,3} Förhöjd glukosnivå ⁴ Förhöjd triglyceridnivå ^{2,5} Glykosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetessjukdom, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) ¹¹	Hypotermi ¹²	
Centrala och perifera nervsystemet				
Somnolens	Yrsel Akatisi ⁶ Parkinsonism ⁶ Dyskinesi ⁶	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen ¹¹ Dystoni (inklusive okulogyration) ¹¹ Tardiv dyskinesi ¹¹ Amnesi ⁹ Dysartri Stamning ¹¹ Restless legs ¹¹	Malignt neuroleptika-syndrom (se avsnitt 4.4) ¹² Utsättnings-symtom ^{7, 12}	
Hjärtat				
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)	Ventrikulär takykardi/ventrikulärt flimmer, plötsligt dödsfall (se avsnitt 4.4) ¹¹	

Blodkärl				
Ortostatisk hypotoni ¹⁰		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos) (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
		Epistaxis ⁹		
Magtarmkanalen				
	Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och muntorrhet	Utspänd buk ⁹ Hypersalivering ¹¹	Pankreatit ¹¹	
Lever och gallvägar				
	Overgående, asymtomatiska förhöjningar av levertransaminaser (ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4)		Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) ¹¹	
Hud och subkutan vävnad				
	Utslag	Fotosensitivitetsreaktion Alopeci		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Artralgi ⁹		Rabdomyolys ¹¹	
Njurar och urinvägar				
		Urininkontinens Urinretention Svårigheter att starta urinstrålen ¹¹		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				
				Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
	Erektill dysfunktion hos män Minskad libido hos båda könen	Amenorré Bröstförstoring Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/bröstförstoring hos män	Priapism ¹²	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	Asteni Trötthet Ödem Feber ¹⁰			
Undersökningar				
Förhöjd plasmaprolaktin-nivå ⁸	Ökat alkaliskt fosfat ¹⁰ Hög	Ökad total bilirubinnivå		

	kreatinfosfokinas-nivå ¹¹ Hög gammaglutamyl-transferasnivå ¹⁰ Hög urinsyranivå ¹⁰			
--	---	--	--	--

- ¹ Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med Body Mass Index (BMI) vid studiens start. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med ≥ 7 % jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (22,2 %), viktuppgång med ≥ 15 % var vanligt (4,2 %) och ≥ 25 % var mindre vanligt (0,8 %). Under långtidsbehandling (minst 48 veckor) var det mycket vanligt (64,4 %, 31,7 % respektive 12,3 %) att patienterna fick en viktuppgång på ≥ 7 %, ≥ 15 % och ≥ 25 % jämfört med kroppsvikten vid studiens början.
- ² De största ökningarna i fastande lipidvärden (total kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider) inträffade för patienter som inte visade några störningar i lipidomsättningen vid studiens början.
- ³ Normala värden ($< 5,17$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 6,2$ mmol/l). Förändringar i total kolesterolvärden vid fasta från grännsfall ($\geq 5,17$ mmol/l $< 6,2$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 6,2$ mmol/l) var mycket vanligt.
- ⁴ Normala nivåer fasteglukos ($< 5,56$ mmol/l) vid studiens början ökade till höga (≥ 7 mmol/l). Förändringar i fasteglukos från grännsfall ($\geq 5,56$ < 7 mmol/l) vid studiens början till höga (≥ 7 mmol/l) var mycket vanligt.
- ⁵ Normala värden ($< 1,69$ mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ($\geq 2,26$ mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från grännsfall ($\geq 1,69$ mmol/l $< 2,26$ mmol/l) vid studiens början till höga ($\geq 2,26$ mmol/l) var mycket vanligt.
- ⁶ I kliniska prövningar var incidensen av parkinsonism och dystoni hos olanzapinbehandlade patienter numeriskt högre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant jämfört med placebobehandlade patienter. Olanzapinbehandlade patienter hade lägre incidens av parkinsonism, akatisi och dystoni i jämförelse med titrerade doser av haloperidol. Eftersom det saknas detaljerad information om tidigare individuella akuta och tardiva extrapyramidala rörelsestörningar, kan man för närvarande inte dra slutsatsen att olanzapin orsakar mindre tardiv dyskinesi och/eller andra tardiva extrapyramidala syndrom.
- ⁷ Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar har rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.
- ⁸ I kliniska prövningar som pågick upp till 12 veckor, överskred prolaktinkoncentrationerna i plasma den övre normalgränsen för ungefär 30 % av de olanzapinbehandlade patienterna, som hade normala prolaktinvärden vid studiens början. För majoriteten av dessa patienter var förhöjningarna generellt låga, och kvarstod på en nivå under det dubbla värdet för den övre normalgränsen.
- ⁹ Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.
- ¹⁰ Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.
- ¹¹ Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.
- ¹² Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd vid övre gränsen av 95 % konfidensintervall med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

Långtidsbehandling (minst 48 veckor)

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

Ytterligare information om speciella patientgrupper

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

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

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

Pediatrisk population

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

I följande tabell sammanfattas de biverkningar som rapporterats i högre frekvens hos ungdomar (i åldrarna 13 - 17 år) än hos vuxna samt biverkningar som endast observerats vid kliniska korttidsstudier på ungdomar. Kliniskt signifikant viktuppgång (≥ 7 %) tycks uppträda oftare hos denna unga patientgrupp jämfört med vuxna med jämförbar exponering. Omfattningen av viktuppgången och andelen ungdomar som hade kliniskt signifikant viktuppgång var större hos dem som fick långtidsbehandling (minst 24 veckor) jämfört med dem som fick korttidsbehandling.

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Frekvensgrupperna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

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

- ¹⁴ Normala värden (<1,016 mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga (≥1,467 mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsvärde (≥1,016 mmol/l<1,467 mmol/l) vid studiens början till höga (≥1,467 mmol/l).
- ¹⁵ Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från normalt vid studiens början (<4,39 mmol/l) till högt (≥5,17 mmol/l) var vanligt. Förändringar i totalt kolesterolvärde vid fasta från gränsvärde vid studiens början (≥4,39<5,17 mmol/l) till högt (≥5,17 mmol/l) var mycket vanligt.
- ¹⁶ Förhöjda plasmapolaktinnivåer rapporterades hos 47,4 % av de unga patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

Symtomatisk behandling och klinisk övervakning av vitala organfunktioner, inklusive behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödande av andningsfunktionen, bör ges i förhållande till klinisk status. Adrenalin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonistaktivitet ska inte användas, eftersom betastimulering kan förvärra hypotonin. Kardiovaskulär övervakning är nödvändig för att upptäcka eventuella arytmier. Noggrann medicinsk övervakning och uppföljning bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Farmakodynamisk effekt

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

I de prekliniska studierna uppvisade olanzapin betydande receptoraffinitet ($K_i < 100$ nM) för serotonin $5HT_{2A/2C}$ -, $5HT_3$ - och $5HT_6$ -receptorer; dopamin D_1 -, D_2 -, D_3 -, D_4 - och D_5 -receptorer; kolinergera muskarinreceptorer M_1 - M_5 ; α_1 -adrenoreceptorer; och histamin H_1 -receptorer. I beteendestudier på djur uppvisade olanzapin $5HT$ -antagonism, dopaminantagonism och kolinerger antagonism, vilket överensstämmer med receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade högre *in vitro*-affinitet för serotonin $5HT_2$ - än för dopamin D_2 -receptorn och högre $5HT_2$ - aktivitet än D_2 -aktivitet i *in vivo*-modeller. Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade avfyrning av mesolimbiska (A10) dopaminerga neuroner men hade endast liten effekt på reaktionsvägarna i striatum (A9) som är involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskade "betingat undvikande" (conditioned avoidance response, CAR) i ett test som påvisar antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi, en effekt som tyder på motoriska biverkningar. Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Vid en PET-studie (Positron Emission Tomography) med friska, frivilliga försökspersoner som gavs en oral engångsdos (10 mg), befanns olanzapin binda i högre omfattning till $5HT_{2A}$ - än till dopamin D_2 -receptorn. Vidare fann man i en studie med SPECT (single photon emission computed tomography)-bildteknik på schizofrena patienter att patienter som svarade på olanzapin hade lägre bindningsgrad till D_2 i striatum än de patienter som svarade på andra neuroleptika och risperidon, medan bindningsgraden var jämförbar med den hos patienter som svarar på klozapin.

Klinisk effekt

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

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

Olanzapin uppvisade bättre effekt än placebo och seminatriumvalproat (valproat) för att reducera de maniska symtomen under 3 veckor hos patienter med maniska eller blandade episoder av bipolär sjukdom. Olanzapin visade också jämförbar effekt med haloperidol vad beträffar andelen patienter i remission från maniska och depressiva symtom vid 6 och 12 veckor. I en sambehandlingsstudie på patienter som fått litium eller valproat i minst 2 veckor gav ett tillägg av 10 mg olanzapin större reduktion av de maniska symtomen än enbart litium eller valproat efter 6 veckor.

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

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

I en 18 månader lång sambehandlingsstudie på patienter med maniska eller blandade episoder, där patienterna stabiliserats med olanzapin och ett humörstabiliserande medel (litium eller valproat), var

långtidsbehandling med olanzapin i kombination med litium eller valproat inte statistiskt signifikant bättre än endast litium eller valproat för att fördröja återfall i bipolär sjukdom, definierat enligt (symtomatiska) diagnostiska kriterier.

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De munsönderfallande tablettorna med olanzapin är bioekvivalenta med dragerade tabletter och såväl absorptionshastighet som -grad är de samma. Munsönderfallande tabletter fungerar som en alternativ läkemedelsform till dragerade tabletter.

Absorption

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

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för olanzapin är ca 93 % i koncentrationsintervallet från ca 7 till ca 1 000 ng/ml. Olanzapin är huvudsakligen bundet till albumin och surt alfa₁-glykoprotein.

Metabolism

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

Elimination

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Rökning

Halveringstiden är längre hos icke-rökare jämfört med rökare (män och kvinnor) (medelvärde 38,6 respektive 30,4 timmar) och clearance är reducerat (18,6 respektive 27,7 l/timme).

Plasmaclearance av olanzapin är lägre hos äldre jämfört med yngre personer, hos kvinnor jämfört med män och hos icke-rökare jämfört med rökare. Den övergripande variabiliteten är dock större mellan individer än den inverkan som ålder, kön eller rökning har på clearance och halveringstid. Inga skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan kaukasiska, japanska eller kinesiska försökspersoner har konstaterats.

Pediatrik population

Ungdomar (i åldrarna 13-17 år): Olanzapins farmakokinetik är likartad hos ungdomar och vuxna. I kliniska studier var den genomsnittliga olanzapinexponeringen hos ungdomar omkring 27 % högre än hos vuxna. De demografiska skillnaderna mellan ungdomar och vuxna var bland annat lägre genomsnittlig kroppsvikt och färre andel rökare i ungdomsgruppen. Sådana faktorer bidrar möjligen till den högre genomsnittliga exponering som observerats hos ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet (vid engångsdos)

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

Toxicitet vid upprepade doser

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

Hematologisk toxicitet

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

Reproduktionstoxicitet

Olanzapin har inte konstaterats ha några teratogena effekter. Sederig påverkade parningsförmågan hos hanråttor. Östrogencykeln påverkades vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala dosen för människa) och reproduktionsparametrarna påverkades hos råttor som fått 3 mg/kg (9 gånger

maximal humandos). Hos avkomman till råttor som fått olanzapin observerades fördröjd fetal utveckling och övergående sänkt aktivitetsnivå hos ungarna.

Mutagenicitet

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

Karcinogenicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Aspartam (E 951)

Magnesiumstearat

Krosavidon (typ B)

Laktosmonohydrat

Hydroxipropylcellulosa

Citronarom [smakämnespreparat, maltodextrin, sackaros, gummi arabicum (E 414), glyceroltriacetat (E 1518) och alfa-tokoferol (E 307)].

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Al/PVC/Al-blisters.

Förpackningsstorlekar på 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 70, 98 och 100 munsönderfallande tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 31946
10 mg: 31947
15 mg: 31948
20 mg: 31949

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.2.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 10.11.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.9.2020