

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg suussa hajoavat tabletit

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

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 0,23 mg aspartaamia  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, suussa hajoava

Väriltään keltaisia, pyöreitä, tasapintaisia, viistoreunaisia tabletteja, joissa toisella puolella merkintä 'B'.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

#### *Aikuiset*

Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon.

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

Olantsapiinia käytetään kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon.

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### *Aikuiset*

Skitsofrenia: Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia kerran päivässä.

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

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

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

Skitsofrenian, maniavaiheiden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen eston hoidossa päivittäinen annos voidaan säätää kliinisen hoitovasteen mukaan annosvälille 5 - 20 mg vuorokaudessa. Suositellun aloitusannoksen nostamista suositellaan vain kliinisen tilan uudelleen arvioinnin jälkeen eikä annosta tulisi nostaa alle 24 tunnin aikavälein.

Tabletit voidaan ottaa ruokailusta riippumatta, sillä ruoka ei vaikuta olantsapiinin imeytymiseen. Kun olantsapiinihoito lopetetaan, on syytä harkita asteittaista hoidosta vieroittamista.

Olanzapine Glenmark Europe suussa hajoavat tabletit tulee asettaa suuhun, jossa ne hajoavat nopeasti sylkeen, jolloin tabletti voidaan niellä helposti. Vaihtoehtoisesti tabletti voidaan sekoittaa lasilliseen vettä tai muuta sopivaa juomaa (appelsiinimehu, omenamehu, maito tai kahvi) juuri ennen antamista.

### *Erityisryhmät*

#### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

#### *Tupakointi*

Aloitusannosta ja annosväliä ei yleensä ole tarpeen alentaa tupakoimattomilla potilailla. Tupakointi saattaa indusoida olantsapiinin metaboliaa. Kliininen seuranta on suositeltavaa ja olantsapiiniannoksen nostoa pitää tarvittaessa harkita (ks. kohta 4.5).

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

Tapauksissa, joissa 2,5 mg:n annoslisäykset katsotaan tarpeelliseksi, Olanzapine Glenmark Europe -tabletteja ei tule käyttää.

(Ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Tiedossa oleva ahdaskulmaglaukooman riski.

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

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

#### Dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai käytöshäiriöt

Olantsapiinia ei suositella dementiaan liittyvän psykoosin tai käytöshäiriöiden hoitoon suurentuneen kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden riskin vuoksi. Lumekontrolloiduissa 6–12 viikkoa kestäneissä 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 kestoan. Riskitekijöitä, jotka saattavat suurentaa näiden potilaiden kuolleisuutta olantsapiinihoidon aikana, ovat yli 65 vuoden ikä, nielemisvaikeudet, sedaatio, aliravitsemus ja nestehukka, keuhkosairaudet (esim. keuhkokuume tai aspiraatiokeuhkokuume) ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö. Kuolleisuus oli kuitenkin suurempi olantsapiinihoitoa kuin lumehoitoa saaneilla potilailla näistä riskitekijöistä

riippumatta.

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

#### Parkinsonin tauti

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

#### Maligni neuroleptioireyhtymä

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

#### Hyperglykemia ja diabetes

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

#### Lipidiarvojen muutokset

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

#### Antikolinerginen vaikutus

Vaikka *in vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla havaittiin olevan antikolinergisia vaikutuksia, kliinisissä tutkimuksissa niiden ilmaantuminen on ollut vähäistä.

Koska kliinisiä kokemuksia olantsapiinin käytöstä potilailla, joilla on jokin samanaikainen sairaus, on niukalti, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä olantsapiinia potilaille, joilla on prostatahypertrofia, paralyyttinen ileus tai muu tila, jossa antikolinerginen vaikutus on epäedullinen.

#### Maksan toiminta

Ohimenevä, oireeton maksan aminotransferaasiarvojen, alaniinitransferaasin (ALAT) ja aspartaattitransferaasin (ASAT), nousu on ollut tavallista etenkin hoidon alkuvaiheessa.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on kohonneet ASAT- ja/tai ALAT-arvot tai joilla on oireita ja merkkejä maksan vajaatoiminnasta tai joilla on aikaisemmin todettu maksan toimintaa heikentävä tila tai sairaus tai jos potilas käyttää samanaikaisesti mahdollisesti maksatoksisia lääkkeitä.

Jos seerumin aminotransferaasiarvot nousevat, tulee niitä seurata ja harkita annoksen pienentämistä. Jos potilaalla todetaan hepatiitti (myös maksasoluihin liittyvä, sappitiehyisiin liittyvä tai sekamuotoinen maksan toiminnan häiriö), olantsapiinilääkitys tulisi lopettaa.

#### Neutropenia

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

#### Hoidon lopettaminen

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

#### QT-aika

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

#### Tromboembolia

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

#### Keskushermoston yleinen toiminta

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

#### Epileptiformiset kohtaukset

Olantsapiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden anamneesissa on epileptiformisia kohtauksia tai joiden tilaan liittyy tekijöitä, jotka voivat alentaa kohtauskynnystä.

Olantsapiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu melko harvoin epileptiformisia kohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla on ollut anamneesissa epileptiformisia kohtauksia tai niitä aiheuttavia riskitekijöitä.

#### Tardiiivi dyskinesia

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

#### Posturaalinen hypotensio

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

#### Sydänäkkikuolema

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

#### Pediatriiset potilaat

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

#### Fenyylialaniini

Olanzapine Glenmark Europe -tabletit sisältävät aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde. Se saattaa olla haitallista henkilöille, joilla on fenyylketonuria.

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

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

#### *Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia*

Koska olantsapiini metaboloituu CYP 1 A2-reittiä, tätä isoentsyymiä erityisesti indusoivat tai inhiboivat lääkeaineet voivat vaikuttaa olantsapiinin farmakokinetiikkaan.

#### *CYP1A2-induktio*

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

#### *CYP1A2-inhibitio*

Fluvoksamiinin, spesifisen CYP 1 A2-inhibiittorin on osoitettu merkitsevästi estävän olantsapiinin metaboliaa.

Fluvoksamiinin samanaikainen käyttö johti olantsapiinin maksimipitoisuuden keskimääräiseen nousuun ( $C_{max}$ ) 54 % ei-tupakoivilla naisilla ja 77 % tupakoivilla miehillä. Käyrän alle jäävän pinta-alan keskimääräinen lisäys oli 52 % ja 108 % vastaavasti näissä potilasryhmissä.

Pienempää olantsapiinin aloitusannosta on syytä harkita potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia tai jotain muuta CYP 1 A2-inhibiittoria kuten siprofloksasiinia.

Olantsapiinin annoksen pienentämistä on syytä harkita, jos potilaalle aloitetaan lääkitys CYP1A2-inhibiittorilla.

#### Pienentynyt biologinen hyötyosuus

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

Fluoksetiinin (CYP2D6:n inhibiittori), antasidin (alumiini, magnesium) tai simetidiinin kerta-annoksien ei ole havaittu muuttavan merkittävästi olantsapiinin farmakokinetiikkaa.

#### Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta.

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

Olantsapiinilla ei ollut interaktioita litiumin tai biperideenin kanssa samanaikaisesti annosteltuna.

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

#### Yleinen keskushermostovaikutus

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

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

#### QTc-aika

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

lasta, jos he käyttävät olantsapiinia.

#### Hedelmällisyys

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

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

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

##### Aikuiset

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

##### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellaan spontaanisti ilmoitetut ja kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset ja laboratoriokeiden 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 |
|--------------------------------------|---|--|-------------------------------|------------|
| <b>Veri ja imukudos</b>              |   |  |                               |            |
|                                      | Eosinofilia<br>Leukopenia <sup>10</sup><br>Neutropenia <sup>10</sup>  |  | Trombosytopenia <sup>11</sup> |            |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>            |   |  |                               |            |
|                                      |   | Yliherkkyys <sup>11</sup>  |                               |            |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> |   |  |                               |            |
| Painonnousu <sup>1</sup>             | Kolesteroliarvojen suureneminen <sup>2,3</sup><br>Verensokeriarvojen suureneminen <sup>4</sup><br>Triglyseridiarvojen suureneminen <sup>2,5</sup><br>Glukosuria<br>Ruokahalun voimistuminen | Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joissain tapauksissa liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4) <sup>11</sup> | Hypotermia <sup>12</sup>      |            |
| <b>Hermosto</b>                      |   |  |                               |            |

|   |   |   |   |  |
|---|---|---|---|--|
| Uneliaisuus                                     | Huimaus<br>Akatisia <sup>6</sup><br>Parkinsonismi <sup>6</sup><br>Dyskinesia <sup>6</sup>   | Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä) <sup>11</sup><br><br>Dystonia (mm. silmien kiertoliike) <sup>11</sup><br>Tardiivi dyskinesia <sup>11</sup><br><br>Amnesia <sup>9</sup><br><br>Dysartria<br>Änkytys <sup>11</sup><br>Levottomat jalat -oireyhtymä <sup>11</sup> | Maligni neurolepti-<br>oireyhtymä (ks.<br>kohta<br>4.4) <sup>12</sup><br><br>Hoidon<br>keskeyttämiseen<br>liittyvät oireet <sup>712</sup> |  |
| <b>Sydän</b>                                    |   |   |   |  |
|   |   | Bradykardia<br>QT <sub>c</sub> -ajan piteneminen<br>(ks. kohta 4.4)   | Kammiotakykardia/kammiovärinä,<br>äkkikuolema (ks.<br>kohta 4.4) <sup>11</sup>  |  |
| <b>Verisuonisto</b>                             |   |   |   |  |
| Ortostaattinen<br>hypotensio <sup>10</sup>      |   | Tromboembolia (mm.<br>keuhkoembolia ja syvä<br>laskimotromboosi) (ks.<br>kohta 4.4)   |   |  |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |   |   |   |  |
|   |   | Nenäverenvuoto <sup>9</sup>   |   |  |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     |   |   |   |  |
|   | Lievät ja ohimenevät<br>antikolinergiset<br>vaikutukset, mm.<br>ummetus ja suun<br>kuivuminen   | Vatsan distensio <sup>9</sup><br>Syljen liikaeritys <sup>11</sup>   | Haimatulehdus <sup>11</sup>   |  |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           |   |   |   |  |
|   | Maksan<br>aminotransferaasi-<br>arvojen (ALAT,<br>ASAT) ohimenevä ja<br>oireeton nousu etenkin<br>hoidon alkuvaiheessa<br>(ks. kohta 4.4) |   | Maksatulehdus<br>(mm.<br>hepatosellulaarinen,<br>kolestaattinen tai<br>sekamuotoinen<br>maksavaurio) <sup>11</sup>                        |  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                 |   |   |   |  |

|  |   |  |                              |  |
|--|---|--|------------------------------|--|
|  | Ihottuma  | Valoherkkyyshäiriöt<br>Hiustenlähtö  |                              | Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                                   |   |  |                              |  |
|  | Nivelkipu <sup>9</sup>  |  | Rabdomyolyyysi <sup>11</sup> |  |
| <b>Munuaiset ja virtsatie</b>  |   |  |                              |  |
|  |   | Virtsankarkailu,<br>Virtsaampi<br>Virtsaamisen aloitusvaikeudet <sup>11</sup>                              |                              |  |
| <b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b> |   |  |                              |  |
|  |   |  |                              | Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)          |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                                       |   |  |                              |  |
|  | Erektiohäiriö miehillä<br>Libidon heikkeneminen miehillä ja naisilla  | Kuukautisten puuttuminen<br>Rintojen kasvu<br>Galaktorrea naisilla<br>Gynekomastia/rintojen kasvu miehillä | Priapismi <sup>12</sup>      |  |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>                   |   |  |                              |  |
|  | Voimattomuus<br>Väsymys<br>Turvotus<br>Pyreksia <sup>10</sup>   |  |                              |  |
| <b>Tutkimukset</b>   |   |  |                              |  |
| Plasman prolaktiiniarvojen suureneminen <sup>8</sup>                   | Alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen <sup>10</sup><br>Korkea kreatiini-kinaasipitoisuus <sup>11</sup><br>Korkea gammaglutamyli-transferaasipitoisuus <sup>10</sup><br>Korkea virtsahappopitoisuus <sup>10</sup> | Kokonaisbilirubiiniarvojen suureneminen  |                              |  |

<sup>1</sup> 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),

≥ 15 % (31,7 %:lla) ja ≥ 25 % (12,3 %:lla) lähtöpainosta oli hyvin yleistä.

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

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

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Kliinisissä tutkimuksissa parkinsonismin ja dystonian esiintyvyys oli numeerisesti korkeampi olantsapiinipotilailla, mutta tilastollisesti esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa olantsapiinia tai plaseboa saaneilla potilailla. Verrattaessa olantsapiinia haloperidoliin (titratut annokset), olantsapiinia saavilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän parkinsonismia, akatisiaa ja dystoniaa. Koska yksityiskohtaiset tiedot potilaiden aikaisemmista akuuteista ja tardiiveista ekstrapyramidaalioireista puuttuvat, ei toistaiseksi voida päätellä, aiheuttaako olantsapiini vähemmän tardiivia dyskinesiaa ja/tai muita tardiiveja ekstrapyramidaalioireita.

<sup>7</sup> Olantsapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen on ilmoitettu akuutteja oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, ahdistusta, pahoinvointia ja oksentelua.

<sup>8</sup> Pisimmillään 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa plasman prolaktiinipitoisuudet ylittivät normaalin ylärajan yli 30 %:lla olantsapiinilla hoidetuista potilaista, joilla prolaktiinipitoisuus oli normaali tutkimuksen alkaessa. Valtaosalla potilaista prolaktiinin suurenema oli yleensä lievää ja suurentunut arvo oli vähemmän kuin kaksi kertaa normaalin yläraja.

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

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

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

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

#### Pitkäaikainen käyttö (vähintään 48 viikkoa)

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

#### Lisätietoja erityisryhmistä

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

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli lääkkityksen (dopamiiniagonistin) indusoima Parkinsonin

tautiin liittyvä psykoosi, ilmoitettiin 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  $\geq 7\%$  lähtötilanteesta yhteensä 39,9 %:lla potilaista.

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

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

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

paastoarvojen ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 5,17$  mmol/l) oli hyvin yleistä.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

Yliannoksen seurauksena muihin kliinisesti merkittäviin oireisiin kuuluvat delirium, kouristukset, tajuttomuus, mahdollinen maligni neuroleptioireyhtymä, hengityslama, aspiraatio, hyper- tai hypotensio, sydämen rytmihäiriöt ( $< 2$  %:lla yliannostapauksissa) ja sydänpysähdys.

Fataaleja tapauksia on raportoitu niinkin matalalla akuutilla yliannoksella kuin 450 mg, mutta myös hengissä selviytyminen noin 2 g:n oraalilla yliannoksella on raportoitu.

### Hoito

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet; diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit, ATC-koodi N05A H03.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia ( $K_i < 100$  nM) serotoniinireseptoreihin 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> ja 5-HT<sub>6</sub>; dopamiinireseptoreihin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ja D<sub>5</sub>; kolinergisiin muskariinireseptoreihin M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$ -adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H<sub>1</sub>-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyistä koe-eläinten käyttäytymiskokeista saadut tulokset viittaavat 5-HT dopamiini- ja kolinergisten reseptorien antagonismiin ja ovat sopuinnossa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa. *In vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo*-eläinkoemalleissa sillä oli voimakkaampi aktiivisuus serotoniini 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin kuin dopamiini D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Elektrofysiologiset tutkimukset osoittivat, että olantsapiini vähentää

selektiivisesti mesolimbisen järjestelmän A10 dopaminergisten neuronien aktiiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatumiin A9-hermoratoihin, jotka liittyvät motorisiin toimintoihin. Olantsapiini vähensi ehdollistunutta välttämiskäyttäytymistä annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet katalepsiaa. Edellinen vaikutus viittaa antipsykoottiseen vaikutukseen ja jälkimmäinen motoriikkaan liittyviin haittavaikutuksiin. Erona joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin oli, että olantsapiini lisää reaktioita "anksiolyttisessä" testissä.

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

Pienessä maksan vajaatoiminnan merkitystä määrittäneessä tutkimuksessa kuudella 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 verrattuna tupakoitsijoihin (miehillä ja naisilla) keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pitempi (38,6 vs. 30,4 t) ja puhdistuma pienempi (18,6 vs. 27,7 l/t).

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

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

#### Pediatriset potilaat

Nuoret (13–17-vuotiaat):

Olantsapiinin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla. Kliinisissä tutkimuksissa nuorten olantsapiinialtistus oli keskimäärin 27 % suurempi kuin aikuisten. Mitä tulee nuorten ja aikuisten välisiin demografisiin eroihin, nuorten keskimääräinen paino 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 anoreksiaa. Apinoilla suun kautta annetut kerta-annokset aina 100 mg/kg asti aiheuttivat syvää uupumusta ja suuret annokset tajunnan tason laskua.

#### Toksisuus toistoannoksilla

Aina 3 kuukauteen asti kestäneissä hiirikokeissa ja aina 1 vuoteen asti kestäneissä rotta- ja koirakokeissa ilmeni pääasiassa keskushermoston lamaantumista, antikolinergisiä vaikutuksia ja perifeerisen veren muutoksia. Keskushermoston lamaan kehittyi toleranssi. Suurilla annoksilla kasvua kuvaavien suureiden arvot pienenevät. Rotilla todettiin prolaktiinipitoisuuden nousuun liittyvinä palautuvina lääkevaikutuksina mm. munasarjojen ja kohdun painonlaskua sekä morfologisia muutoksia vaginan epiteelissä ja rintarauhasessa.

#### Hematologinen toksisuus

Kaikilla lajeilla havaittiin hematologisia muutoksia, mm. annosriippuvaista kiertävien leukosyyttien määrän laskua hiirillä ja epäspesifistä leukosyyttiarvon laskua rotilla; luuytimeen kohdistuvia sytotoksisia vaikutuksia ei sen sijaan todettu.

Palautuvaa neutropeniaa, trombosytopeniaa tai anemiaa kehittyi muutamilla koirilla, jotka saivat 8 tai 10 mg olantsapiinia painokiloa kohti vuorokaudessa. Koirien kokonaisaltistus olantsapiinille (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 teratogeenisia vaikutuksia. Sedaatio vaikutti urosrottien parittelusuoritukseen. Kun annos oli 1,1 mg/kg (3 kertaa ihmisen enimmäisannos) ilmeni vaikutuksia naarasrottien kiima-aikaan ja annoksilla 3 mg/kg (9 kertaa ihmisen enimmäisannos) ilmaantui muutoksia rottien lisääntymistä mittaaviin muuttujiin. Olantsapiinia saaneiden rottien jälkeläisillä ilmeni sikiökasvun hidastumista ja ohimenevästi myös poikasten aktiivisuuden laskua.

#### Mutageenisuus

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

#### Karsinogeenisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E 421)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Aspartaami (E 951)  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilyt ä alle 30°C

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset pahvikoteloissa, joissa on 28, 56, 70 tablettia/pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, D – 82194  
Gröbenzell, Saksa

## **8 MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/09/588/001

EU/1/09/588/002

EU/1/09/588/003

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03 Joulukuu 2009

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 19 Elokuu 2014

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg suussa hajoavat tabletit

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

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 0,46 mg aspartaamia  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, suussa hajoava

Väriältään keltaisia, pyöreitä, tasapintaisia, viistoreunaisia tabletteja, joissa toisella puolella merkintä 'OL' ja toisella 'D'.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

#### *Aikuiset*

Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon.

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

Olantsapiinia käytetään kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon.

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### *Aikuiset*

Skitsofrenia: Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia kerran päivässä.

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

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

Skitsofrenian, maniavaiheiden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen eston hoidossa päivittäinen annos voidaan säätää kliinisen hoitovasteen mukaan annosvälille 5 - 20 mg vuorokaudessa. Suositellun aloitusannoksen nostamista suositellaan vain kliinisen tilan uudelleen arvioinnin jälkeen eikä annosta tulisi nostaa alle 24 tunnin aikavälein.

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

olantsapiinihoito lopetetaan, on syytä harkita asteittaista hoidosta vieroittamista.

Olanzapine Glenmark Europe suussa hajoavat tabletit tulee asettaa suuhun, jossa ne hajoavat nopeasti sylkeen, jolloin tabletti voidaan niellä helposti. Vaihtoehtoisesti tabletti voidaan sekoittaa lasilliseen vettä tai muuta sopivaa juomaa (appelsiinimehu, omenamehu, maito tai kahvi) juuri ennen antamista.

#### *Erityisryhmät*

##### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

##### *Tupakointi*

Aloitusannosta ja annosväliä ei yleensä ole tarpeen alentaa tupakoimattomilla potilailla. Tupakointi saattaa indusoida olantsapiinin metaboliaa. Kliininen seuranta on suositeltavaa ja olantsapiiniannoksen nostoa pitää tarvittaessa harkita (ks. kohta 4.5).

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

Tapauksissa, joissa 2,5 mg:n annoslisäykset katsotaan tarpeelliseksi, Olanzapine Glenmark Europe -tabletteja ei tule käyttää.

(Ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

##### *Pediatriset potilaat*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Tiedossa oleva ahdaskulmaglaukooman riski.

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

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

#### Dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai käytöshäiriöt

Olantsapiinia ei suositella dementiaan liittyvän psykoosin tai käytöshäiriöiden hoitoon suurentuneen kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden riskin vuoksi. Lumekontrolloiduissa 6–12 viikkoa kestäneissä 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 kestoan. Riskitekijöitä, jotka saattavat suurentaa näiden potilaiden kuolleisuutta olantsapiinihoidon aikana, ovat yli 65 vuoden ikä, nielemisvaikeudet, sedaatio, aliravitsemus ja nestehukka, keuhkosairaudet (esim.

keuhkokuume tai aspiraatiokeuhkokuume) ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö. Kuolleisuus oli kuitenkin suurempi olantsapiinihoitoa kuin lumehoitoa saaneilla potilailla näistä riskitekijöistä riippumatta.

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

#### Parkinsonin tauti

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

#### Maligni neuroleptioireyhtymä

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

#### Hyperglykemia ja diabetes

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

#### Lipidiarvojen muutokset

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

#### Antikolinerginen vaikutus

Vaikka *in vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla havaittiin olevan antikolinergisia vaikutuksia, kliinisissä tutkimuksissa niiden ilmaantuminen on ollut vähäistä.

Koska kliinisiä kokemuksia olantsapiinin käytöstä potilailla, joilla on jokin samanaikainen sairaus, on niukalti, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä olantsapiinia potilaille, joilla on prostatahypertrofia, paralyyttinen ileus tai muu tila, jossa antikolinerginen vaikutus on epäedullinen.

#### Maksan toiminta

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

#### Neutropenia

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

#### Hoidon lopettaminen

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

#### QT-aika

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

#### Tromboembolia

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

#### Keskushermoston yleinen toiminta

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

#### Epileptiformiset kohtaukset

Olantsapiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden anamneesissa on epileptiformisia kohtauksia tai joiden tilaan liittyy tekijöitä, jotka voivat alentaa kohtauskynnystä.

Olantsapiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu melko harvoin epileptiformisia kohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla on ollut anamneesissa epileptiformisia kohtauksia tai niitä aiheuttavia riskitekijöitä.

#### Tardiiivi dyskinesia

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

#### Posturaalinen hypotensio

Kliinisissä olantsapiinin tutkimuksissa posturaalista hypotensiota ilmaantui harvoin vanhuksilla. Yli 65-vuotiaille suositellaan säännöllistä verenpaineen mittausta.

#### Sydänäkkikuolema

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

#### Pediatriiset potilaat

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

#### Fenyylialaniini

Olanzapine Glenmark Europe -tabletit sisältävät aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde. Se saattaa olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria.

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

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

#### Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

Koska olantsapiini metaboloituu CYP 1 A2-reittiä, tätä isoentsyymiä erityisesti indusoivat tai inhiboivat lääkeaineet voivat vaikuttaa olantsapiinin farmakokinetiikkaan.

#### CYP1A2-induktio

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

#### CYP1A2-inhibiitio

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

#### Pienentynyt biologinen hyötyosuus

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

Fluoksetiin (CYP2D6-inhibiittori), antasidin (alumiini, magnesium) tai simetidiinin kerta-annokset ei ole havaittu nmuuttavanmerkittävästi olantsapiinin farmakokinetiikkaa.

#### Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta.

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

Olantsapiinilla ei ollut interaktioita litiumin tai biperideenin kanssa samanaikaisesti annosteltuna.

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

#### Yleinen keskushermostovaikutus

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

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

#### QTc-aika

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

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

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska olantsapiini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta, potilaita on varoitettava koneiden ja moottoriajoneuvojen käytöstä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

##### Aikuiset

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

##### Haittavaikutustaulukko

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

Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), 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 |
|--------------------------------------|---|--|-------------------------------|------------|
| <b>Veri ja imukudos</b>              |   |  |                               |            |
|                                      | Eosinofilia<br>Leukopenia <sup>10</sup><br>Neutropenia <sup>10</sup>  |  | Trombosytopenia <sup>11</sup> |            |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>            |   |  |                               |            |
|                                      |   | Yliherkkyys <sup>11</sup>  |                               |            |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> |   |  |                               |            |
| Painonnousu <sup>1</sup>             | Kolesteroliarvojen suureneminen <sup>2,3</sup><br>Verensokeriarvojen suureneminen <sup>4</sup><br>Triglyseridiarvojen suureneminen <sup>2,5</sup><br>Glukosuria<br>Ruokahalun voimistuminen | Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joissain tapauksissa liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4) <sup>11</sup> | Hypotermia <sup>12</sup>      |            |
| <b>Hermosto</b>                      |   |  |                               |            |

|   |   |  |   |   |
|---|---|--|---|---|
| Uneliaisuus                                     | Huimaus<br>Akatisia <sup>6</sup><br>Parkinsonismi <sup>6</sup><br>Dyskinesia <sup>6</sup>   | Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä) <sup>11</sup><br><br>Dystonia (mm. silmien kiertoliike) <sup>11</sup><br>Tardiivi dyskinesia <sup>11</sup><br><br>Amnesia <sup>9</sup><br><br>Dysartria<br>Änkytys <sup>11</sup><br>Levottomat jalat – oireyhtymä <sup>11</sup> | Maligni neurolepti-<br>oireyhtymä (ks.<br>kohta<br>4.4) <sup>12</sup><br><br>Hoidon<br>keskeyttämiseen<br>liittyvät oireet <sup>712</sup> |   |
| <b>Sydän</b>                                    |   |  |   |   |
|   |   | Bradykardia<br>QT <sub>c</sub> -ajan piteneminen<br>(ks. kohta 4.4)  | Kammiotakykardia/<br>kammiovärinä,<br>äkkikuolema (ks.<br>kohta 4.4) <sup>11</sup>  |   |
| <b>Verisuonisto</b>                             |   |  |   |   |
| Ortostaattinen<br>hypotensio <sup>10</sup>      |   | Tromboembolia (mm.<br>keuhkoembolia ja syvä<br>laskimotromboosi) (ks.<br>kohta 4.4)  |   |   |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |   |  |   |   |
|   |   | Nenäverenvuoto <sup>9</sup>  |   |   |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     |   |  |   |   |
|   | Lievät ja ohimenevät<br>antikolinergiset<br>vaikutukset, mm.<br>ummetus ja suun<br>kuivuminen   | Vatsan distensio <sup>9</sup><br>Syljen liikaeritys <sup>11</sup>  | Haimatulehdus <sup>11</sup>   |   |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           |   |  |   |   |
|   | Maksan<br>aminotransferaasi-<br>arvojen (ALAT,<br>ASAT) ohimenevä ja<br>oireeton nousu etenkin<br>hoidon alkuvaiheessa<br>(ks. kohta 4.4) |  | Maksatulehdus<br>(mm.<br>hepatosellulaarinen,<br>kolestaattinen tai<br>sekamuotoinen<br>maksavaurio) <sup>11</sup>                        |   |
| <b>Iho ja ihonalainen kudος</b>                 |   |  |   |   |
|   | Ihottuma  | Valoherkkyysoireet<br>Hiustenlähtö   |   | Lääkkeeseen<br>liittyvä<br>yleisoireinen<br>eosinofiilinen<br>oireyhtymä<br>(DRESS) |

|  |   |  |                              |  |
|--|---|--|------------------------------|--|
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                                   |   |  |                              |  |
|  | Nivelkipu <sup>9</sup>  |  | Rabdomyolyyysi <sup>11</sup> |  |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>   |   |  |                              |  |
|  |   | Virtsankarkailu,<br>Virtsaumpi<br>Virtsaamisen<br>aloitusvaikeudet <sup>11</sup>                                 |                              |  |
| <b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b> |   |  |                              |  |
|  |   |  |                              | Vastasyntyneen<br>lääkeainevieroitus-<br>oireyhtymä<br>(ks. kohta 4.6) |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                                       |   |  |                              |  |
|  | Erektiohäiriö miehillä<br>Libidon heikkeneminen<br>miehillä ja naisilla   | Kuukautisten<br>puuttuminen<br>Rintojen kasvu<br>Galaktorrea naisilla<br>Gynekomastia/rintojen<br>kasvu miehillä | Priapismi <sup>12</sup>      |  |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>                   |   |  |                              |  |
|  | Voimattomuus<br><br>Väsymys<br><br>Turvotus<br>Pyreksia <sup>10</sup>   |  |                              |  |
| <b>Tutkimukset</b>   |   |  |                              |  |
| Plasman prolaktiini-<br>arvojen suureneminen <sup>8</sup>              | Alkalisen fosfataasin<br>pitoisuuden<br>suureneminen <sup>10</sup><br>Korkea kreatiini-<br>kinaasi-<br>pitoisuus <sup>11</sup><br>Korkea<br>gammaglutamyli-<br>transferaasipitoisuus <sup>10</sup><br>Korkea<br>virtsaahappopitoisuus <sup>10</sup> | Kokonaisbilirubiini-<br>arvojen suureneminen   |                              |  |

<sup>1</sup> 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.

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

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

<sup>4</sup> Lähtötilanteen normaalit paastoarvot ( $< 5,56$  mmol/l) suurentivat korkeiksi ( $\geq 7$  mmol/l).

Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden glukoosin paastoarvojen ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 7$  mmol/l) oli hyvin yleistä.

<sup>5</sup> Lähtötilanteessa mitatut normaalit paastoarvot ( $< 1,69$  mmol/l) nousivat korkeiksi ( $\geq 2,26$  mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden triglyseridien paastoarvojen ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 2,26$  mmol/l) oli hyvin yleistä.

<sup>6</sup> Kliinisissä tutkimuksissa parkinsonismin ja dystonian esiintyvyys oli numeerisesti korkeampi olantsapiinipotilailla, mutta tilastollisesti esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa olantsapiinia tai plaseboa saaneilla potilailla. Verrattaessa olantsapiinia haloperidoliin (titratut annokset), olantsapiinia saavilla potilailla oli merkitävästi vähemmän parkinsonismia, akatisiaa ja dystoniaa. Koska yksityiskohtaiset tiedot potilaiden aikaisemmista akuuteista ja tardiiveista ekstrapyramidaalioireista puuttuvat, ei toistaiseksi voida päätellä, aiheuttaako olantsapiini vähemmän tardiivia dyskinesiaa ja/tai muita tardiiveja ekstrapyramidaalioireita.

<sup>7</sup> Olantsapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen on ilmoitettu akuutteja oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, ahdistusta, pahoinvointia ja oksentelua.

<sup>8</sup> Pisimmillään 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa plasman prolaktiinipitoisuudet ylittivät normaalin ylärajan yli 30 %:lla olantsapiinilla hoidetuista potilaista, joilla prolaktiinipitoisuus oli normaali tutkimuksen alkaessa. Valtaosalla potilaista prolaktiinin suurenema oli yleensä lievää ja suurentunut arvo oli vähemmän kuin kaksi kertaa normaalin yläraja.

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

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

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

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

#### Pitkäaikainen käyttö (vähintään 48 viikkoa)

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

#### Lisätietoja erityisryhmistä

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

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

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa neutropeniaa todettiin 4,1 %:lla potilaista, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe ja jotka saivat valproaattia ja olantsapiinia yhdistelmähoitona. Plasman suurilla valproaattipitoisuuksilla saattoi olla osuutta asiaan. Kun olantsapiinia annettiin samanaikaisesti litiumin tai valproaatin kanssa, vapinaa, suun kuivumista, ruokahalun voimistumista ja painonnousua ilmoitettiin aiempaa enemmän ( $\geq 10$  %). 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.

#### Pediatriset potilaat

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

Seuraavassa taulukossa annetaan yhteenveto haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin useammin nuorilla (13–17-vuotiailla) kuin aikuisilla potilailla, ja haittavaikutuksista, joita todettiin vain nuorilla potilailla tehdyissä lyhytaikaisissa tutkimuksissa.

Kliinisesti merkitsevä painonnousu ( $\geq 7$  %) näyttää olevan yleisempää nuorilla potilailla kuin vastaavaa annosta käyttäneillä aikuisilla (vastaava altistus). Painon nousun määrä ja niiden nuorten potilaiden osuus, joilla paino nousi kliinisesti merkitsevästi oli suurempi pitkäaikaiskäytössä (vähintään 24 viikkoa) kuin lyhytaikaisessa altistuksessa.

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

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

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

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

Yliannoksen seurauksena muihin kliinisesti merkittäviin oireisiin kuuluvat delirium, kouristukset, tajuttomuus, mahdollinen maligni neuroleptioireyhtymä, hengityslama, aspiraatio, hyper- tai hypotensio, sydämen rytmihäiriöt (< 2 %:lla yliannostapauksissa) ja sydänpysähdys. Fataaleja tapauksia on raportoitu niinkin matalalla akuutilla yliannoksella kuin 450 mg, mutta myös hengissä selviytyminen noin 2 g:n oraalisella yliannoksella on raportoitu.

### Hoito

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet; diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit, ATC-koodi N05A H03.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia ( $K_i < 100$  nM) serotoniinireseptoreihin 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> ja 5-HT<sub>6</sub>; dopamiinireseptoreihin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ja D<sub>5</sub>; kolinergisiin muskariinireseptoreihin M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$ -adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H<sub>1</sub>-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyissä koe-eläinten käyttäytymiskokeissa saadut tulokset viittaavat 5-HT dopamiini- ja kolinergisten reseptorien antagonismiin ja ovat sopusoinnussa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa. *In vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo*-eläinkoemalleissa sillä oli voimakkaampi aktiivisuuserotoniini 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin kuin dopamiini D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Elektrofysiologiset tutkimukset osoittivat, että olantsapiini vähentää selektiivisesti mesolimbisen järjestelmän A10 dopaminergisten neuronien aktiiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatum A9-hermoratoihin, jotka liittyvät motorisiin toimintoihin. Olantsapiini vähensi ehdollistunutta välttämiskäyttäytymistä annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet katalepsiaa. Edellinen vaikutus viittaa antipsykoottiseen vaikutukseen ja jälkimmäinen motoriikkaan liittyviin haittavaikutuksiin. Erona joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin oli, että olantsapiini lisää reaktioita "anksiolyttisissä" testissä.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyissä PET-tutkimuksissa (positroniemissiotomografia) todettiin, että olantsapiinin kerta-annos (10 mg) aiheutti suuremman 5-HT<sub>2A</sub>-reseptori kuin D<sub>2</sub>-

reseptorimiehityksen. Skitsofreniapotilailla tehdyssä SPECT-kuvantamistutkimuksessa (Single Photon Emission Computed Tomography) ilmeni, että olantsapiinihoitoon vastanneilla potilailla oli pienempi striatumin D<sub>2</sub>-reseptorien miehitys kuin joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin tai risperidonihoidon vastanneilla potilailla, kun taas klotsapiinihoitoon vastanneilla potilailla arvo oli samaa luokkaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Olantsapiini osoittautui teholtaan sekä plaseboa että valproaattiseminatriumia (valproaattia) paremmaksi mitattaessa maanisten oireiden vähenemistä kolmen viikon aikana potilailla, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen vaihe tai sekamuotoinen sairauden jakso. Tutkimuksessa, jossa olantsapiinia verrattiin haloperidoliin, olantsapiini oli yhtä tehokas kuin haloperidoli mitattuna symptomaattisen remission (maanisten ja depressiivisten oireiden) saavuttaneiden potilaiden osuutta 6 ja 12 viikon hoidon jälkeen. Tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko pelkällä litiumilla tai pelkällä valproaatilla vähintään kaksi viikkoa, olantsapiinin (10 mg) lisäksi hoito-ohjelmaan litiumin tai valproaatin kanssa vähensi maanisia oireita enemmän kuin valproaatti tai litium yksinään 6 viikon hoidon jälkeen.

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ( kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min) ei muuttanut oleellisesti olantsapiinin farmakokinetiikkaa. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli munuaisten vajaatoiminnassa 37,7 t ja munuaisten osalta terveillä koehenkilöillä 32,4 t. Puhdistuman arvot olivat vastaavasti 21,2 l/t ja 25,0 l/t. Noin 57 % radioaktiivisesti leimatusta olantsapiinista erittyi 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 verrattuna tupakoitsijoihin (miehillä ja naisilla) keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pitempi (38,6 vs. 30,4 t) ja puhdistuma pienempi (18,6 vs. 27,7 l/t).

Olantsapiinin plasmapuhdistuma on vanhuksilla pienempi kuin nuorilla henkilöillä, naisilla pienempi kuin miehillä ja tupakoimattomilla pienempi kuin tupakoitsijoilla. Iän, sukupuolen tai tupakoinnin

vaikutus olantsapiinin puhdistumaan ja puoliintumisaikaan on kuitenkin pieni verrattuna yksilöiden väliseen vaihteluun yleensä.

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

#### Pediatriset potilaat

Nuoret (13–17-vuotiaat):

Olantsapiinin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla. Kliinisissä tutkimuksissa nuorten olantsapiinialtistus oli keskimäärin 27 % suurempi kuin aikuisten. Mitä tulee nuorten ja aikuisten välisiin demografisiin eroihin, nuorten keskimääräinen paino 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. Kliinisiä oireina ilmeni sedaatiota, ataksiaa, vapinaa, pulssin nopeutumista, raskasta hengitystä, mioosia ja anoreksiaa. Apinoilla suun kautta annetut peroraaliset kerta-annokset aina 100 mg/kg asti aiheuttivat syvää uupumusta ja suuret annokset tajunnan tason laskua.

#### Toksisuus toistoannoksilla

Aina 3 kuukauteen asti kestäneissä hiirikokeissa ja aina 1 vuoteen asti kestäneissä rotta- ja koirakokeissa ilmeni pääasiassa keskushermoston lamaantumista, antikolinergisiä vaikutuksia ja perifeerisen veren muutoksia. Keskushermoston lamaan kehittyi toleranssi. Suurilla annoksilla kasvua kuvaavien suureiden arvot pienenevät. Rotilla todettiin prolaktiinipitoisuuden nousuun liittyvinä palautuvina lääkevaikutuksina mm. munasarjojen ja kohdun painonlaskua sekä morfologisia muutoksia vaginan epiteelissä ja rintarauhasessa.

#### Hematologinen toksisuus

Kaikilla lajeilla havaittiin hematologisia muutoksia, mm. annosriippuvaista kiertävien leukosyyttien määrän laskua hiirillä ja epäspesifistä leukosyyttiärvon 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) ilmaantui muutoksia lisääntymistä mittaaviin muuttujiin. Olantsapiinia saaneiden rottien jälkeläisillä ilmeni sikiökasvun hidastumista ja ohimenevästi myös poikasten aktiivisuuden laskua.

#### Mutageenisuus

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

#### Karsinogeenisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E 421)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Aspartaami (E 951)  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilyt ä alle 30°C

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset pahvikoteloissa, joissa on 28, 56, 70 tablettia/pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, D – 82194  
Gröbenzell, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/09/588/004  
EU/1/09/588/005  
EU/1/09/588/006

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03 Joulukuu 2009  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 19 Elokuu 2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg suussa hajoavat tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 0,69 mg aspartaamia  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava

Väriältään keltaisia, pyöreitä, tasapintaisia, viistoreunaisia tabletteja, joissa toisella puolella merkintä 'OL' ja toisella 'E'.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### *Aikuiset*

Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon.

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

Olantsapiinia käytetään kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### *Aikuiset*

Skitsofrenia: Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia kerran päivässä.

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

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

Skitsofrenian, maniavaiheiden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen eston hoidossa päivittäinen annos voidaan säätää kliinisen hoitovasteen mukaan annosvälille 5 - 20 mg vuorokaudessa. Suositellun aloitusannoksen nostamista suositellaan vain kliinisen tilan uudelleen arvioinnin jälkeen eikä annosta tulisi nostaa alle 24 tunnin aikavälein.

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

olantsapiinihoito lopetetaan, on syytä harkita asteittaista hoidosta vieroittamista.

Olanzapine Glenmark Europe suussa hajoavat tabletit tulee asettaa suuhun, jossa ne hajoavat nopeasti sylkeen, jolloin tabletti voidaan niellä helposti. Vaihtoehtoisesti tabletti voidaan sekoittaa lasilliseen vettä tai muuta sopivaa juomaa (appelsiinimehu, omenamehu, maito tai kahvi) juuri ennen antamista.

#### *Erityisryhmät*

##### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

##### *Tupakointi*

Aloitusannosta ja annosväliä ei yleensä ole tarpeen alentaa tupakoimattomilla potilailla. Tupakointi saattaa indusoida olantsapiinin metaboliaa. Kliininen seuranta on suositeltavaa ja olantsapiiniannoksen nostoa pitää tarvittaessa harkita (ks. kohta 4.5).

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

Tapauksissa, joissa 2,5 mg:n annoslisäykset katsotaan tarpeelliseksi, Olanzapine Glenmark Europe -tabletteja ei tule käyttää.

(Ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

##### *Pediatriset potilaat*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Tiedossa oleva ahdaskulmaglaukooman riski.

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

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

#### Dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai käytöshäiriöt

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

oli kuitenkin suurempi olantsapiinihoitoa kuin lumehoitoa saaneilla potilailla näistä riskitekijöistä riippumatta.

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

#### Parkinsonin tauti

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

#### Maligni neuroleptioireyhtymä

Maligni neuroleptioireyhtymä on psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvä, mahdollisesti hengenvaarallinen tila. Joitakin harvoja tapauksia on ilmoitettu myös olantsapiinihoidon yhteydessä.

Malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä merkkejä ovat korkea kuume, lihasjäykkyys, psykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epävakaus (pulssin tai verenpaineen heilahtelu, takykardia, voimakas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita merkkejä voivat olla esim. kreatiinifosfokinaasi-arvojen suureneminen, myoglobiuria (rabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Potilaan kaikki psykoosilääkitykset (myös olantsapiini) on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia merkkejä ja oireita tai hänelle nousee selittämätön korkea kuume ilman muita malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita.

#### Hyperglykemia ja diabetes

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

#### Lipidiarvojen muutokset

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

### Antikolinerginen vaikutus

Vaikka *in vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla havaittiin olevan antikolinergisia vaikutuksia, kliinisissä tutkimuksissa niiden ilmaantuminen on ollut vähäistä.

Koska kliinisiä kokemuksia olantsapiinin käytöstä potilailla, joilla on jokin samanaikainen sairaus, on niukalti, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä olantsapiinia potilaille, joilla on prostatahypertrofia, paralyyttinen ileus tai muu tila, jossa antikolinerginen vaikutus on epäedullinen.

### Maksan toiminta

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

### Neutropenia

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

### Hoidon lopettaminen

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

### QT-aika

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

### Tromboembolia

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

### Keskushermoston yleinen toiminta

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

### Epileptiformiset kohtaukset

Olantsapiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden anamneesissa on epileptiformisia kohtauksia tai joiden tilaan liittyy tekijöitä, jotka voivat alentaa kohtauskynnystä.

Olantsapiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu melko harvoin epileptiformisia kohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla on ollut anamneesissa epileptiformisia kohtauksia tai niitä aiheuttavia riskitekijöitä.

#### Tardiivi dyskinesia

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

#### Posturaalinen hypotensio

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

#### Sydänäkkikuolema

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Fenyylialaniini

Olanzapine Glenmark Europe -tabletit sisältävät aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde. Se saattaa olla haitallista henkilöille, joilla on fenyylketonuria.

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

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

#### Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

Koska olantsapiini metaboloituu CYP 1 A2-reittiä, tätä isoentsyymiä erityisesti indusoivat tai inhiboivat lääkeaineet voivat vaikuttaa olantsapiinin farmakokinetiikkaan.

#### CYP1A2-induktio

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

#### CYP1A2-inhibitio

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

### Pienentynyt biologinen hyötyosuus

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

Fluoksetiin (CYP2D6-inhibiittori), antasidin (alumiini, magnesium) tai simetidiinin kerta-annokset ei ole havaittu muuttavanmerkittävästi olantsapiinin farmakokinetiikkaa.

### Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta.

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

Olantsapiinilla ei ollut interaktioita litiumin tai biperideenin kanssa samanaikaisesti annosteltuna.

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

### Yleinen keskushermostovaikutus

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

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

### QTc-aika

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

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

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

##### Aikuiset

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

##### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellaan spontaanisti ilmoitetut ja kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset ja laboratoriotestien 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 |
|--------------------------------------|---|--|-------------------------------|------------|
| <b>Veri ja imukudos</b>              |   |  |                               |            |
|                                      | Eosinofilia<br>Leukopenia <sup>10</sup><br>Neutropenia <sup>10</sup>  |  | Trombosytopenia <sup>11</sup> |            |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>            |   |  |                               |            |
|                                      |   | Yliherkkyys <sup>11</sup>  |                               |            |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> |   |  |                               |            |
| Painonnousu <sup>1</sup>             | Kolesteroliarvojen suureneminen <sup>2,3</sup><br>Verensokeriarvojen suureneminen <sup>4</sup><br>Triglyseridiarvojen suureneminen <sup>2,5</sup><br>Glukosuria<br>Ruokahalun voimistuminen | Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joissain tapauksissa liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4) <sup>11</sup> | Hypotermia <sup>12</sup>      |            |
| <b>Hermosto</b>                      |   |  |                               |            |

|   |  |   |  |  |
|---|--|---|--|--|
| Uneliaisuus                                     | Huimaus<br>Akatisia <sup>6</sup><br>Parkinsonismi <sup>6</sup><br>Dyskinesia <sup>6</sup>                              | Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä) <sup>11</sup><br><br>Dystonia (mm. silmien kiertoliike) <sup>11</sup><br>Tardiivi dyskinesia <sup>11</sup><br><br>Amnesia <sup>9</sup><br><br>Dysartria<br>Änkytys <sup>11</sup><br>Levottomat jalat -oireyhtymä <sup>11</sup> | Maligni neurolepti-<br>oireyhtymä (ks.<br>kohta<br>4.4) <sup>12</sup><br><br>Hoidon<br>keskeyttämiseen<br>liittyvät oireet <sup>7,12</sup> |  |
| <b>Sydän</b>                                    |  |   |  |  |
|   |  | Bradykardia<br>QT <sub>c</sub> -ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)  | Kammiotakykardia/<br>kammiovärinä,<br>äkkikuolema (ks.<br>kohta 4.4) <sup>11</sup>   |  |
| <b>Verisuonisto</b>                             |  |   |  |  |
| Ortostaattinen hypotensio <sup>10</sup>         |  | Tromboembolia (mm. keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi) (ks. kohta 4.4)  |  |  |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |  |   |  |  |
|   |  | Nenäverenvuoto <sup>9</sup>   |  |  |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     |  |   |  |  |
|   | Lievät ja ohimenevät antikolinergiset vaikutukset, mm. ummetus ja suun kuivuminen                                      | Vatsan distensio <sup>9</sup><br>Syljen liikaeritys <sup>11</sup>   | Haimatulehdus <sup>11</sup>  |  |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           |  |   |  |  |
|   | Maksan aminotransferaasi-arvojen (ALAT, ASAT) ohimenevä ja oireeton nousu etenkin hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4) |   | Maksatulehdus (mm. hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio) <sup>11</sup>  |  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudος</b>                 |  |   |  |  |
|   | Ihottuma   | Valoherkkyysreaktiot<br>Hiustenlähtö  |  | Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>            |  |   |  |  |
|   | Nivelkipu <sup>9</sup>   |   | Rabdomyolyyysi <sup>11</sup>   |  |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                  |  |   |  |  |

|  |   |  |                         |  |
|--|---|--|-------------------------|--|
|  |   | Virtsankarkailu,<br>Virtsaampi<br>Virtsaamisen<br>aloitusvaikeudet <sup>11</sup>                                 |                         |  |
| <b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b> |   |  |                         |  |
|  |   |  |                         | Vastasyntyneen<br>lääkeainevieroitus-<br>oireyhtymä<br>(ks. kohta 4.6) |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                                       |   |  |                         |  |
|  | Erektiohäiriö miehillä<br>Libidon heikkeneminen<br>miehillä ja naisilla   | Kuukautisten<br>puuttuminen<br>Rintojen kasvu<br>Galaktorrea naisilla<br>Gynekomastia/rintojen<br>kasvu miehillä | Priapismi <sup>12</sup> |  |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>                   |   |  |                         |  |
|  | Voimattomuus<br><br>Väsymys<br><br>Turvotus<br>Pyreksia <sup>10</sup>   |  |                         |  |
| <b>Tutkimukset</b>   |   |  |                         |  |
| Plasman prolaktiini-<br>arvojen suureneminen <sup>8</sup>              | Alkalisen fosfataasin<br>pitoisuuden<br>suureneminen <sup>10</sup><br>Korkea kreatiini-<br>kinaasi-<br>pitoisuus <sup>11</sup><br>Korkea<br>gammaglutamyyl-<br>transferaasipitoisuus <sup>10</sup><br>Korkea<br>virtsaahappopitoisuus <sup>10</sup> | Kokonaisbilirubiini-<br>arvojen suureneminen   |                         |  |

<sup>1</sup> 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.

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

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

<sup>4</sup> Lähtötilanteen normaalit paastoarvot ( $< 5,56$  mmol/l) suurenivat korkeiksi ( $\geq 7$  mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden glukoosin paastoarvojen ( $\geq 5,56$  -  $< 7$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 7$  mmol/l) oli hyvin yleistä.

<sup>5</sup> Lähtötilanteessa mitatut normaalit paastoarvot ( $< 1,69$  mmol/l) nousivat korkeiksi ( $\geq 2,26$  mmol/l).

Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden triglyseridien paastoarvojen ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 2,26$  mmol/l) oli hyvin yleistä.

<sup>6</sup> Kliinisissä tutkimuksissa parkinsonismin ja dystonian esiintyvyys oli numeerisesti korkeampi olantsapiinipotilailla, mutta tilastollisesti esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa olantsapiinia tai plaseboa saaneilla potilailla. Verrattaessa olantsapiinia haloperidoliin (titratut annokset), olantsapiinia saavilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän parkinsonismia, akatisiaa ja dystoniaa. Koska yksityiskohtaiset tiedot potilaiden aikaisemmista akuuteista ja tardiiveista ekstrapyramidaalioireista puuttuvat, ei toistaiseksi voida päätellä, aiheuttaako olantsapiini vähemmän tardiivia dyskinesiaa ja/tai muita tardiiveja ekstrapyramidaalioireita.

<sup>7</sup> Olantsapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen on ilmoitettu akuutteja oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, ahdistusta, pahoinvointia ja oksentelua.

<sup>8</sup> Pisimmillään 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa plasman prolaktiinipitoisuudet ylittivät normaalin ylärajan yli 30 %:lla olantsapiinilla hoidetuista potilaista, joilla prolaktiinipitoisuus oli normaali tutkimuksen alkaessa. Valtaosalla potilaista prolaktiinin suurenema oli yleensä lievää ja suurentunut arvo oli vähemmän kuin kaksi kertaa normaalin yläraja.

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

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

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

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

#### Pitkäaikainen käyttö (vähintään 48 viikkoa)

Ajan myötä lisäntyi 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 lääkkityksen (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.

#### Pediatriset potilaat

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

Seuraavassa taulukossa annetaan yhteenveto hättävaiikutuksista, joita ilmoitettiin useammin nuorilla (13–17-vuotiailla) kuin aikuisilla potilailla, ja hättävaiikutuksista, 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.

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

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

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

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

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

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

#### Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteidenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävaiikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

## Oireet

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

Yliannoksen seurauksena muihin kliinisesti merkittäviin oireisiin kuuluvat delirium, kouristukset, tajuttomuus, mahdollinen maligni neuroleptioireyhtymä, hengityslama, aspiraatio, hyper- tai hypotensio, sydämen rytmihäiriöt (< 2 %:lla yliannostapauksissa) ja sydänpysähdys. Fataaleja tapauksia on raportoitu niinkin matalalla akuutilla yliannoksella kuin 450 mg, mutta myös hengissä selviytyminen noin 2 g:n oraalaisella yliannoksella on raportoitu.

## Hoito

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet; diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit, ATC-koodi N05A H03.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä tutkimuksista olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia ( $K_i < 100$  nM) serotoniinireseptoreihin 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> ja 5-HT<sub>6</sub>; dopamiinireseptoreihin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ja D<sub>5</sub>; kolinergisiin muskariinireseptoreihin M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$ -adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H<sub>1</sub>-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyistä koe-eläinten käyttäytymiskokeista saadut tulokset viittaavat 5-HT dopamiini- ja kolinergistenreseptorien antagonismiin ja ovat sopusoinnussa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa. *In vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo*-eläinkoemalleissa sillä oli voimakkaampi aktiivisuus serotoniini 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin kuin dopamiini D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Elektrofysiologiset tutkimukset osoittivat, että olantsapiini vähentää selektiivisesti mesolimbisen järjestelmän A10 dopaminergisten neuronien aktiiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatum A9-hermoratoihin, jotka liittyvät motorisiin toimintoihin. Olantsapiini vähensi ehdollistunutta välttämiskäyttäytymistä annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet katalepsiaa. Edellinen vaikutus viittaa antipsykoottiseen vaikutukseen ja jälkimmäinen motoriikkaan liittyviin haittavaikutuksiin. Erona joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin oli, että olantsapiini lisää reaktioita "anksiolyttisissä" testissä.

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Olantsapiini osoittautui teholtaan sekä plaseboa että valproaattiseminatriumia (valproaattia) paremmaksi mitattaessa maanisten oireiden vähenemistä kolmen viikon aikana potilailla, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen vaihe tai sekamuotoinen sairauden jakso. Tutkimuksessa, jossa olantsapiinia verrattiin haloperidoliin, olantsapiini oli yhtä tehokas kuin haloperidoli mitattuna symptomaattisen remission (maanisten ja depressiivisten oireiden) saavuttaneiden potilaiden osuutta 6 ja 12 viikon hoidon jälkeen. Tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko pelkällä litiumilla tai pelkällä valproaatilla vähintään kaksi viikkoa, olantsapiinin (10 mg) lisäksi hoito-ohjelmaan litiumin tai valproaatin kanssa vähensi maanisia oireita enemmän kuin valproaatti tai litium yksinään 6 viikon hoidon jälkeen.

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

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

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

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

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

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

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ( kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min) ei muuttanut oleellisesti olantsapiinin farmakokinetiikkaa. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli munuaisten vajaatoiminnassa 37,7 t ja munuaisten osalta terveillä koehenkilöillä 32,4 t. Puhdistuman arvot olivat vastaavasti 21,2 l/t ja 25,0 l/t. Noin 57 % radioaktiivisesti leimatusta olantsapiinista erittyi 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 verrattuna tupakoitsijoihin (miehillä ja naisilla) keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pitempi (38,6 vs. 30,4 t) ja puhdistuma pienempi (18,6 vs. 27,7 l/t).

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

Valkoihoisilla, japanilaisilla ja kiinalaisilla henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu

farmakokineettisiä eroavuuksia rotujen välillä.

#### Pediatriset potilaat

Nuoret (13–17-vuotiaat):

Olantsapiinin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla. Kliinisissä tutkimuksissa nuorten olantsapiini-altistus 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 olantsapiini-altistukseen.

### **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 anoreksiaa. Apinoilla suun kautta annetut kerta-annokset aina 100 mg/kg asti aiheuttivat syvää uupumusta ja suuret annokset tajunnan tason laskua.

#### Toksisuus toistoannoksilla

Aina 3 kuukauteen asti kestäneissä hiirikokeissa ja aina 1 vuoteen asti kestäneissä rotta- ja koirakokeissa ilmeni pääasiassa keskushermoston lamaantumista, antikolinergisiä vaikutuksia ja perifeerisen veren muutoksia. Keskushermoston lamaan kehittyi toleranssi. Suurilla annoksilla kasvua kuvaavien suureiden arvot pienenevät. Rotilla todettiin prolaktiinipitoisuuden nousuun liittyvinä palautuvina lääkevaikutuksina mm. munasarjojen ja kohdun painonlaskua sekä morfologisia muutoksia vaginan epiteelissä ja rintarauhasessa.

#### Hematologinen toksisuus

Kaikilla lajeilla havaittiin hematologisia muutoksia, mm. annosriippuvaista kiertävien leukosyyttien määrän laskua hiirillä ja epäspesifistä leukosyyttiarvon laskua rotilla; luuytimeen kohdistuvia sytotoksisia vaikutuksia ei sen sijaan todettu.

Palautuvaa neutropeniaa, trombosytopeniaa tai anemiaa kehittyi muutamilla koirilla, jotka saivat 8 tai 10 mg olantsapiinia painokiloa kohti vuorokaudessa. Koirien kokonaisaltistus olantsapiinille (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) ilmaantui muutoksia rottien lisääntymistä mittaaviin muuttujiin. Olantsapiinia saaneiden rottien jälkeläisillä ilmeni sikiökasvun hidastumista ja ohimenevästi myös poikasten aktiivisuuden laskua.

#### Mutageenisuus

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

#### Karsinogeenisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E 421)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Aspartaami (E 951)  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukausien

### **6.4 Säilytys**

Säilyt ä alle 30°C

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset pahvikoteloissa, joissa on 28, 56, 70 tablettia/pakkaus

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, D – 82194  
Gröbenzell, Saksa

## **8 MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/09/588/007  
EU/1/09/588/008  
EU/1/09/588/009

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03 Joulukuu 2009  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 19 Elokuu 2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg suussa hajoavat tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi suussa hajoava tabletti 0,92 mg aspartaamia  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava

Väritään keltaisia, pyöreitä, tasapintaisia, viistoreunaisia tabletteja, joissa toisella puolella merkintä 'OL' ja toisella 'F'.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### *Aikuiset*

Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon.

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

Olantsapiinia käytetään kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### *Aikuiset*

Skitsofrenia: Aloituserokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia kerran päivässä.

Maniavaiheiden hoito: Monoterapiassa aloituserokseksi on 15 mg olantsapiinia kerran päivässä.

Yhdistelmähoitossa aloituserokseksi on 10 mg olantsapiinia kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

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

Skitsofrenian, maniavaiheiden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen eston hoidossa päivittäinen annos voidaan säätää kliinisen hoitovasteen mukaan annosvälille 5 - 20 mg vuorokaudessa. Suositellun aloituserokseksi nostamista suositellaan vain kliinisen tilan uudelleen arvioinnin jälkeen eikä annosta tulisi nostaa alle 24 tunnin aikavälein.

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

olantsapiinihoito lopetetaan, on syytä harkita asteittaista hoidosta vieroittamista.

Olanzapine Glenmark Europe suussa hajoavat tabletit tulee asettaa suuhun, jossa ne hajoavat nopeasti sylkeen, jolloin tabletti voidaan niellä helposti. Vaihtoehtoisesti tabletti voidaan sekoittaa lasilliseen vettä tai muuta sopivaa juomaa (appelsiinimehu, omenamehu, maito tai kahvi) juuri ennen antamista.

#### *Erityisryhmät*

##### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

##### *Sukupuoli*

Aloitusannosta ja annosväliä ei yleensä ole tarpeen alentaa naisilla.

##### *Tupakointi*

Aloitusannosta aj annosväliä ei yleensä ole tarpeen alentaa tupakoimattomilla potilailla. . Tupakointi saattaa indusoida olantsapiinin metaboliaa. Kliininen seuranta on suositeltavaa ja olantsapiiniannoksen nostoa pitää tarvittaessa harkita (ks. kohta 4.5).

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

Tapauksissa, joissa 2,5 mg:n annoslisäykset katsotaan tarpeelliseksi, Olanzapine Glenmark Europe -tabletteja ei tule käyttää.

(Ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

##### *Pediatriset potilaat*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Tiedossa oleva ahdaskulmaglaukooman riski.

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

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

#### Dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai käytöshäiriöt

Olantsapiinia ei suositella dementiaan liittyvän psykoosin tai käytöshäiriöiden hoitoon suurentuneen kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden riskin vuoksi. Lumekontrolloiduissa 6–12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa iäkkäillä potilailla (ikä keskimäärin 78 v), joilla oli dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai käytöshäiriöitä, olantsapiinia saaneiden potilaiden kuolleisuus oli kaksinkertainen lumeryhmän potilaisiin verrattuna (3,5 % vs. 1,5 %). Suurentunut kuolleisuus ei

liittynyt olantsapiiniannokseen (vuorokausiannos keskimäärin 4,4 mg) eikä hoidon keston. Riskitekijöitä, jotka saattavat suurentaa näiden potilaiden kuolleisuutta olantsapiinihoidon aikana, ovat yli 65 vuoden ikä, nielemisvaikeudet, sedaatio, aliravitsemus ja nestehukka, keuhkosairaudet (esim. keuhkokuume tai aspiraatiokeuhkokuume) ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö. Kuolleisuus oli kuitenkin suurempi olantsapiinihoitoa kuin lumehoitoa saaneilla potilailla näistä riskitekijöistä riippumatta.

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

#### Parkinsonin tauti

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

#### Maligni neuroleptioireyhtymä

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

#### Hyperglykemia ja diabetes

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

#### Lipidiarvojen muutokset

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

joka viides vuosi.

#### Antikolinerginen vaikutus

Vaikka *in vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla havaittiin olevan antikolinergisia vaikutuksia, kliinisissä tutkimuksissa niiden ilmaantuminen on ollut vähäistä.

Koska kliinisiä kokemuksia olantsapiinin käytöstä potilailla, joilla on jokin samanaikainen sairaus, on niukalti, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä olantsapiinia potilaille, joilla on prostatahypertrofia, paralyyttinen ileus tai muu tila, jossa antikolinerginen vaikutus on epäedullinen.

#### Maksan toiminta

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

#### Neutropenia

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

#### Hoidon lopettaminen

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

#### Epileptiformiset kohtaukset

Olantsapiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden anamneesissa on epileptiformisia kohtauksia tai joiden tilaan liittyy tekijöitä, jotka voivat alentaa kohtauskynnystä.

Olantsapiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu melko harvoinepileptiformisia kohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla on ollut anamneesissa epileptiformisia kohtauksia tai niitä aiheuttavia riskitekijöitä.

#### Tardiiivi dyskinesia

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

#### Posturaalinen hypotensio

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

#### Sydänäkkikuolema

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Fenyylialaniini

Olanzapine Glenmark Europe -tabletit sisältävät aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde. Se saattaa olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria.

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

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

#### Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

Koska olantsapiini metaboloituu CYP 1 A2-reittiä, tätä isoentsyymiä erityisesti indusoivat tai inhiboivat lääkeaineet voivat vaikuttaa olantsapiinin farmakokinetiikkaan.

#### CYP1A2-induktio

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

#### CYP1A2-inhibitio

Fluvoksamiinin, spesifisen CYP1A2:n inhibiittorin on osoitettu merkitsevästi estävän olantsapiinin metaboliaa. Fluvoksamiinin samanaikainen käyttö johti olantsapiinin maksimipitoisuuden keskimääräiseen nousuun ( $C_{max}$ ) 54 % ei-tupakoivilla naisilla ja 77 % tupakoivilla miehillä. Käyrän alle jäävän pinta-alan keskimääräinen lisäys oli 52 % ja 108 % vastaavasti näissä potilasryhmissä. Pienempää olantsapiinin aloitusannosta on syytä harkita potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti

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

#### Pienentynyt biologinen hyötyosuus

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

Fluoksetiin (CYP2D6:n inhibiittori), antasidin (alumiini, magnesium) tai simetidiinin kerta-annosten ei ole havaittu muuttavan merkittävästi olantsapiinin farmakokinetiikkaa.

#### Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta.

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

Olantsapiinilla ei ollut interaktioita litiumin tai biperideenin kanssa samanaikaisesti annosteltuna.

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

#### Yleinen keskushermostovaikutus

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

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

#### QTc-aika

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

### Aikuiset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä ( $\geq 1$  %:lla potilaista) olantsapiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, painonnousu, eosinofilia, prolaktiini-, kolesteroli-, verensokeri- ja triglyseridiarvojen suureneminen (ks. kohta 4.4), glukosuria,, ruokahalun voimistuminen, huimaus, akatisia, parkinsonismi (ks. kohta 4.4), dyskinesia, ortostaattinen hypotensio, antikolinergiset vaikutukset, maksan aminotransferaasiarvojen ohimenevä ja oireeton nousu (ks. kohta 4.4), ihottuma, voimattomuus, väsymys ja pyreksia, nivelkipu, alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen, korkea gammaglutamyyli-transferraasipitoisuus, korkea virtsahappopitoisuus, korkea kreatiini-kinaasipitoisuus 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 |
|--------------------------------------|---|--|-------------------------------|------------|
| <b>Veri ja imukudos</b>              |   |  |                               |            |
|                                      | Eosinofilia<br>Leukopenia <sup>10</sup><br>Neutropenia <sup>10</sup>  |  | Trombosytopenia <sup>11</sup> |            |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>            |   |  |                               |            |
|                                      |   | Yliherkkyys <sup>11</sup>  |                               |            |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> |   |  |                               |            |
| Painonnousu <sup>1</sup>             | Kolesteroliarvojen suureneminen <sup>2,3</sup><br>Verensokeriarvojen suureneminen <sup>4</sup><br>Triglyseridiarvojen suureneminen <sup>2,5</sup><br>Glukosuria<br>Ruokahalun Voimistuminen | Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joissain tapauksissa liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4) <sup>11</sup> | Hypotermia <sup>12</sup>      |            |
| <b>Hermosto</b>                      |   |  |                               |            |

|   |   |  |   |  |
|---|---|--|---|--|
| Uneliaisuus                                     | Huimaus<br>Akatisia <sup>6</sup><br>Parkinsonismi <sup>6</sup><br>Dyskinesia <sup>6</sup>   | Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä) <sup>11</sup><br><br>Dystonia (mm. silmien kiertoliike) <sup>11</sup><br>Tardiivi dyskinesia <sup>11</sup><br><br>Amnesia <sup>9</sup><br><br>Dysartria<br>Änkytys <sup>11</sup><br>Levottomat jalat – oireyhtymä <sup>11</sup> | Maligni neurolepti-<br>oireyhtymä (ks.<br>kohta<br>4.4) <sup>12</sup><br><br>Hoidon<br>keskeyttämiseen<br>liittyvät oireet <sup>712</sup> |  |
| <b>Sydän</b>                                    |   |  |   |  |
|   |   | Bradykardia<br>QT <sub>c</sub> -ajan piteneminen<br>(ks. kohta 4.4)  | Kammiotakyardia/<br>kammiovärinä,<br>äkkikuolema (ks.<br>kohta 4.4) <sup>11</sup>   |  |
| <b>Verisuonisto</b>                             |   |  |   |  |
| Ortostaattinen<br>hypotensio <sup>10</sup>      |   | Tromboembolia (mm.<br>keuhkoembolia ja syvä<br>laskimotromboosi) (ks.<br>kohta 4.4)  |   |  |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |   |  |   |  |
|   |   | Nenäverenvuoto <sup>9</sup>  |   |  |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     |   |  |   |  |
|   | Lievät ja ohimenevät<br>antikolinergiset<br>vaikutukset, mm.<br>ummetus ja suun<br>kuivuminen   | Vatsan distensio <sup>9</sup><br>Syljen liikaeritys <sup>11</sup>  | Haimatulehdus <sup>11</sup>   |  |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           |   |  |   |  |
|   | Maksan<br>aminotransferaasi-<br>arvojen (ALAT,<br>ASAT) ohimenevä ja<br>oireeton nousu etenkin<br>hoidon alkuvaiheessa<br>(ks. kohta 4.4) |  | Maksatulehdus<br>(mm.<br>hepatosellulaarinen,<br>kolestaattinen tai<br>sekamuotoinen<br>maksavaurio) <sup>11</sup>                        |  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudος</b>                 |   |  |   |  |

|  |   |  |                              |   |
|--|---|--|------------------------------|---|
|  | Ihottuma  | Valoherkkyysoireet<br>Hiustenlähtö   |                              | Lääkkeeseen<br>liittyvä<br>yleisoireinen<br>eosinofiilinen<br>oireyhtymä<br>(DRESS) |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                                   |   |  |                              |   |
|  | Nivelkipu <sup>9</sup>  |  | Rabdomyolyyysi <sup>11</sup> |   |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>   |   |  |                              |   |
|  |   | Virtsankarkailu,<br>Virtsaumpi<br>Virtsaamisen<br>aloitusvaikeudet <sup>11</sup>                                 |                              |   |
| <b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b> |   |  |                              |   |
|  |   |  |                              | Vastasyntyneen<br>lääkeainevieroitus-<br>oireyhtymä<br>(ks. kohta 4.6)              |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                                       |   |  |                              |   |
|  | Erektiohäiriö miehillä<br>Libidon heikkeneminen<br>miehillä ja naisilla   | Kuukautisten<br>puuttuminen<br>Rintojen kasvu<br>Galaktorrea naisilla<br>Gynekomastia/rintojen<br>kasvu miehillä | Priapismi <sup>12</sup>      |   |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>                   |   |  |                              |   |
|  | Voimattomuus<br><br>Väsymys<br><br>Turvotus<br>Pyreksia <sup>10</sup>   |  |                              |   |
| <b>Tutkimukset</b>   |   |  |                              |   |
| Plasman prolaktiini-<br>arvojen suureneminen <sup>8</sup>              | Alkalisen fosfataasin<br>pitoisuuden<br>suureneminen <sup>10</sup><br>Korkea kreatiini-<br>pitoisuus <sup>11</sup><br>Korkea<br>gammaglutamyli-<br>transferaasipitoisuus <sup>10</sup><br>Korkea<br>virtsaahappopitoisuus <sup>10</sup> | Kokonaisbilirubiini-<br>arvojen suureneminen   |                              |   |

<sup>1</sup> 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.

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

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

<sup>4</sup> Lähtötilanteen normaalit paastoarvot ( $< 5,56$  mmol/l) suurenivat korkeiksi ( $\geq 7$  mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden glukoosin paastoarvojen ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 7$  mmol/l) oli hyvin yleistä.

<sup>5</sup> Lähtötilanteessa mitatut normaalit paastoarvot ( $< 1,69$  mmol/l) nousivat korkeiksi ( $\geq 2,26$  mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden triglyseridien paastoarvojen ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) suureneminen korkeiksi ( $\geq 2,26$  mmol/l) oli hyvin yleistä.

<sup>6</sup> Kliinisissä tutkimuksissa parkinsonismin ja dystonian esiintyvyys oli numeerisesti korkeampi olantsapiinipotilailla, mutta tilastollisesti esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa olantsapiinia tai plaseboa saaneilla potilailla. Verrattaessa olantsapiinia haloperidoliin (titratut annokset), olantsapiinia saavilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän parkinsonismia, akatisiaa ja dystoniaa. Koska yksityiskohtaiset tiedot potilaiden aikaisemmista akuuteista ja tardiiveista ekstrapyramidaalioireista puuttuvat, ei toistaiseksi voida päätellä, aiheuttaako olantsapiini vähemmän tardiivia dyskinesiaa ja/tai muita tardiiveja ekstrapyramidaalioireita.

<sup>7</sup> Olantsapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen on ilmoitettu akuutteja oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, ahdistusta, pahoinvointia ja oksentelua.

<sup>8</sup> Pisimmillään 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa plasman prolaktiinipitoisuudet ylittivät normaalin ylärajan yli 30 %:lla olantsapiinilla hoidetuista potilaista, joilla prolaktiinipitoisuus oli normaali tutkimuksen alkaessa. Valtaosalla potilaista prolaktiinin suurenema oli yleensä lievää ja suurentunut arvo oli vähemmän kuin kaksi kertaa normaalin yläraja.

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

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

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

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

#### Pitkäaikainen käyttö (vähintään 48 viikkoa)

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

#### Lisätietoja erityisryhmistä

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

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli lääkkityksen (dopamiiniagonistin) indusoima Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi, ilmoitettiin parkinsonismin oireiden pahenemista ja hallusinaatioita hyvin

yleisesti ja useammin kuin lumehoitoa käytettäessä.

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa neutropeniaa todettiin 4,1 %:lla potilaista, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe ja jotka saivat valproaattia ja olantsapiinia yhdistelmähoitona. Plasman suurilla valproaattipitoisuuksilla saattoi olla osuutta asiaan. Kun olantsapiinia annettiin samanaikaisesti litiumin tai valproaatin kanssa, vapinaa, suun kuivumista, ruokahalun voimistumista ja painonnousua ilmoitettiin aiempaa enemmän ( $\geq 10\%$ ). 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.

#### Pediatriset potilaat

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

Seuraavassa taulukossa annetaan yhteenveto haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin useammin nuorilla (13–17-vuotiailla) kuin aikuisilla potilailla, ja haittavaikutuksista, joita todettiin vain nuorilla potilailla tehdyissä lyhytaikaisissa tutkimuksissa.

Kliinisesti merkitsevä painonnousu ( $\geq 7\%$ ) näyttää olevan yleisempää nuorilla potilailla kuin vastaavaa annosta käyttäneillä aikuisilla (vastaava altistus). Painon nousun määrä ja niiden nuorten potilaiden osuus, joilla paino nousi kliinisesti merkitsevästi oli suurempi pitkäaikaiskäytössä (vähintään 24 viikkoa) kuin lyhytaikaisessa altistuksessa.

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

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

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

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

<sup>15</sup> Kokonaiskolesterolin paastoarvojen suureneminen lähtötilanteen normaaliarvoista ( $< 4,39$  mmol/l)

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

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

### Hoito

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet; diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit, ATC-koodi N05A H03.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia ( $K_i < 100$  nM) serotoniinireseptoreihin 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> ja 5-HT<sub>6</sub>; dopamiinireseptoreihin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ja D<sub>5</sub>; kolinergisiin muskariinireseptoreihin M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$ -adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H<sub>1</sub>-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyistä koe-eläinten käyttäytymiskokeista saadut tulokset viittaavat 5-HT dopamiini- ja kolinergisten reseptorien antagonismiin ja ovat sopuinnossa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa. *In vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo*-eläinkoemalleissa sillä oli voimakkaampi aktiivisuus serotoniini 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin kuin dopamiini D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Elektrofysiologiset tutkimukset osoittivat, että olantsapiini vähentää

selektiivisesti mesolimbisen järjestelmän A10 dopaminergisten neuronien aktiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatumiin A9-hermoratoihin, jotka liittyvät motorisiin toimintoihin. Olantsapiini vähensi ehdollistunutta välttämiskäyttäytymistä annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet katalepsiaa. Edellinen vaikutus viittaa antipsykoottiseen vaikutukseen ja jälkimmäinen motoriikkaan liittyviin haittavaikutuksiin. Erona joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin oli, että olantsapiini lisää reaktioita “anksiolyttisessä” testissä.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyissä PET-tutkimuksissa (positroniemissiotomografia) todettiin, että olantsapiinin kerta-annos (10 mg) aiheutti suuremman 5-HT<sub>2A</sub>-reseptori kuin D<sub>2</sub>-reseptorimiehityksen. Skitsofreniapotilailla tehdyssä SPECT-kuvantamistutkimuksessa (Single Photon Emission Computed Tomography) ilmeni, että olantsapiinihoitoon vastanneilla potilailla oli pienempi striatumiin D<sub>2</sub>-reseptorien miehitys kuin joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin tai risperidonihitoon vastanneilla potilailla kun taas klotsapiinihoitoon vastanneilla potilailla arvo oli samaa luokkaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

Kontrolloidut tiedot tehosta nuorilla (13–17-vuotta) potilailla rajoittuvat lyhytaikaisiin tutkimuksiin

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

Pienessä maksan vajaatoiminnan merkitystä määrittäneessä tutkimuksessa kuudella 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 verrattuna tupakoitsijoihin (miehillä ja naisilla) keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pitempi (38,6 vs. 30,4 t) ja puhdistuma pienempi (18,6 vs. 27,7 l/t).

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

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

#### Pediatriset potilaat

Nuoret (13–17-vuotiaat):

Olantsapiinin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla. Kliinisissä tutkimuksissa nuorten olantsapiinialtistus oli keskimäärin 27 % suurempi kuin aikuisten. Mitä tulee nuorten ja aikuisten välisiin demografisiin eroihin, nuorten keskimääräinen paino 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. Kliinisin ä oireina ilmeni sedaatiota, ataksiaa, vapinaa, pulssin nopeutumista, raskasta hengitystä, mioosia ja anoreksiaa. Apinoilla suun kautta annetut kerta-annokset aina 100 mg/kg asti aiheuttivat syvää uupumusta ja suuret annokset tajunnan tason laskua.

#### Toksisuus toistoannoksilla

Aina 3 kuukauteen asti kestäneissä hiirikokeissa ja aina 1 vuoteen asti kestäneissä rotta- ja koirakokeissa ilmeni pääasiassa keskushermoston lamaantumista, antikolinergisiä vaikutuksia ja perifeerisen veren muutoksia. Keskushermoston lamaan kehittyi toleranssi. Suurilla annoksilla kasvua kuvaavien suureiden arvot pienenevät. Rotilla todettiin prolaktiinipitoisuuden nousuun liittyvinä palautuvina lääkevaikutuksina mm. munasarjojen ja kohdun painonlaskua sekä morfologisia muutoksia vaginan epiteelissä ja rintarauhasessa.

#### Hematologinen toksisuus

Kaikilla lajeilla havaittiin hematologisia muutoksia, mm. annosriippuvaista kiertävien leukosyyttien määrän laskua hiirillä ja epäspesifistä leukosyyttiärvon laskua rotilla; luuytimeen kohdistuvia sytotoksisia vaikutuksia ei sen sijaan todettu.

Palautuvaa neutropeniaa, trombositopeniaa 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) ilmaantui muutoksia rottien lisääntymistä mittaaviin muuttujiin.

Olantsapiinia saaneiden rottien jälkeläisillä ilmeni sikiökasvun hidastumista ja ohimenevästi myös poikasten aktiivisuuden laskua.

#### Mutageenisuus

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

#### Karsinogeenisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E 421)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Aspartaami (E 951)  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilyt ä alle 30°C

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset pahvikoteloissa, joissa on 28, 56, 70 tablettia/pakkaus

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, D – 82194  
Gröbenzell, Saksa

## **8 MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/09/588/010

EU/1/09/588/011

EU/1/09/588/012

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03 Joulukuu 2009

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 19 Elokuu 2014

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o  
Fibíchova 143, 566 17  
Vysoké Mýto  
Tshekki

Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited  
Building 2, Croxley Green Business Park,  
Croxley Green,  
Hertfordshire, WD18 8YA,  
Iso-Britannia

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan myöntämisen ajankohtana tästä lääkevalmisteesta ei tarvitse toimittaa määräaikaista turvallisuuskatsauksia. Myyntiluvan haltijan on kuitenkin toimitettava määräaikaisten turvallisuuskatsaukset tästä lääkevalmisteesta, jos valmiste sisältyy unionin viitepäivien luetteloon (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma**

Ei sovelleta.

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT:  
PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg, suussa hajoavat tabletit

Olantsapiini

**2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)**

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää aspartaamia.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, suussa hajoava

28 suussa hajoavaa tablettia  
56 suussa hajoavaa tablettia  
70 suussa hajoavaa tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Tablettien tulee antaa liueta suussa tai ne liuotetaan juomaan. Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, D – 82194  
Gröbenzell, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/588/001  
EU/1/09/588/002  
EU/1/09/588/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg suussa hajoavat tabletit

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT:**  
Alumiiniläpipainopakkaus

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg suussa hajoavat tabletit

Olantsapiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Glenmark Arzneimittel GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT:  
PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg suussa hajoavat tabletit

Olantsapiini

**2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)**

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää aspartaamia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, suussa hajoava

28 suussa hajoavaa tablettia

56 suussa hajoavaa tablettia

70 suussa hajoavaa tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Tablettien tulee antaa liueta suussa tai ne liuotetaan juomaan. Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, D – 82194  
Gröbenzell, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/588/004  
EU/1/09/588/005  
EU/1/09/588/006

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg suussa hajoavat tabletit

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT:**  
Alumiiniläpipainopakkaus

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg suussa hajoavat tabletit

Olantsapiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Glenmark Arzneimittel GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT:  
PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg suussa hajoavat tabletit

Olantsapiini

**2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)**

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää aspartaamia.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, suussa hajoava

28 suussa hajoavaa tablettia  
56 suussa hajoavaa tablettia  
70 suussa hajoavaa tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Tablettien tulee antaa liueta suussa tai ne liuotetaan juomaan. Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, D – 82194  
Gröbenzell, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/588/007  
EU/1/09/588/008  
EU/1/09/588/009

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg suussa hajoavat tabletit

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT:  
Alumiiniläpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg suussa hajoavat tabletit  
Olantsapiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Glenmark Arzneimittel GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT:  
PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg suussa hajoavat tabletit

Olantsapiini

**2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)**

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää aspartaamia.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, suussa hajoava

28 suussa hajoavaa tablettia  
56 suussa hajoavaa tablettia  
70 suussa hajoavaa tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Tablettien tulee antaa liueta suussa tai ne liuotetaan juomaan. Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, D – 82194  
Gröbenzell, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/588/010  
EU/1/09/588/011  
EU/1/09/588/012

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg suussa hajoavat tabletit

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT:**

**Alumiiniläpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg suussa hajoavat tabletit

Olantsapiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Glenmark Arzneimittel GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Olanzapine Glenmark Europe 5 mg suussa hajoavat tabletit**  
**Olanzapine Glenmark Europe 10 mg suussa hajoavat tabletit**  
**Olanzapine Glenmark Europe 15 mg suussa hajoavat tabletit**  
**Olanzapine Glenmark Europe 20 mg suussa hajoavat tabletit**

Olantsapiini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa  
Katso kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Olanzapine Glenmark Europe on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Olanzapine Glenmark Europe -tabletteja
3. Miten Olanzapine Glenmark Europe -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Olanzapine Glenmark Europe -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Olanzapine Glenmark Europe on ja mihin sitä käytetään**

Olanzapine Glenmark Europe sisältää vaikuttavana aineena olantsapiinia. Olanzapine Glenmark Europe kuuluu psykoosilääkkeiden ryhmään.

ja sitä käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:

- Skitsofrenia, johon kuuluu kuulo-, näkö- tai aistiharhoja, harhaluuloja, poikkeuksellista epäluuloisuutta ja syrjäänvetäytymistä. Tästä sairaudesta kärsivillä ihmisillä voi olla myös masennusta, ahdistuneisuutta tai jännittyneisyyttä.
- Kohtalaiset ja vaikeat maniavaiheet jossa oireina ilmenee normaalista poikkeavalla tavalla kohonnut mieliala ja sairaalloinen hyvinolontunne.

Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä Olanzapine Glenmark Europe-lääkkeen on osoitettu ehkäisevän näiden oireiden uusiutumista potilailla, joiden maniavaiheeseen olantsapiini on tehonnut.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Olanzapine Glenmark Europe-tabletteja**

**Älä ota Olanzapine Glenmark Europe-tabletteja**

- Jos olet yliherkkä (allerginen) olantsapiinille tai tämän -valmisteeseen jollekin muulle aineosalle (lueteltu kohdassa 6). Yliherkkyyden oireena saattaa ilmetä ihottumaa, kutinaa, kasvojen tai huulten turvotusta tai hengenahdistusta. Jos olet huomannut itsessäsi tällaisia oireita, kerro asiasta lääkärille.
- Jos Sinulla on aiemmin todettu silmävaivoja, esimerkiksi tietyn tyyppinen glaukooma (silmänpaine tauti).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Olanzapine Glenmark Europe-

valmistetta.

- Olanzapine Glenmark Europe-valmistetta ei suositella iäkkäille dementiapotilaille, koska tällä lääkkeellä voi olla heille vakavia haittavaikutuksia.
- Tämänäyttypiset lääkkeet voivat aiheuttaa poikkeavia liikkeitä lähinnä kasvoissa tai kielessä. Jos näin tapahtuu sen jälkeen, kun olet saanut Olanzapine Glenmark Europe -valmistetta, kerro siitä lääkärillesi.
- Hyvin harvoin tämänäyttypiset lääkkeet aiheuttavat oireyhdistelmän, johon kuuluu kuumetta, tiheää hengitystä, hikoilua, lihasjäykkyyttä ja tokkuraisuutta tai uneliaisuutta. Jos näin tapahtuu, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- Olanzapine Glenmark Europe käyttäjillä on ilmennyt painon nousua. Sinun ja lääkärisi tulee seurata painoasi säännöllisesti. Ravitsemusterapeutti voi neuvoa ja auttaa tarvittaessa ruokavalion suunnittelussa.
- Olanzapine Glenmark Europe käyttäjillä on ilmennyt korkeita verensokeri- ja rasva-arvoja (triglyseridit ja kolesteroli). Lääkärisi seuraa verikokeiden perusteella verensokeriarvoja ja tietyjä rasva-arvoja ennen Olanzapine Glenmark Europe -hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.
- Kerro lääkärille, jos sinulla tai jollakin suvussasi on ollut veritulppia, sillä tämän kaltaisten lääkkeiden käytön yhteydessä voi tulla veritulppia.

Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin seuraavista sairauksista:

- Aivohalvaus (aivoinfarkti tai aivoverenvuoto) tai ohimeneviä aivoverenkierron häiriön oireita
- Parkinsonin tauti
- eturauhasvaiva
- suoliston lamaaneminen (paralyttinen ileus)
- maksa- tai munuaissairaus
- verisairaus
- sydänsairaus
- diabetes (sokeritauti)
- epilepsia
- jos tiedät, että sinulla saattaa olla suolavajausta pitkittyneen, vaikean ripulin ja oksentelun tai nesteenoistolääkkeiden eli diureettien käytön vuoksi.

Jos sairastat dementiaa, sinun tai hoitajasi/omaisesi tulisi kertoa lääkärille, jos sinulla on ollut aivoaivohalvaus (aivoinfarkti tai aivoverenvuoto) tai ohimeneviä aivoverenkierron häiriön oireita.

Jos olet yli 65-vuotias, lääkärisi pitäisi mitata verenpaineesi säännöllisesti.

### **Lapset ja nuoret**

Olanzapine Glenmark Europe -tabletteja ei tule käyttää alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

### **Muuti lääkevalmisteeti ja Olanzapine Glenmark Europe**

Käytä muita lääkkeitä Olanzapine Glenmark Europe -hoidon aikana vain, jos lääkärisi antaa siihen luvan. Olanzapine Glenmark Europe -lääkkeen samanaikainen käyttö masennuslääkkeiden, tuskaisuuden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden tai unilääkkeiden (rauhottavat lääkkeet) kanssa voi aiheuttaa uneliaisuutta.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, jos käytät:

1. Parkinsonin taudin lääkkeitä
2. karbamatsepiinia (epilepsia- ja mielialantasaajalääke), fluvoksamiinia (masennuslääke) tai siprofloksasilliinia (antibiootti)  
tällöin voi olla tarpeen muuttaa Olanzapine Glenmark Europe annosta.

### **Olanzapine Glenmark Europe alkoholin kanssa**

Älä juo alkoholia Olanzapine Glenmark Europe -lääkityksen aikana, koska Olanzapine Glenmark Europe voi aiheuttaa uneliaisuutta yhdessä alkoholin kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Et saa käyttää tätä lääkettä raskauden aikana ilman, että olet puhunut asiasta lääkärisi kanssa.

Sinulle ei pidä antaa tätä lääkettä, jos imetät, koska pieniä määriä Olanzapine Glenmark Europe -valmistetta voi kulkeutua rintamaitoon.

Jos äiti on käyttänyt Olanzapine Glenmark Europe-valmistetta raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana, vastasyntyneellä saattaa esiintyä oireina esim. vapinaa, lihasten jäykkyyttä tai heikkoutta, uneliaisuutta, levottomuutta, hengitysvaikeuksia tai syömisvaikeuksia. Jos vauvallasi esiintyy näitä oireita, ota yhteys lääkäriin.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Olanzapine Glenmark Europe voi aiheuttaa uneliaisuutta. Jos näin tapahtuu, älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita. Kerro asiasta lääkirille.

### **Olanzapine Glenmark Europe sisältää aspartaami**

Huomautus potilaille, jotka eivät voi ottaa fenyylialaniinia. Olanzapine Glenmark Europe sisältää aspartaamia, josta tulee fenyylialaniinia. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria.

## **3. Miten Olanzapine Glenmark Europe otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen ja sen, kuinka pitkään lääkitystä jatketaan. Olanzapine Glenmark Europe -tablettien annos on 5 mg-20 mg vuorokaudessa. Ota yhteys lääkäriisi, jos oireesi tulevat uudestaan, mutta älä lopeta Olanzapine Glenmark Europe -lääkitystä ilman lääkärisi lupaa.

Olanzapine Glenmark Europe -tabletit otetaan kerran päivässä, noudata lääkärisi annostusohjeita. Pyri ottamaan tabletit samaan kellonaikaan joka päivä joko aterian yhteydessä tai ilman ateriaa. Olanzapine Glenmark Europe suussa liukenevat tabletit otetaan suun kautta. Aseta tabletti suuhusi. Se liukenee heti suussa, joten se voidaan niellä helposti.

Voit myös laittaa tabletin täyteen lasilliseen tai kupilliseen vettä (appelsiinituoremehu, omenamehu, maito tai kahvi) ja sekoittaa liuosta. Juo liuos heti.

### **Jos otat enemmän Olanzapine Glenmark Europe -tabletteja kuin sinun pitäisi**

Potilailla, jotka ovat ottaneet Olanzapine Glenmark Europe -tabletteja määrättyä annosta enemmän, on ilmennyt seuraavia oireita: nopea sydämensyke, kiihtyneisyyttä/aggressiivisuutta, puhumisvaikeuksia, epätavallisia liikkeitä (erityisesti kasvojen tai kielen) ja tajunnan hämärtymistä. Muita oireita voivat olla äkillinen sekavuus, kouristukset (epileptiset), tajuttomuus sekä oirekokonaisuus, johon voivat kuulua kuume, nopea hengitys, hikoilu, lihasjäykkyys, tokkuraisuus tai uneliaisuus, hengityksen hidastuminen, henkeenvetäminen, korkea tai matala verenpaine, epänormaali sydämen rytmi. Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan, jos sinulle ilmaantuu jokin kuvatuista oireista. Ota lääkepakkaus mukaan.

### **Jos unohdat ottaa Olanzapine Glenmark Europe -tabletin**

Ota lääke heti, kun huomaat unohtaneesi. Älä ota kahta päivittäistä annosta samana päivänä.

### **Jos lopetat Olanzapine Glenmark Europe -tablettien käytön**

Älä lopeta tablettien käyttöä, vaikka voisitkin jo paremmin. On tärkeää, että jatkat Olanzapine Glenmark Europe -hoitoa niin kauan kuin lääkärisi on kehottanut Sinua niin tekemään.

Jos lopetat Olanzapine Glenmark Europe -hoidon äkillisesti, Sinulla saattaa esiintyä esimerkiksi hikoilua, nukkumisvaikeuksia, vapinaa, ahdistuneisuutta, pahoinvointia tai oksentelua. Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua pienentämään annosta vähitellen ennen hoidon lopettamista. Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee:

- epätavallisia liikkeitä (yleinen haittavaikutus, esiintyy yli 1 käyttäjällä 100:sta) etenkin kasvojen tai kielen alueella
- veritulppa (melko harvinainen haittavaikutus, esiintyy yli 1 käyttäjällä 1000:sta) erityisesti jalkojen laskimoissa (oireita ovat turvotus, kipu ja punoitus jaloissa). Se saattaa kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin, joissa se aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia. Jos havaitset jotain näistä oireista, ota välittömästi yhteys lääkäriin
- oireyhtymä, jonka oireita ovat kuume, tiheä hengitys, hikoilu, lihasjäykkyys ja uneliaisuus tai unisuus (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

#### **Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy yli 1 käyttäjällä 10:stä) ovat**

- painon nousu;
- uneliaisuus;
- veren prolaktiinipitoisuuksien suureneminen.
- Hoidon alkuvaiheessa joillakuilla voi esiintyä huimausta tai pyörrytystä (ja sydämen sykkeen hitautta) etenkin heidän noustessaan makuulta tai istuma-asennosta seisomaan. Tämä häviää yleensä itsestään, mutta jos näin ei tapahdu, kerro asiasta lääkärille.

#### **Yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 10:stä) ovat**

- tiettyjen verisoluarvojen ja veren rasva-arvojen muutokset ja hoidon alkuvaiheessa myös maksaentsyymiarvojen ohimenevä suureneminen
- veren ja virtsan sokkeripitoisuuksien suureneminen
- veren virtsahappo- ja kreatiinikinaasipitoisuuksien suureneminen;
- ruokahalun voimistuminen;
- huimaus;
- levottomuus;
- vapina;
- poikkeavat liikkeet (dyskinesia);
- ummetus;
- suun kuivuminen;
- ihottuma;
- voimattomuus;
- voimakas uupumus;
- nesteen kertyminen elimistöön ja siitä johtuva, käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus
- kuume
- nivelkipu
- seksuaalisen toiminnan häiriöt kuten sukupuolisen halukkuuden heikkeneminen miehillä ja naisilla sekä erektiöhäiriö miehillä.

#### **Melko harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 100:sta) ovat**

- yliherkkyys (esim. suun ja nielun turvotus, kutina, ihottuma)
- diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon voi joskus liittyä ketoasidoosi (ns. happomyrkytys, ketoaineita veressä ja virtsassa) tai kooma
- kouristuskohtaukset, yleensä potilailla joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia (epilepsia)

- lihasten jäykkyys ja spasmit (mukaan lukien silmänliikkeet)
- levottomat jalat -oireyhtymä
- puhevaikeudet
- änkytys
- hidas sydämen syke
- herkkyys auringonvalolle;
- nenäverenvuoto;
- vatsan pullotus;
- kuolaaminen
- muistin huononeminen tai unohtelu;
- virtsankarkailu; virtsa amisvaikeudet;
- hiustenlähtö;
- kuukautisten puuttuminen tai harveneminen;
- sekä miehen ja naisten muutoksia rintojen, muutokset esim. poikkeava maidon erityis tai rintojen kasvu.

**Harvinaisia hättävaihtuksia (esiintyy enintään 1 henkilöllä 1 000:sta) ovat**

- ruumiinlämmön lasku;
- sydämen rytmihäiriöt;
- selittämätön äkkikuolema;
- haimatulehdus, jonka ruumiinlämmön vatsakipu, kuume ja oksentelu;
- maksasairaus, johon liittyyihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta;
- lihassairaus, ja pitkittynyt jatai kivulias erektio.
- selittämättöminä kipuina ja särkyinä ilmenevä lihassairaus;
- ja pitkittynyt tai kivulias erektio

**Hyvin harvinaiset hättävaihtukset (ilmaantuu harvemmin kuin 1 potilaalle 10 000:stä) ovat:**

- Vakavat allergiset reaktiot, kuten lääkkeeseen liittyyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS). DRESS ilmenee aluksi flunssan kaltaisina oireina ja ihottumana kasvoilla. Niitä seuraavat laajalle levinnyt ihottuma, korkea kuume, laajentuneet imusolmukkeet, verikokeissa havaitut kohonneet maksaentsyymien pitoisuudet sekä tietyn valkosolutyypin lisääntyminen (eosinofilia).

Iäkkäille dementiapotilaille jotka käyttävät olantsapiinia, saattaa ilmaantua aivohalvaus, keuhkokuume, virtsanpidätyskyvyttömyyttä, kaatuilua, äärimmäistä väsymystä, näköharhoja, kohonnuttu ruumiinlämpöä, ihon punoitusta ja kävelyn vaikeutumista. Joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu tässä nimenomaisessa potilasryhmässä.

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla Olanzapine Glenmark Europe saattaa voimistaa Parkinsonin tautiin liittyviä oireita.

**Hättävaihtuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset hättävaihtuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia hättävaihtuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävaihtuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävaihtuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla hättävaihtuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Olanzapine Glenmark Europe-tablettien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on merkitty ulkopakkaukseen sekä läpipainoliускаan kirjainten EXP jälkeen.

Säilytä alle 30°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Olanzapine Glenmark Europe sisältää**

- Vaikuttava aine on olantsapiini.
- Yksi Olanzapine Glenmark Europe suussa hajoava tabletti sisältää 5 mg, 10 mg, 15 mg tai 20 mg olantsapiinia.
- Muut aineet ovat mannitoli (E 421), mikrokiteinen selluloosa, aspartaami (E 951), krospovidoni, magnesiumstearaatti

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Olanzapine Glenmark Europe -tabletit ovat saatavina seuraavissa muodoissa:

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg:

Väritään keltaisia, pyöreitä, tasapintaisia, viistoreunaisia suussa hajoavia tabletteja, joissa toisella puolella merkintä 'B'.

Olanzapine Glenmark Europe 10 mg:

Väritään keltaisia, pyöreitä, tasapintaisia, viistoreunaisia suussa hajoavia tabletteja, joissa toisella puolella merkintä 'OL' ja toisella 'D'.

Olanzapine Glenmark Europe 15 mg:

Väritään keltaisia, pyöreitä, tasapintaisia, viistoreunaisia suussa hajoavia tabletteja, joissa toisella puolella merkintä 'OL' ja toisella 'E'.

Olanzapine Glenmark Europe 20 mg:

Väritään keltaisia, pyöreitä, tasapintaisia, viistoreunaisia suussa hajoavia tabletteja, joissa toisella puolella merkintä 'OL' ja toisella 'F'.

Olanzapine Glenmark Europe 5 mg, 10 mg 15 mg ja 20 mg tabletteja myydään 28, 56 ja 70\* tabletin alumiinifolioläpipainopakkausissa.

\* Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

### **Myyntiluvan haltija**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, D – 82194  
Gröbenzell, Saksa

### **Valmistaja**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
City Tower, Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tshekki

Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited  
Building 2, Croxley Green Business Park,  
Croxley Green,  
Hertfordshire, WD18 8YA,  
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**България**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Česká republika**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Danmark**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Eesti**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Ελλάδα**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**España**

Viso Farmacéutica S.L.U  
Tél/Tel: + 34 911 593 944

**France**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Hrvatska**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Ireland**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Ísland**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

**Italia**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Κύπρος**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Latvija**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Lietuva**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Luxembourg/Luxemburg**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Magyarország**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Malta**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Nederland**

Glenmark Pharmaceuticals B.V.  
Tél/Tel: + 31 629 62 4818 / +31 40 245 3611

**Norge**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

**Österreich**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Polska**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Portugal**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**România**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Slovenija**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Slovenská republika**

Glenmark Arzneimittel GmbH, Germany  
Tel: + 49 (8142) 44392 0

**Suomi/Finland**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

**Sverige**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Tél/Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

**United Kingdom**

Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited  
Tél/Tel: + 44 (0)800 4580 383

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi (kk VVVV)**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.