

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 2,5 mg päällystetyt tabletit
ZYPREXA 5 mg päällystetyt tabletit
ZYPREXA 7,5 mg päällystetyt tabletit
ZYPREXA 10 mg päällystetyt tabletit
ZYPREXA 15 mg päällystetyt tabletit
ZYPREXA 20 mg päällystetyt tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ZYPREXA 2,5 mg päällystetyt tabletit

Yksi päällystetty tabletti sisältää 2,5 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi päällystetty tabletti sisältää 102 mg laktoosimonohydraattia.

ZYPREXA 5 mg päällystetyt tabletit

Yksi päällystetty tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi päällystetty tabletti sisältää 156 mg laktoosimonohydraattia.

ZYPREXA 7,5 mg päällystetyt tabletit

Yksi päällystetty tabletti sisältää 7,5 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi päällystetty tabletti sisältää 234 mg laktoosimonohydraattia.

ZYPREXA 10 mg päällystetyt tabletit

Yksi päällystetty tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi päällystetty tabletti sisältää 312 mg laktoosimonohydraattia.

ZYPREXA 15 mg päällystetyt tabletit

Yksi päällystetty tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi päällystetty tabletti sisältää 178 mg laktoosimonohydraattia.

ZYPREXA 20 mg päällystetyt tabletit

Yksi päällystetty tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi päällystetty tabletti sisältää 238 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty

ZYPREXA 2,5 mg päällystetyt tabletit

Pyöreä, valkoinen, päällystetty tabletti, johon on painettu “LILLY” ja numerotunniste “4112”.

ZYPREXA 5 mg päällystetyt tabletit

Pyöreä, valkoinen, päällystetty tabletti, johon on painettu “ LILLY” ja numerotunniste “4115”.

ZYPREXA 7,5 mg päällystetyt tabletit

Pyöreä, valkoinen, päällystetty tabletti, johon on painettu “ LILLY” ja numerotunniste “4116”.

ZYPREXA 10 mg päällystetyt tabletit

Pyöreä, valkoinen, päällystetty tabletti, johon on painettu “ LILLY” ja numerotunniste “4117”.

ZYPREXA 15 mg päällystetyt tabletit

Soikea, sininen, päällystetty tabletti, johon on painettu “ LILLY” ja numerotunniste “4415”.

ZYPREXA 20 mg päällystetyt tabletit

Soikea, vaaleanpunainen, päällystetty tabletti, johon on painettu “ LILLY” ja numerotunniste “4420”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon.

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

Kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Skitsofrenia: Aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olantsapiinia 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.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

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

Tupakointi

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

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

(Ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Dementiaan liittyvä psykoosi ja käytöshäiriöt

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

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

Parkinsonin tauti

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

Maligni neuroleptioireyhtymä on psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvä, mahdollisesti hengenvaarallinen tila. Joitakin harvoja tapauksia on ilmoitettu myös olantsapiinihoidon yhteydessä. Malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä merkkejä ovat korkea kuume, lihasjäykkyys, psyykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epävakaas (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 harvoin on raportoitu hyperglykemiaa, 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 mittaus olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain. Millä tahansa psykoosilääkkeellä hoidettuja potilaita, mukaan lukien ZYPREXA, potilasta 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 ZYPREXA, 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, paralyttinen ileus tai muu tila, jossa antikolinerginen vaikutus on epäedullinen.

Maksan toiminta

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

(myös maksasoluihin liittyvä, sappitiehyisiin liittyvä tai sekamuotoinen maksan toiminnan häiriö), olantsapiinilääkitys tulisi lopettaa.

Neutropenia

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jostain syystä matalat leukosyytti- ja/tai 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] ≥ 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 pitkäaikaishoidossa, joten jos olantsapiinia saavalla potilaalla ilmenee tardiiviin dyskinesiaan sopivia merkkejä tai oireita, on syytä harkita olantsapiiniannoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista. Nämä oireet voivat pahentua tilapäisesti tai jopa ilmaantua hoidon lopettamisen jälkeen.

Posturaalinen hypotensio

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

Sydänäkkikuolema

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

Pediatriset potilaat

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

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

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

CYP1A2-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.

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

Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta.

Olantsapiini ei inhiboi keskeisiä CYP450-isoentsyymejä *in vitro* (ts. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4).

Näin ollen ei ole odotettavissa erityisiä interaktioita, kuten on vahvistettu *in vivo* tutkimuksissa, joissa ei todettu seuraavien lääkkeiden metabolian inhibitiota annettaessa niitä samanaikaisesti olantsapiinin kanssa: trisykliset antidepressantit (pääasiassa CYP2D6-reitti), varfariini (CYP2C9), teofylliini (CYP1A2) tai diatsepaami (CYP3A4 ja 2C19).

Olantsapiinilla ei ollut interaktioita litiumin tai biperideenin kanssa.

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

Yleinen keskushermostovaikutus

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

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

QTc-aika

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

4.6 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 gammaglutamyyli- ja aspartaattipitoisuus, korkea virtsahappopitoisuus, korkea kreatiini- ja ureapitoisuus ja turvotus.

Haittavaikutustaulukko

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

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				
	Eosinofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombosytopenia ¹	
Immuunijärjestelmä				
		Yliherkkyys ¹¹		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				
Painonnousu ¹	Kolesteroliarvojen suureneminen ^{2,3} Verensokeriarvojen suureneminen ⁴ Triglyseridiarvojen suureneminen ^{2,5} Glukosuria Ruokahalun voimistuminen	Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joissain tapauksissa liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4) ¹¹	Hypotermia ¹²	
Hermosto				
Uneliaisuus	Huimaus Akatisia ⁶ Parkinsonismi ⁶ Dyskinesia ⁶	Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä) ¹¹ Dystonia (mm. silmien kiertoliike) ¹¹ Tardiivi dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysartria Änkitys ¹¹ Levottomat jalat -oireyhtymä ¹¹	Maligni neurolepti-oireyhtymä (ks. kohta 4.4) ¹² Hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet ^{7,12}	
Sydän				
		Bradykardia QT _c -ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	Kammiotakykardia/kammiovärinä, äkkikuolema (ks. kohta 4.4) ¹¹	
Verisuonisto				
Ortostaattinen hypotensio ¹⁰		Tromboembolia (mm. keuhkoembolia ja		

		syvä laskimotromboosi) (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
		Nenäverenvuoto ⁹		
Ruoansulatuselimistö				
	Lievät ja ohimenevät antikolinergiset vaikutukset, mm. ummetus ja suun kuivuminen	Vatsan distensio ⁹ Syljen liikaeritys ¹¹	Haimatulehdus ¹¹	
Maksa ja sappi				
	Maksan amino- transferaasi-arvojen (ALAT, ASAT) ohimenevä ja oireeton nousu etenkin hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4)		Maksatulehdus (mm. hepatosellulaari- nen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio) ¹¹	
Iho ja ihonalainen kudos				
	Ihottuma	Valoherkkyyssreak- tiot Hiustenlähtö		
				Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos				
	Nivelkipu ⁹		Rabdomyolyysi ¹¹	
Munuaiset ja virtsatiet				
		Virtsankarkailu Virtsaumpi Virtsaamisen aloitusvaikeudet ¹¹		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				
				Vastasyntyneen lääkeainevieroit- us-oireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat				
	Erektiohäiriö miehillä Libidon heikkeneminen miehillä ja naisilla	Kuukautisten puuttuminen Rintojen kasvu Galaktorrea naisilla Gynekomastia/rin- tojen kasvu miehillä	Priapismi ¹²	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
	Voimattomuus Väsymys Turvotus Pyreksia ¹⁰			

Tutkimukset				
Plasman prolaktiiniarvojen suureneminen ⁸	Alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen ¹⁰ Korkea kreatiinikinaasi-pitoisuus ¹¹ Korkea gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus ¹⁰ Korkea virtsahappopitoisuus ¹⁰	Kokonaisbilirubiini arvojen suureneminen		

¹Kliinisesti 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.

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

³Lähtötilanteessa 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.

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

⁵Lähtötilanteessa 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.

⁶Kliinisissä 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.

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

⁸Pisimmillään 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.

⁹Olantsapiinin kootun tietokannan kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittatapahtuma.

¹⁰Perustuu olantsapiinin kootun tietokannan kliinisissä tutkimuksissa mitattuihin arvoihin.

¹¹Markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista raporteista havaittu haattatapahtuma. Esiintymistiheys on määritetty olantsapiinin kootusta tietokannasta.

¹²Markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista raporteista havaittu haattatapahtuma. 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 haattavaikutuksia kuin lumehoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4). Tässä potilasryhmässä hyvin yleisiä olantsapiinilääkitykseen liittyviä haattavaikutuksia olivat epänormaali kävely ja kaatumiset. Keuhkokuumetta, lämmönnousua, letargiaa, punoitusta, näköharhoja ja virtsainkontinenssia todettiin yleisesti.

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

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

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 haattavaikutuksista, joita ilmoitettiin useammin nuorilla (13–17-vuotiailla) kuin aikuisilla potilailla, ja haattavaikutuksista, 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.

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

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

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

¹⁴Tämä 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).

¹⁵Kokonaiskolesterolin 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.

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 tähtääviä toimenpiteitä ei suositella. Yliannostustapauksissa voidaan toteuttaa standardihoitotoimenpiteitä (ts. mahahuuhtelu ja lääkehiilen anto). Lääkehiilen samanaikainen anto näytti vähentävän olantsapiinin perorallista hyötyosuutta 50-60 %.

Oireenmukaisesti hoitotoimiin ja vitalitoimintojen 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 N05AH03.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia (K_i ; < 100 nM) serotoniinireseptoreihin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃ ja 5-HT₆; dopamiinireseptoreihin D₁, D₂, D₃, D₄ ja D₅; kolinergisiin muskariinireseptoreihin M₁ - M₅; α_1 -adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H₁-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyistä koe-eläinten käyttäytymiskokeista saadut tulokset viittaavat 5-HT dopamiini- ja kolinergisten reseptorien antagonismiin ja ovat sopuoinnussa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa.

In vitro -tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo*-eläinkoemalleissa sillä oli voimakkaampi vaikutus serotoniini 5-HT₂-reseptoreihin kuin dopamiini D₂-reseptoreihin. Elektrofysiologiset tutkimukset osoittivat, että olantsapiini vähentää selektiivisesti mesolimbisen järjestelmän A10 dopaminergisten neuronien aktiiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta striatumin A9-hermoratoihin, jotka liittyvät motorisiin toimintoihin. Olantsapiini vähensi ehdollistunutta välttämiskäyttäytymistä annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet katalepsiaa. Edellinen vaikutus viittaa antipsykoottiseen vaikutukseen ja jälkimmäinen 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_{2A}-reseptori- kuin D₂-reseptorimiehityksen. Skitsofreniapotilailla tehdyssä SPECT-kuvantamistutkimuksessa (Single Photon Emission Computed Tomography) ilmeni, että olantsapiinihoitoon vastanneilla potilailla oli pienempi striatumin D₂-reseptorien miehitys kuin joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin tai risperidonihitoon vastanneilla potilailla, kun taas klotzapiinihoitoon vastanneilla potilailla arvo oli samaa luokkaa.

Kliininen teho

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

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

Olantsapiini osoittautui teholtaan sekä plaseboa että valproaattiseminatriumia (valproaattia) paremmaksi mitattaessa maanisten oireiden vähenemistä kolmen viikon aikana potilailla, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen vaihe tai sekamuotoinen sairauden jakso. Tutkimuksessa, jossa olantsapiinia verrattiin haloperidoliin, olantsapiini oli yhtä tehokas kuin haloperidoli mitattuna symptomaattisen remission (maanisten ja depressiivisten oireiden)

saavuttaneiden potilaiden osuutta 6 ja 12 viikon hoidon jälkeen. Tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko pelkällä litiumilla tai pelkällä valproaatilla vähintään kaksi viikkoa, olantsapiinin (10 mg) lisäys hoito-ohjelmaan litiumin tai valproaatin kanssa vähensi maanisia oireita enemmän kuin valproaatti tai litium yksinään 6 viikon hoidon jälkeen.

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

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

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

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 α_1 happamaan glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Terveillä iäkkäillä henkilöillä (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat) olantsapiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi kuin nuoremmilla (51,8 vs. 33,8 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 olantsapiiniannoksella 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 henkilöllä, joilla oli kliinisesti merkittävä (Child–Pugh-luokitus A (n = 5) ja B (n = 1)) kirroosi, todettiin vähäinen vaikutus suun kautta otetun olantsapiinin (2,5 – 7,5 mg kerta-annos) farmakokinetiikkaan: Henkilöillä, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, oli hieman lisääntynyt systeeminen puhdistuma ja nopeampi eliminaation puoliintumisaika verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa (n = 3). Kirroosipotilaissa oli enemmän tupakoivia henkilöitä (4/6; 67 %) kuin potilaissa, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa (0/3; 0 %).

Tupakointi

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti (kerta-annos-) toksisuus

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

laktoosimonohydraatti
hyproloosi
krospovidoni
mikrokiteinen selluloosa
magnesiumstearaatti

Tabletin päällystys

ZYPREXA 2,5 mg , 5 mg, 7,5 mg and 10 mg päällystetyt tabletit

hypromelloosi
valkoinen värisekoite (hypromelloosi, titaanidioksidi E171, makrogoli, polysorbaatti 80)
karnaubavaha
elintarvikeväriksi hyväksytty sinimuste (sellakka, vedetön etanoli, isopropyylialkoholi, butyylialkoholi, propyleeniglykoli, ammoniumhydroksidi, indigokarmiiniväri E132).

ZYPREXA 15 mg päällystetyt tabletit

hypromelloosi
vaalean sininen värisekoite (titaanidioksidi E171, laktoosi monohydraatti, hypromelloosi, triasetiini, indigokarmiiniväri (E132))

karnaubavaha

ZYPREXA 20 mg päällystetyt tabletit

hypromelloosi

vaalean punainen värisekoite (titaanidioksidi E171, makrogoli, laktoosi monohydraatti, hypromelloosi, synteettinen punainen rautaoksidi)

karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

ZYPREXA 2,5 mg päällystetyt tabletit

2 vuotta.

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ja 20 mg päällystetyt tabletit

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniläpipainopakkaus pahvikotelossa. Pakkauskoot ovat 28, 35, 56, 70 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/96/022/002 - ZYPREXA – 2,5 mg - päällystetty tabletti - 28 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/019 - ZYPREXA – 2,5 mg - päällystetty tabletti - 56 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/023 - ZYPREXA – 2,5 mg - päällystetty tabletti - 35 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/029 - ZYPREXA – 2,5 mg - päällystetty tabletti - 70 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/035 – ZYPREXA - 2,5 mg - päällystetty tabletti - 98 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/004 - ZYPREXA - 5 mg - päällystetty tabletti - 28 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/020 - ZYPREXA - 5 mg - päällystetty tabletti - 56 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/024 - ZYPREXA - 5 mg - päällystetty tabletti - 35 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/030 - ZYPREXA - 5 mg - päällystetty tabletti - 70 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/036 - ZYPREXA - 5 mg - päällystetty tabletti - 98 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/011 - ZYPREXA – 7,5 mg - päällystetty tabletti - 28 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/006 - ZYPREXA – 7,5 mg - päällystetty tabletti - 56 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/025 - ZYPREXA – 7,5 mg - päällystetty tabletti - 35 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/031 - ZYPREXA – 7,5 mg - päällystetty tabletti - 70 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/037 - ZYPREXA – 7,5 mg - päällystetty tabletti - 98 tabletin läpipainopakkaus

EU/1/96/022/009 - ZYPREXA - 10 mg - päällystetty tabletti - 28 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/010 - ZYPREXA - 10 mg - päällystetty tabletti - 56 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/026 - ZYPREXA - 10 mg - päällystetty tabletti - 35 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/032 - ZYPREXA - 10 mg - päällystetty tabletti - 70 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/038 - ZYPREXA - 10 mg - päällystetty tabletti - 98 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/012 - ZYPREXA - 15 mg - päällystetty tabletti - 28 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/021 - ZYPREXA - 15 mg - päällystetty tabletti - 56 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/027 - ZYPREXA - 15 mg - päällystetty tabletti - 35 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/033 - ZYPREXA - 15 mg - päällystetty tabletti - 70 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/039 - ZYPREXA - 15 mg - päällystetty tabletti - 98 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/014 - ZYPREXA - 20 mg - päällystetty tabletti - 28 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/022 - ZYPREXA - 20 mg - päällystetty tabletti - 56 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/028 - ZYPREXA - 20 mg - päällystetty tabletti - 35 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/034 - ZYPREXA - 20 mg - päällystetty tabletti - 70 tabletin läpipainopakkaus
EU/1/96/022/040 - ZYPREXA - 20 mg - päällystetty tabletti - 98 tabletin läpipainopakkaus

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 27. syyskuuta 1996

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 12. syyskuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

(KK/VVVV)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 10 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 10 mg olantsapiinia. Käyttöönvalmistuksen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 5 mg olantsapiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi injektiopullo sisältää 50 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Keltainen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

ZYPREXA injektiokuiva-aine, liuosta varten, on tarkoitettu agitaation ja käytöshäiriöiden nopeaan hallintaan skitsofreniapotilailla tai potilailla, joilla on maniavaihe, silloin kun suun kautta annettava hoito ei tule kysymykseen. Hoito ZYPREXA injektiokuiva-aineella, liuosta varten, tulee lopettaa ja korvata suun kautta annettavalla olantsapiinilla heti, kun se on mahdollista.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Lihakseen. Ei saa antaa laskimoon eikä ihon alle. ZYPREXA injektiokuiva-aine, liuosta varten on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen hoitoon enintään kolmena perättäisenä päivänä.

Olantsapiinin maksimivuorokausiannos (sisältäen kaikki olantsapiinin lääkemuo-dot) on 20 mg.

Suosittel-u olantsapiinin aloitusannos on 10 mg kertainjektiona lihakseen. Yksilöllisesti kliinisen tilan perusteella voidaan antaa pienempi (5 mg tai 7,5 mg) annos, jolloin huomioidaan jo annetut joko ylläpito-hoidon vaatimat tai akuuttihoi-dossa käytetyt lääkevalmisteet (ks. kohta 4.4). Toinen injektio, 5-10 mg voidaan antaa 2 tunnin kuluttua ensimmäisestä injektio-sta potilaan kliinisen tilan mukaan.

24 tunnin aikana ei pidä antaa enempää kuin kolme injektio-ta, eikä maksimivuorokausiannosta 20 mg olantsapiinia (sisältäen kaikki lääkemuo-dot) pidä ylittää.

ZYPREXA injektiokuiva-aine, liuosta varten valmistetaan käyttöön kohdan 6.6 ohjeen mukaisesti.

Lisätietoja jatkohoidosta suun kautta annettavalla olantsapiinilla (5 - 20 mg päivässä) on ZYPREXA päällystettyjen tablettien tai ZYPREXA Velotab suussa hajoavien tablettien valmisteyhteenvedoissa.

Erityisryhmät

Läkkäät potilaat

Suosittel-u aloitusannos vanhuksilla (> 60-vuotiaat) on 2,5–5 mg. Potilaan kliinisestä tilasta riippuen (ks. kohta 4.4) seuraava injektio 2,5–5 mg voidaan antaa 2 tunnin kuluttua ensimmäisestä injektio-sta.

Vuorokaudessa voidaan antaa korkeintaan 3 injektiota eikä maksimivuorokausiannosta 20 mg olantsapiinia (sisältäen kaikki lääkemuodot) pidä ylittää.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Tässä potilasryhmässä tulee harkita pienempää aloitusannosta (5 mg). Kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (kirroosi, Child-Pugh-luokka A tai B) aloitusannos tulisi olla 5 mg, jota tulisi nostaa vain varovaisuutta noudattaen.

Tupakointi

Annosta ja annostusta ei tarvitse välttämättä muuttaa tupakoimattomilla tupakoiviin nähden. 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 (naissukupuoli, ikä, tupakoimattomuus), annoksen pienentämistä tulee harkita. Jos lisäinjektioita tarvitaan, niihin tulee suhtautua varauksella.

(Ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Tietoja käytöstä lasten lääkkeeksi ei ole. ZYPREXA injektiokuiva-aineen käyttöä ei suositella lapsille ja nuorille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lihakseen annetun olantsapiinin tehoa ei ole vahvistettu muihin agitaatio- tai käytöshäiriötiloihin kuin niihin, jotka liittyvät skitsofreniaan tai maniavaiheiden hoitoon.

Epästabiilit sairaudet

Lihakseen annettavaa olantsapiinia ei pidä antaa potilaille, joilla on epästabiili sairaus kuten akuutti sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, vakava hypotensio ja/tai bradykardia, sairas sinus-oireyhtymä tai sydänkirurgian jälkeen. Jos potilaan sairaushistoriaa ei voida selvittää edellä lueteltujen epästabiilien tilojen osalta, lihakseen annetun olantsapiinin riski/hyötysuhde muihin hoitovaihtoehtoihin nähden tulisi arvioida.

Bentsodiatsepiinien ja muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilas on saanut myös muita lääkevalmisteita, joiden hemodynaamiset vaikutukset ovat samankaltaisia kuin lihakseen annettavan olantsapiinin, esim. muita psykoosilääkkeitä (suun kautta ja/tai lihakseen) tai bentsodiatsepiineja (ks. kohta 4.5). Laskimoon annetun olantsapiinihoidon on hyvin harvoissa tapauksissa (< 0,01 %) ilmoitettu olleen ajallisesti yhteydessä hypotensioon, bradykardiaan, hengityslamaan ja kuolemantapauksiin. Näitä on ilmoitettu etenkin potilailla, jotka olivat saaneet bentsodiatsepiineja ja/tai muita psykoosilääkkeitä (ks. kohta 4.8).

Lihakseen annettavan olantsapiini-injektion antaminen samanaikaisesti parenteraalisen bentsodiatsepiinin kanssa ei ole suositeltavaa, koska yhteiskäyttö voi aiheuttaa liiallista uneliaisuutta, sydämen ja hengityksen lamaantumista ja jopa johtaa kuolemaan (ks. kohdat 4.5 ja 6.2). Jos potilaan katsotaan tarvitsevan parenteraalista bentsodiatsepiinihoitoa, sitä ei tulisi antaa ennen kuin vähintään tunti on kulunut lihakseen annetusta olantsapiinista. Jos potilas on saanut parenteraalista bentsodiatsepiinia, lihaksensisäistä olantsapiini-injektiota voidaan harkita vain annettavaksi potilaan kliinisen tilan huolellisen arvioinnin jälkeen ja potilasta tulee seurata tarkoin liiallisen sedaation ja kardiorespiratorisen lamaantumisen varalta.

Hypotensio

On erittäin tärkeää, että potilaita seurataan lihakseen annetun olantsapiini-injektion jälkeen tarkoin hypotension, posturaalihinotension, bradyarytmian ja/tai hypoventilaation varalta erityisesti injektiota seuraavan 4 tunnin aikana, ja tarkan seurannan tulisi jatkua tämän jälkeen, jos se on kliinisesti tarpeen. Verenpainetta, pulssia, hengitystihyettä ja tajunnan tasoa tulisi havainnoida säännöllisesti ja tarvittaessa antaa tukihoitoa. Jos potilailla ilmenee huimausta tai uneliaisuutta injektion jälkeen, heidän tulisi pysyä makuulla, kunnes on tutkittu, ettei heillä ole hypotensiota, mukaanlukien posturaalista hypotensiota, bradyarytmiaa ja/tai hypoventilaatiota.

Lihakseen annetun olantsapiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on alkoholi- tai lääkemyrkytys (joko määrättyjen tai luvattomasti käytettyjen lääkkeiden kanssa) (ks. kohta 4.5).

Dementiaan liittyvä psykoosi ja käytöshäiriöt

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

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

Parkinsonin tauti

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

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

Hyperglykemia ja diabetes

Melko harvoin on raportoitu hyperglykemiaa, 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 mittaus olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain. Millä tahansa psykoosilääkkeellä hoidettuja potilaita, mukaan lukien ZYPREXA, potilasta 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 ZYPREXA, 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 antikolinergistä vaikutusta, suun kautta annettavalla olantsapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa siihen liittyvien tapahtumien ilmaantuminen on ollut vähäistä.

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

Maksan toiminta

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

Neutropenia

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

Hoidon lopettaminen

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

QT-aika

Kliinisissä tutkimuksissa kliinisesti merkitsevä QTc-ajan piteneminen (QTc-aika Friderician menetelmällä [QTcF] ≥ 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 pitkä 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 pitkäaikaishoidossa, joten jos olantsapiinia saavalla potilaalla ilmenee tardiiviin dyskinesiaan sopivia merkkejä tai oireita, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista. Nämä oireet voivat pahentua tilapäisesti tai jopa ilmaantua hoidon lopettamisen jälkeen.

Posturaalinen hypotensio

Suun kautta annettavalla olantsapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa posturaalista hypotensiota on ilmaantunut harvoin vanhuksilla. Yli 65-vuotiaille suositellaan säännöllistä verenpainemittausta.

Sydänäkkikuolema

Olantsapiinia saaneilla potilailla on markkinoille saattamisen 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.

Laktoosi

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

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Lihakseen annetun olantsapiinin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on alkoholi- tai lääkemyrkytys (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka käyttävät alkoholia tai saavat lääkevalmisteita, joiden käyttöön voi liittyä verenpaineen laskua, bradykardiaa tai hengityksen tai keskushermoston lamaantumista (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutusten mahdollisuus lihakseen annettavan injektion jälkeen

Lihakseen annettavaa kertainjektiota tutkittiin antamalla 5 mg olantsapiinia tuntia ennen lihakseen annettavaa 2 mg:n loratsepaamiannosta (metaboloituu glukuronidaatiolla). Kummankin lääkkeen farmakokinetiikka säilyi muuttumattomana. Samanaikainen anto lisäsi kuitenkin uneliaisuutta enemmän kuin jompaa kumpaa lääkettä erikseen annettaessa. Olantsapiini-injektion ja parenteraalisen bentsodiatsepiinin samanaikaista antamista ei ole tutkittu eikä näin ollen suositella (ks. myös kohdat 4.4 ja 6.2).

Mahdollisia olantsapiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

Koska olantsapiini metaboloituu CYP1A2-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.

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

Olantsapiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olantsapiini saattaa antagonisoida suoraan ja epäsuoraan vaikuttavien dopamiiniagonistien vaikutusta. (Ks. kohta 6.2)

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

Olantsapiinilla ei ollut interaktioita litiumin tai biperideenin kanssa.

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

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

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) lihakseen annettavaan olantsapiiniin liittynyt haittavaikutus kliinisissä tutkimuksissa oli uneliaisuus.

Markkinoille tulon jälkeen lihakseen annettavan olantsapiinin ajallista yhteyttä hengityselinten lamaantumiseen, hypotensioon, sydämen harvalyöntisyyteen ja kuolemantapauksiin on raportoitu hyvin harvoin etupäässä potilailla, jotka ovat saaneet myös bentsodiatsepiineja ja/tai muita antipsykoottisia lääkevalmisteita, tai joita oli hoidettu ylittäen olantsapiinin suositellut vuorokausiannokset (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Seuraava taulukko perustuu lähinnä ZYPREXA-injektiokuiva-aineen liuosta varten raportoituihin haittavaikutuksiin ja laboratoriotutkimuksiin kliinisissä tutkimuksissa (eikä niinkään suun kautta annettavaan olantsapiiniin).

Sydänhäiriöt <i>Yleinen</i> ($\geq 1/100$, $< 1/10$): bradykardia ja siihen mahdollisesti liittyvä hypotensio tai pyörtyminen, takykardia. <i>Melko harvinainen</i> ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): sinustauko.
Verisuonihäiriöt <i>Yleinen</i> ($\geq 1/100$, $< 1/10$): posturaalinen hypotensio, hypotensio.
Hengityshäiriöt <i>Melko harvinainen</i> ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): hypoventilaatio.
Yleisluntoiset häiriöt ja annostuspaikan tila <i>Yleinen</i> ($\geq 1/100$, $< 1/10$): arkuutta injektioikohdassa.

Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia on esiintynyt suun kautta annettavan olantsapiinin ja lihakseen pistettävän olantsapiini-depotinjektion annon jälkeen, mutta niitä voi ilmetä myös ZYPREXA injektiokuiva-aineen käytön yhteydessä.

Aikuiset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä ($\geq 1\ %$:lla potilaista) olantsapiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, painonnousu, eosinofilia, prolaktiini-, kolesterolin-, 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 gammaglutamyyli transferaasipitoisuus, korkea virtsahappopitoisuus, korkea kreatiini kinaasipitoisuus ja turvotus.

Haittavaikutustaulukko

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

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				
	Eosinofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombosytopenia ¹¹	
Immuunijärjestelmä				
		Yliherkkyys ¹¹		
Aineenvaihdunta ja ravitus				
Painonnousu ¹	Kolesteroliarvojen suureneminen ^{2,3} Verensokeriarvojen suureneminen ⁴ Triglyseridiarvojen suureneminen ^{2,5} Glukosuria Ruokahalun voimistuminen	Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joissain tapauksissa liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4) ¹¹	Hypotermia ¹²	
Hermosto				
Uneliaisuus	Huimaus Akatisia ⁶ Parkinsonismi ⁶	Kouristuskouristukset (useimmissa tapauksissa potilaalla)	Maligni neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4) ¹²	

	Dyskinesia ⁶	oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä ¹¹ Dystonia (mm. silmien kierto liike) ¹¹ Tardiivi dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysartria Änkytys ^{11,13} Levottomat jalat -oireyhtymä ¹¹	Hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet ^{7,12}	
Sydän				
		Bradykardia QT _c -ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	Kammiotakykardia/ kammiovärinä, äkkikuolema (ks. kohta 4.4) ¹¹	
Verisuonisto				
Ortostaattinen hypotensio ¹⁰		Tromboembolia (mm. keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi) (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
		Nenäverenvuoto ⁹		
Ruoansulatuselimistö				
	Lievät ja ohimenevät antikolinergiset vaikutukset, mm. ummetus ja suun kuivuminen	Vatsan distensio ⁹ Syljen liikaeritys ¹¹	Haimatulehdus ¹¹	
Maksa ja sappi				
	Maksan aminotransferaasi arvojen (ALAT, ASAT) ohimenevä ja oireeton nousu etenkin hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4)		Maksatulehdus (mm. hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio) ¹¹	
Iho ja ihonalainen kudος				
	Ihottuma	Valoherkkyyssreaktiot Hiustenlähtö		Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

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

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

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

³Lähtötilanteessa 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.

⁴Lähtötilanteen normaalit paastoarvot (< 5,56 mmol/l) suurentivat korkeiksi (≥ 7 mmol/l). Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden glukoosin paastoarvojen (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) suureneminen korkeiksi (≥ 7 mmol/l) oli hyvin yleistä.

⁵Lähtötilanteessa 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.

⁶Kliinisissä 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.

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

⁸Pisimmillään 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.

⁹Olantsapiinin kootun tietokannan kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittatapahtuma.

¹⁰Perustuu olantsapiinin kootun tietokannan kliinisissä tutkimuksissa mitattuihin arvoihin.

¹¹Markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista raporteista havaittu haittatapahtuma. Esiintymistiheys on määritetty olantsapiinin kootusta tietokannasta.

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

¹³Haittavaikutukset on lueteltu ja havaittu suun kautta annettavan olantsapiinin ja lihakseen pistettävän olantsapiini-depotinjektion annon jälkeen, mutta niitä voi ilmetä myös Zyprexa injektiokuiva-aineen käytön yhteydessä

Pitkäaikainen käyttö (vähintään 48 viikkoa)

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

Lisätietoja erityisryhmistä

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

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

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa neutropeniaa todettiin 4,1 %:lla potilaista, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe ja jotka saivat valproaattia ja olantsapiinia yhdistelmähoitona. Plasman

suurilla valproaattipitoisuuksilla saattoi olla osuutta asiaan. Kun olantsapiinia annettiin samanaikaisesti litiumin tai valproaatin kanssa, vapinaa, suun kuivumista, ruokahalun voimistumista ja painonnousua ilmoitettiin aiempaa enemmän ($\geq 10\%$). Myös puhehäiriöitä ilmoitettiin yleisesti. Kun olantsapiinia käytettiin samanaikaisesti litiumin tai natriumvalproaatin kanssa, 17,4 %:lla akuuttihoitoa (enintään 6 viikkoa) saaneista potilaista todettiin $\geq 7\%$:n painonnousua lähtötilanteeseen verrattuna. Olantsapiinin pitkäaikaiskäyttö (enintään 12 kk) kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen estoon sai painon nousemaan $\geq 7\%$ lähtöpainosta yhteensä 39,9 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen 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 oraalisella yliannoksella on raportoitu.

Hoito

Olantsapiinille ei ole spesifistä antidoottia.

Oireenmukaisiin hoitotoimiin ja vitaalitoimintojen seurantaan on ryhdyttävä potilaan kliinisen tilan mukaan. Hypotonia ja verenkiertokollapsi hoidetaan asianmukaisesti. On varmistettava hapetuksen ja ventilaation riittävyydestä. Adrenaliinia, dopamiinia tai muita sympatomimeetteja, joilla on beeta-agonistivaikutus ei pidä käyttää, koska beetastimulaatio saattaa pahentaa hypotoniaa.

Kardiovaskulaaritoiminnan seuranta on tarpeen, jotta voidaan havaita mahdolliset rytmihäiriöt.

Potilaan huolellinen seuranta on tarpeen niin kauan, kunnes hän on toipunut.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli affiniteettia (K_i ; < 100 nM) serotoniinireseptoreihin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃ ja 5-HT₆, dopamiinireseptoreihin D₁, D₂, D₃, D₄ ja D₅, kolinergisiin muskariinireseptoreihin M₁ - M₅, α_1 -adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H₁-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyistä koe-eläinten käyttäytymiskokeista saadut tulokset viittaavat 5-HT-, dopamiini- ja kolinergisten reseptorien antagonismiin ja ovat sopusoinnussa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa. *In vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo* -eläinkoemalleissa voimakkaampi vaikutus serotoniini 5-HT₂-reseptoreihin kuin dopamiini D₂-reseptoreihin. Elektrofysiologiset tutkimukset osoittivat, että olantsapiini vähentää selektiivisesti

mesolimbisen järjestelmän (A10) dopaminergisten neuronien aktiviteettia. Sen sijaan sillä on vain vähän vaikutusta 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_{2A}-reseptori- kuin D₂-reseptorimiehityksen. Skitsofreniapotilailla tehdyssä SPECT-kuvantamistutkimuksessa (Single Photon Emission Computed Tomography) ilmeni, että olantsapiinihoitoon vastanneilla potilailla oli pienempi striatum D₂-reseptorien miehitys kuin joihinkin muihin psykoosilääkkeisiin tai risperidonihoidon vastanneilla potilailla, kun taas klotsapiinihoitoon vastanneilla potilailla arvo oli samaa luokkaa.

Kliininen teho

Molemmista kahdesta plasebokontrolloidusta ja kahdesta kolmesta vertailevasta tutkimuksesta, jotka tehtiin suun kautta annettavalla olantsapiinilla ja joihin otettiin yli 2 900 skitsofreniapotilasta, joilla oli sekä positiivisia että negatiivisia oireita, olantsapiinihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi parempi vaikutus sekä negatiivisiin että positiivisiin oireisiin.

Skitsofreniaa sekä skitsoaffektiivisiä 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 suun kautta otetulla olantsapiinilla (-6,0) oli tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,001$) parempi vaikutus mielialaan kuin haloperidolilla (-3,1).

Suun kautta annettu 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, suun kautta annetun olantsapiinin (10 mg) lisäys hoito-ohjelmaan litiumin tai valproaatin kanssa vähensi maanisia oireita enemmän kuin valproaatti tai litium yksinään 6 viikon hoidon jälkeen.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ZYPREXA injektiokuiva-aine, liuosta varten, 5 mg:n annoksella saatiin noin 5 kertaa korkeampi plasman huippupitoisuus ($C_{\max}$) kuin samalla olantsapiiniannoksella suun kautta. $C_{\max}$ saavutetaan aiemmin lihakseen annetun annoksen jälkeen kuin suun kautta annetun annoksen jälkeen (15-45 minuuttia vs. 5-8 tuntia). Kuten myös suun kautta annetun annoksen jälkeen, $C_{\max}$ ja pitoisuuspinta-ala ovat lihakseen antamisen jälkeen suoraan verrannolliset annettuun annokseen. Jos sama olantsapiiniannos annetaan lihakseen ja suun kautta, pitoisuuspinta-ala, puoliintumisaika, puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat samanlaiset. Lihakseen ja suun kautta annetun annoksen metaboliaprofiilit ovat samanlaiset.

Tupakoimattomilla (miehillä ja naisilla) lihakseen annetun olantsapiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pidempi (38,6 vs. 30,4 t) ja puhdistuma pienempi (18,6 vs. 27,7 l/t) kuin tupakoivilla.

Seuraavassa on lisää tietoa suun kautta annettavan olantsapiinin farmakokinetiikasta.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Olantsapiini metaboloituu maksassa konjugoitumalla ja hapettumalla. Pääasiallinen verenkierrossa ilmenevä metaboliitti on 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) suun kautta annetun olantsapiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi kuin nuoremmilla (51,8 vs. 33,8 t) ja puhdistuma pienempi (17,5 vs. 18,2 l/t). Yksilöiden väliset farmakokineettiset erot olivat kuitenkin samaa luokkaa kuin nuoremmilla henkilöillä. 44:llä yli 65-vuotiaalla skitsofreniapotilaalla olantsapiiniannoksella 5-20 mg/vrk ei todettu tavanomaisesta poikkeavaa haittavaikutusprofiilia.

Naisilla eliminaation puoliintumisaika oli jonkin verran pitempi kuin miehillä (36,7 vs. 32,3 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 suun kautta annetun olantsapiinin farmakokinetiikkaa verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden koehenkilöiden välillä ei ollut merkitsevää eroa keskimääräisissä eliminaation puoliintumisajoissa (37,7 vs. 32,4 t) eikä puhdistumassa (21,2 l/t vs. 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 henkilöllä, joilla oli kliinisesti merkittävä (Child–Pugh-luokitus A (n = 5) ja B (n = 1)) kirroosi, todettiin vähäinen vaikutus suun kautta otetun olantsapiinin (2,5 – 7,5 mg kerta-annos) farmakokinetiikkaan: Henkilöillä, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, oli hieman lisääntynyt systeeminen puhdistuma ja nopeampi eliminaation puoliintumisaika verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa.

(n = 3). Kirroosipotilaissa oli enemmän tupakoivia henkilöitä (4/6; 67 %) kuin potilaissa, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa (0/3; 0 %).

Tupakointi

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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti (kerta-annos-) toksisuus

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

Toksisuus toistoannoksilla

Aina 3 kuukauteen asti kestäneissä hiirikokeissa ja aina 1 vuoteen asti kestäneissä rotta- ja koirakokeissa ilmeni pääasiassa keskushermoston lamautumista, 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, trombositopeniaa tai anemiaa kehittyi muutamilla koirilla, jotka saivat 8 tai 10 mg olantsapiinia painokiloa kohti vuorokaudessa. (Koirien kokonaisaltistus olantsapiinille [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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Viinihappo, E334
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Olantsapiinia ei saa yhdistää injektioruiskussa diatsepaamin kanssa, koska niitä yhdistettäessä muodostuu saostumaa.

Loratsepaami-injektionestettä ei saa käyttää olantsapiinin liuottamiseen, sillä olantsapiini ei liukene kunnolla.

Olantsapiinia ei saa yhdistää injektioruiskussa haloperidolin kanssa, koska alentunut pH aiheuttaa olantsapiinin hajoamista.

6.3 Kestoaika

Injektiokuiva-aine: 3 vuotta.
Käyttövalmis liuos: 1 tunti. Ei saa jäättyä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa lääkevalmisteen suojaamiseksi valolta.
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I lasista valmistettu 5 ml injektiopullo. Yksi pakkaus sisältää yhden tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

ZYPREXA liuotetaan käyttövalmiiksi vain injektionesteisiin käytettävällä vedellä noudattaen parenteraalisten valmisteiden sekoituksessa vaadittavaa normaalia aseptista tekniikkaa. Valmistukseen ei saa käyttää muita liuoksia. (Katso kohta 6.2).

1. Vedä 2,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä steriiliin ruiskuun. Ruiskuta ZYPREXA-injektiopulloon.
2. Pyöritä injektiopulloa, kunnes sisältö on liennut täysin ja on muodostunut keltainen liuos. Injektiopullo sisältää 11,0 mg olantsapiinia 5 mg/ml:n liuoksena (1 mg olantsapiinia jää injektiopulloon ja ruiskuun, jolloin annokseksi saadaan 10 mg olantsapiinia).
3. Seuraavassa taulukossa on eri olantsapiiniannoksiin vaadittavat injektionestemäärät:

Annos (mg)	Injektionestettä (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Anna liuos lihakseen. Älä anna laskimoon äläkä ihon alle.
5. Hävitä ruisku ja käyttämätön liuos asianmukaisen klinisen käytännön mukaisesti.
6. Käytä liuos heti 1 tunnin kuluessa valmistuksesta.

Parenteraaliset valmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen antamista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/96/022/016 – ZYPREXA - Injektiokuiva-aine, liuosta varten. 1 injektiopullo

EU/1/96/022/017 – ZYPREXA - Injektiokuiva-aine, liuosta varten. 10 injektiopulloa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 27. syyskuuta 1996

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 12. syyskuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

(KK/VVVV)

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 vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Päällystetyt tabletit:

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanja.

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Saksa.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

Injektiokuiva-aine liuosta varten:

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanja.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Saksa.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

Lääkevalmisteen 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

• Määräaikaaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT:
KOTELO; PÄÄLLYSTETYT TABLETIT LÄPIPAINOPAKKAUKSESSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 2,5 mg päällystetyt tabletit
olantsapiini

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)

Yksi päällystetty tabletti sisältää 2,5 mg olantsapiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 päällystettyä tablettia
35 päällystettyä tablettia
56 päällystettyä tablettia
70 päällystettyä tablettia
98 päällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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 alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/022/002 28 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/023 35 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/019 56 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/029 70 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/035 98 päällystettyä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ZYPREXA 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO; ZYPREXA 2,5 mg PÄÄLLYSTETYT TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 2,5 mg päällystettyjä tabletteja
olantsapiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:
KOTELO: PÄÄLLYSTETYT TABLETIT LÄPIPAINOPAKKAUKSESSA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 5 mg päällystetyt tabletit
olantsapiini

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)

Yksi päällystetty tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 päällystettyä tablettia
35 päällystettyä tablettia
56 päällystettyä tablettia
70 päällystettyä tablettia
98 päällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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 alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/022/004 28 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/024 35 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/020 56 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/030 70 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/036 98 päällystettyä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ZYPREXA 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO; ZYPREXA 5 mg PÄÄLLYSTETYT TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 5 mg päällystettyjä tabletteja
olantsapiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:
KOTELO; PÄÄLLYSTETYT TABLETIT LÄPIPAINOPAKKAUKSESSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 7,5 mg päällystetyt tabletit
olantsapiini

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)

Yksi päällystetty tabletti sisältää 7,5 mg olantsapiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 päällystettyä tablettia
35 päällystettyä tablettia
56 päällystettyä tablettia
70 päällystettyä tablettia
98 päällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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 alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/022/011 28 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/025 35 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/006 56 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/031 70 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/037 98 päällystettyä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ZYPREXA 7.5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO; ZYPREXA 7,5 mg PÄÄLLYSTETYT TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 7,5 mg päällystettyjä tabletteja
olantsapiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:
KOTELO; PÄÄLLYSTETYT TABLETIT LÄPIPAINOPAKKAUKSESSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 10 mg päällystetyt tabletit
olantsapiini

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)

Yksi päällystetty tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 päällystettyä tablettia
35 päällystettyä tablettia
56 päällystettyä tablettia
70 päällystettyä tablettia
98 päällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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 alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/022/009 28 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/026 35 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/010 56 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/032 70 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/038 98 päällystettyä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ZYPREXA 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO; ZYPREXA 10 mg PÄÄLLYSTETYT TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 10 mg päällystettyjä tabletteja
olantsapiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:
KOTELO; PÄÄLLYSTETYT TABLETIT LÄPIPAINOPAKKAUKSESSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 15 mg päällystetyt tabletit
olantsapiini

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)

Yksi päällystetty tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 päällystettyä tablettia
35 päällystettyä tablettia
56 päällystettyä tablettia
70 päällystettyä tablettia
98 päällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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 alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/022/012 28 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/027 35 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/021 56 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/033 70 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/039 98 päällystettyä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ZYPREXA 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO; ZYPREXA 15 mg PÄÄLLYSTETY TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 15 mg päällystettyjä tabletteja
olantsapiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:
KOTELO; PÄÄLLYSTETYT TABLETIT LÄPIPAINOPAKKAUKSESSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 20 mg päällystetyt tabletit
olantsapiini

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)

Yksi päällystetty tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 päällystettyä tablettia
35 päällystettyä tablettia
56 päällystettyä tablettia
70 päällystettyä tablettia
98 päällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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 alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/022/014 28 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/028 35 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/022 56 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/034 70 päällystettyä tablettia
EU/1/96/022/040 98 päällystettyä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ZYPREXA 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO; ZYPREXA 20 mg PÄÄLLYSTETYT TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 20 mg päällystettyjä tabletteja
olantsapiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLON KOTELON TEKSTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYPREXA 10 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
olantsapiini

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)

Yksi injektiopullo sisältää 10 mg olantsapiinia. Yksi millilitra käyttöönvalmistettua liuosta sisältää 5 mg olantsapiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti, viinihappo, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten. 1 injektiopullo
Injektiokuiva-aine, liuosta varten. 10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen. Kertakäyttöinen injektiopullo. Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä valmis liuos tunnin kuluessa

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Suojattava valolta.

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

Hävitä ruisku ja käyttämättä jäänyt liuos asianmukaisesti

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/022/016 Injektiokuiva-aine, liuosta varten. 1 injektiopullo
EU/1/96/022/017 Injektiokuiva-aine, liuosta varten. 10 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

Ei ole.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

10 mg INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ZYPREXA 10 mg olantsapiini, injektiokuiva-aine liuosta varten
Lihakseen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä valmis liuos tunnin kuluessa

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Injektiopullo sisältää 10 mg olantsapiinia

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ZYPREXA 2,5 mg päällystetyt tabletit
ZYPREXA 5 mg päällystetyt tabletit
ZYPREXA 7,5 mg päällystetyt tabletit
ZYPREXA 10 mg päällystetyt tabletit
ZYPREXA 15 mg päällystetyt tabletit
ZYPREXA 20 mg päällystetyt 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. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä ZYPREXA on ja mihin sitä käytetään

ZYPREXA sisältää vaikuttavana aineena olantsapiinia. ZYPREXA 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 ZYPREXA-lääkkeen on osoitettu ehkäisevän näiden oireiden uusiutumista potilailla, joiden maniavaiheeseen olantsapiini on tehonnut.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ZYPREXA-tabletteja

Älä ota ZYPREXA-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 lääkärillesi.
- Jos sinulla on aiemmin todettu silmävaivoja, esimerkiksi tietäntyyppinen glaukooma (silmänpainetauti).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat ZYPREXA-valmistetta.

- ZYPREXA-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 ZYPREXA-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 lääkäriisi.
- ZYPREXAn käyttäjillä on ilmennyt painon nousua. Sinun ja lääkärisi tulee seurata painoasi säännöllisesti. Ravitsemusterapeutti voi neuvoa ja auttaa tarvittaessa ruokavalion suunnittelussa.
- ZYPREXAn käyttäjillä on ilmennyt korkeita verensokeri- ja rasva-arvoja (triglyseridit ja kolesterolit). Lääkärisi seuraa verikokeiden perusteella verensokeriarvoja ja tiettyjä rasva-arvoja ennen ZYPREXA-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 lamaantumisen (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/omaiesi tulisi kertoa lääkärille, jos sinulla on ollut aivohalvaus (aivoinfarkti tai aivoverenvuoto) tai ohimeneviä aivoverenkierron häiriön oireita.

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

Lapset ja nuoret

ZYPREXA-tabletteja ei tule käyttää alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja ZYPREXA

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

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

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, jos käytät:

- Parkinsonin taudin lääkkeitä
- karbamatsepiinia (epilepsia- ja mielialantasajäläke), fluvoksamiinia (masennuslääke) tai siprofloksasilliinia (antibiootti) - tällöin voi olla tarpeen muuttaa ZYPREXA-annosta.

ZYPREXA alkoholin kanssa

Älä juo alkoholia ZYPREXA-lääkityksen aikana, koska ZYPREXA 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.

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

Jos äiti on käyttänyt ZYPREXA-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

ZYPREXA voi aiheuttaa uneliaisuutta. Jos näin tapahtuu, älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita. Kerro asiasta lääkärillesi.

ZYPREXA sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten ZYPREXA otetaan

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

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

ZYPREXA-tabletit otetaan kerran päivässä, noudata lääkärisi annostusohjeita. Pyri ottamaan tabletit samaan kellonaikaan joka päivä joko aterian yhteydessä tai ilman ateriaa. ZYPREXA päällystetyt tabletit otetaan suun kautta ja niellään kokonaisina veden kanssa.

Jos otat enemmän ZYPREXA-tabletteja kuin sinun pitäisi

Potilailla, jotka ovat ottaneet ZYPREXA-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 ZYPREXA-tabletin

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

Jos lopetat ZYPREXA-tablettien käytön

Älä lopeta tablettien käyttöä, vaikka voisitkin jo paremmin. On tärkeää, että jatkat ZYPREXA-hoitoa niin kauan kuin lääkärisi on kehottanut sinua niin tekemään.

Jos lopetat ZYPREXA-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 lääkärisi tai apteekin 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 enintään 1 käyttäjällä 10:stä) etenkin kasvojen tai kielen alueella
- veritulppa (melko harvinainen haittavaikutus, esiintyy enintään 1 käyttäjällä 100: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 ja 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 sokeripitoisuuksien suureneminen; veren virtsahappo- ja kreatiiniinikinaasipitoisuuksien 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; ja 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; virtsaamisvaikeudet; hiustenlähtö; kuukautisten puuttuminen tai harveneminen; sekä miesten ja naisten rintojen muutokset esim. poikkeava maidon erityys tai rintojen kasvu.

Harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyy enintään 1 henkilöllä 1 000:sta) ovat ruumiinlämmön lasku; sydämen rytmihäiriöt; selittämätön äkkikuolema; haimatulehdus, jonka oireina ovat kova vatsakipu, kuume ja oksentelu; maksasairaus, johon liittyy ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta; selittämättöminä kipuina ja särkyinä ilmenevä lihassairaus; ja pitkittynyt tai kivulias erektio.

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia ovat vakavat allergiset reaktiot, kuten lääkkeeseen liittyvä 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, virtsanpidentyskyvyttömyyttä, kaatuilua, äärimmäistä väsymystä, näköharhoja, kohonnuttu ruumiinlämpöä, ihon punoitusta ja kävelyn vaikeutumista. Joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu tässä nimenomaisessa potilasryhmässä.

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla ZYPREXA saattaa voimistaa Parkinsonin tautiin liittyviä oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. ZYPREXA-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Säilytä ZYPREXA alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle ja kosteudelle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ZYPREXA sisältää

- Vaikuttava aine on olantsapiini. Yksi ZYPREXA-tabletti sisältää 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg tai 20 mg vaikuttavaa ainetta. Lääkkeesi vahvuus on merkitty ZYPREXA-pakkaukseesi.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, hypoproloosi, krospovidoni, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.
Tabletin päällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi, karnaubavaha.
Lisäksi eri vahvuiset ZYPREXA-tabletit sisältävät seuraavia aineita:

TABLETIN VAHVUUS

MUUT AINEET

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ja 10 mg:n tabletit

(tabletin päällyste), sellakka, makrogoli, propyleeniglykoli, polysorbaatti 80 ja indigokarmiiniväriaine (E132), vedetön etanoli, isopropyylialkoholi, butyylialkoholi, ammoniumhydroksidi.

ZYPREXA 15 mg:n tabletit

(tabletin päällyste), triasetiini ja indigokarmiiniväriaine (E132).

ZYPREXA 20 mg:n tabletit

(tabletin päällyste), makrogoli ja synteettinen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ZYPREXA 2,5 mg:n ovat päällystettyjä ja väriltään valkoisia tabletteja, joihin on painettu ”LILLY” ja numerotunnus ”4112”.

ZYPREXA 5 mg:n ovat päällystettyjä ja väriltään valkoisia tabletteja, joihin on painettu ”LILLY” ja numerotunnus ”4115”.

ZYPREXA 7,5 mg:n ovat päällystettyjä ja väriltään valkoisia tabletteja, joihin on painettu ”LILLY” ja numerotunnus ”4116”.

ZYPREXA 10 mg:n ovat päällystettyjä ja väriltään valkoisia tabletteja, joihin on painettu ”LILLY” ja numerotunnus ”4117”.

ZYPREXA 15 mg:n tabletit ovat päällystettyjä ja väriltään sinisiä.

ZYPREXA 20 mg:n tabletit ovat päällystettyjä ja väriltään vaaleanpunaisia.

Pakkauskoot ovat 28, 35, 56, 70 tai 98 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

Valmistaja

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanja.

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Saksa.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ZYPREXA 10 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten olantsapiini

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ZYPREXA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat ZYPREXA-pistoksen
3. Miten ZYPREXA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ZYPREXA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ZYPREXA on ja mihin sitä käytetään

ZYPREXA sisältää vaikuttavana aineena olantsapiinia. ZYPREXA pistoksena annettava valmiste kuuluu psykoosilääkkeiden ryhmään ja sitä käytetään kiihtyneisyyden ja ahdistavan käytöksen oireisiin seuraavissa sairauksissa:

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

ZYPREXA-pistos annetaan silloin, kun tarvitaan nopea lievitys kiihtyneisyyteen ja ahdistavaan käytökseen eikä ZYPREXA-tabletit tule kysymykseen. Lääkärisi vaihtaa hoidon ZYPREXA-tableteiksi heti kun se on mahdollista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat ZYPREXA-pistoksen

ZYPREXA-pistosta ei pidä antaa

- Jos olet yliherkkä (allerginen) olantsapiinille tai tämän valmisteen jollekin muulle aineosalle (lueteltu kohdassa 6). Yliherkkyyden oireena saattaa ilmetä ihottumaa, kutinaa, kasvojen tai huulten turvotusta tai hengenahdistusta. Jos olet huomannut itsessäsi tällaisia oireita, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos sinulla on aiemmin todettu silmävaivoja, esimerkiksi tietäntyyppinen glaukooma (silmänpainetauti).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärisi tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat ZYPREXA-pistoksen.

- Kerro lääkärille, jos sinua huimaa tai pyörryttää pistoksen jälkeen. Sinun on todennäköisesti oltava makuulla, kunnes tunnet olosi paremmaksi. Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa myös mitata verenpaineesi ja pulssisi.
- ZYPREXA-valmistetta ei suositella iäkkäille dementiapotilaille, koska tällä lääkkeellä voi olla heille vakavia haittavaikutuksia.
- Tämäntyyppiset lääkkeet voivat aiheuttaa poikkeavia liikkeitä lähinnä kasvoissa tai kielessä. Jos näin tapahtuu sen jälkeen, kun olet saanut ZYPREXA-valmistetta, kerro siitä lääkärillesi.

- Hyvin harvoin tämäntyyppiset lääkkeet aiheuttavat oireyhdistelmän, johon kuuluu kuumetta, tiheää hengitystä, hikoilua, lihasjäykkyyttä ja tokkuraisuutta tai uneliaisuutta. Jos näin tapahtuu, ota heti yhteys lääkäriisi. Et saa enää lisää pistoksia.
- ZYPREXA-valmisteen käyttäjillä on ilmennyt painon nousua. Sinun ja lääkärisi tulee seurata painoasi säännöllisesti. Ravitsemusterapeutti voi neuvoa ja auttaa tarvittaessa ruokavalion suunnittelussa.
- ZYPREXA-valmisteen käyttäjillä on ilmennyt korkeita verensokeri- ja rasva-arvoja (triglyseridit ja kolesteroli). Lääkärisi seuraa verikokeiden perusteella verensokeriarvoja ja tiettyjä rasva-arvoja ennen ZYPREXA-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 lamaantuminen (paralyyttinen ileus)
- maksa- tai munuaissairaus
- verisairaus
- jos sinulla on ollut hiljattain sydänkohtaus tai sinulla on sydänsairaus, johon kuuluu sairastussyndrooma, epästabiili rintakipu (angina pectoris) tai sinulla on matala verenpaine
- 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/omaiesi tulisi kertoa lääkärille, jos sinulla on ollut aivohalvaus (aivoinfarkti tai aivoverenvuoto) tai ohimeneviä aivoverenkierron häiriön oireita.

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

Lapset ja nuoret

ZYPREXA-pistoksia ei tule käyttää alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja ZYPREXA

ZYPREXA-lääkkeen samanaikainen käyttö masennuslääkkeiden, tuskaisuuden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden tai unilääkkeiden (rauhoittavat lääkkeet, myös bentsodiatsepiinit) kanssa voi aiheuttaa uneliaisuutta. Käytä muita lääkkeitä ZYPREXA-hoidon aikana vain, jos lääkärisi antaa siihen luvan.

Jos saat ZYPREXA-pistoksen, ei ole suositeltavaa, että saat samanaikaisesti myös bentsodiatsepiinipistoksen. Nämä yhdessä voivat aiheuttaa voimakasta väsymystä, vaikuttaa pulssiisi tai hidastaa hengitystäsi ja erittäin harvoin aiheuttaa jopa kuoleman. Jos lääkärisi katsoo aiheelliseksi myös bentsodiatsepiinipistoksen, se annetaan aikaisintaan tunnin kuluttua ZYPREXA-pistoksesta. Vointiasi seurataan tarkoin bentsodiatsepiinipistoksen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Erityisen tärkeää on kertoa lääkärillesi, jos käytät Parkinsonin taudin lääkkeitä.

ZYPREXA alkoholin kanssa

Älä juo alkoholia ZYPREXA-lääkityksen aikana, koska ZYPREXA 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. Sinulle ei pidä antaa tätä lääkettä, jos imetät, koska pieniä määriä ZYPREXA-läkettä voi kulkeutua rintamaitoon.

Jos äiti on käyttänyt ZYPREXA-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

ZYPREXA voi aiheuttaa uneliaisuutta. Jos näin tapahtuu, älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita. Kerro asiasta lääkärillesi.

ZYPREXA sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

ZYPREXA sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten ZYPREXA-valmistetta käytetään

Tiedot käyttöönvalmistuksesta ja antamisesta ovat tämän selosteen lopussa irrotettavassa osassa. Lääkärisi päättää, miten paljon tarvitset ZYPREXA-lääkettä ja miten pitkään. Ensimmäinen annos on yleensä 10 mg yhtenä pistoksena, mutta se voi olla vähemmänkin. Vuorokaudessa voidaan antaa enintään 20 mg. Yli 65-vuotiaiden potilaiden annos on 2,5 mg – 5 mg. ZYPREXA on jauheena. Lääkäri tai sairaanhoitaja valmistaa sen liuokseksi. ZYPREXA-pistos annetaan lihakseen. Määrätty annos liuosta pistetään lihakseen.

Jos saat enemmän ZYPREXA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Potilailla, jotka ovat saaneet yliannoksen ZYPREXA-lääkettä 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. Kerro lääkärillesi tai sairaanhoitajalle, jos asia huolestuttaa sinua.

ZYPREXA-pistoksia tarvitaan vain muutama. Lääkärisi päättää, milloin tarvitset ZYPREXA-pistoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulla ilmenee:

- epätavallisia liikkeitä (yleinen haittavaikutus, (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 10:stä) etenkin kasvojen tai kielen alueella
- veritulppa (melko harvinainen haittavaikutus, esiintyy enintään 1 käyttäjällä 100: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).

ZYPREXA-pistosten yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 10:stä) ovat sydämen syketiheyden hidastuminen tai nopeutuminen; unisuus; matala verenpaine; epä mukava tunne pistoskohdassa.

Pistoksen jälkeen joillakuilla saattaa esiintyä huimausta tai pyörrytystä (jonka yhteydessä sydämen syke hidastuu) etenkin noustaessa makuulta tai istuma-asennosta seisomaan. Tämä häviää yleensä itsestään, mutta jos näin ei tapahdu, kerro asiasta lääkärille tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 100:sta) ovat hengityksen hidastuminen; sydämen rytmihäiriöt, jotka voivat olla vakavia.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet ZYPREXA-lääkettä suun kautta.

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 verisolu arvojen ja veren rasva-arvojen muutokset ja hoidon alkuvaiheessa myös maksaentsyymiarvojen ohimenevä suureneminen; veren ja virtsan sokeripitoisuuksien suureneminen; veren virtsahappo- ja kreatiini kinaasipitoisuuksien suureneminen; ruokahalun voimistuminen; huimaus; levottomuus; vapina; poikkeavat liikkeet (dyskinesia); ummetus; suun kuivuminen; ihottuma; voimattomuus; nesteen kertyminen elimistöön ja siitä johtuva käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus; kuume; nivelkipu ja seksuaalisen toiminnan häiriöt kuten sukupuolisen halukkuuden heikkeneminen miehillä ja naisilla sekä erektiö häiriöt 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; virtsaamishäiriöt; hiustenlähtö; kuukautisten puuttuminen tai harveneminen; sekä miesten ja naisten rintojen muutokset esim. poikkeava maidon erityys tai poikkeava rintojen kasvu.

Harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyy enintään 1 henkilöllä 1 000:sta) ovat ruumiinlämmön lasku; sydämen rytmihäiriöt; selittämätön äkkikuolema; haimatulehdus, jonka oireina ovat kova vatsakipu, kuume ja oksentelu; maksasairaus, johon liittyy ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta; selittämättöminä kipuna ja särkyinä ilmenevä lihassairaus; ja pitkittynyt tai kivulias erektio.

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia ovat vakavat allergiset reaktiot, kuten lääkkeeseen liittyvä 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).

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

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla ZYPREXA saattaa voimistaa Parkinsonin tautiin liittyviä oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ZYPREXA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Suojattava valolta.

Käytä valmis ZYPREXA-liuos tunnin kuluessa. Käyttövalmis liuos ei saa jäätä.

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ZYPREXA sisältää

- Vaikuttava aine on olantsapiini. Yksi injektiopullo sisältää 10 mg vaikuttavaa ainetta.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, viinihappo, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ZYPREXA on keltaisena jauheena injektiopullossa. Yhdessä ZYPREXA-injektiopullossa on 10 mg olantsapiinia. Lääkäri tai sairaanhoitaja valmistaa sen liuokseksi, joka annetaan pistoksena.

ZYPREXA-injektiokuiva-aine on saatavana yhden tai 10 injektionpullon pakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

Valmistaja

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanja.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Saksa.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksa.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kk VVVV}

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

(Katkoviiva, jota myöten hoitohenkilökunnan ohjeet voidaan irrottaa)

OHJEITA HOITOHENKILÖKUNNALLE

ZYPREXAn käyttöönvalmistus ja antaminen

Valmista ZYPREXA-injektiokuiva-aine, liuosta varten vain injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

ZYPREXA-injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, ei saa yhdistää samaan ruiskuun minkään markkinoilla olevan lääkevalmisteen kanssa mahdollisen yhteensopimattomuuden takia. Katso esimerkkejä yhteensopimattomuuksista alla:

Olantsapiinia ei saa yhdistää injektioruiskussa haloperidolin kanssa, koska alentunut pH aiheuttaa olantsapiinin hajoamista.

Olantsapiinia ei saa laittaa samaan injektioruiskuun eikä käyttää samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa.

Injektiokuiva-aine liuosta varten

ZYPREXA-injektiokuiva-aine, liuosta varten, liuotetaan käyttövalmiiksi noudattaen parenteraalisten valmisteiden sekoituksessa vaadittavaa normaalia aseptista tekniikkaa.

1. Vedä 2,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä steriiliin ruiskuun. Ruiskuta ZYPREXA-injektiopulloon.
2. Pyöritä injektiopulloa, kunnes sisältö on liuennut täysin ja on muodostunut keltainen liuos. Injektiopullo sisältää 11,0 mg olantsapiinia 5 mg/ml:n liuoksena. Jos ruiskuun vedetään 2,0 ml liuosta, 1 mg olantsapiinia jää injektiopulloon ja ruiskuun, jolloin annokseksi saadaan 10 mg olantsapiinia.
3. Seuraavassa taulukossa on eri olantsapiiniannoksiin vaadittavat injektionestemäärät:

Annos (mg)	Injektionestettä (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Anna liuos lihakseen. Älä anna laskimoon äläkä ihon alle.
5. Hävitä ruisku ja käyttämätön liuos asianmukaisen klinisen käytännön mukaisesti.
6. Käytä liuos heti 1 tunnin kuluessa valmistuksesta. Säilytä alle 25 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

Parenteraaliset valmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen antamista.