

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solazin 5 mg -tabletti, suussa hajoava
Solazin 10 mg -tabletti, suussa hajoava
Solazin 15 mg -tabletti, suussa hajoava
Solazin 20 mg -tabletti, suussa hajoava

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suussa hajoava Solazin 5 mg -tabletti sisältää 5 mg olantsapiinia.
Yksi suussa hajoava Solazin 10 mg -tabletti sisältää 10 mg olantsapiinia.
Yksi suussa hajoava Solazin 15 mg -tabletti sisältää 15 mg olantsapiinia.
Yksi suussa hajoava Solazin 20 mg -tabletti sisältää 20 mg olantsapiinia.

Apuaineet:

Yksi suussa hajoava Solazin 5 mg -tabletti sisältää 2,40 mg aspartaamia.
Yksi suussa hajoava Solazin 10 mg -tabletti sisältää 4,80 mg aspartaamia.
Yksi suussa hajoava Solazin 15 mg -tabletti sisältää 7,20 mg aspartaamia.
Yksi suussa hajoava Solazin 20 mg -tabletti sisältää 9,60 mg aspartaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava

Solazin 5 mg -tabletti, suussa hajoava: keltainen, pyöreä, tasainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”5”.
Solazin 10 mg -tabletti, suussa hajoava: keltainen, pyöreä, tasainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”10”.
Solazin 15 mg -tabletti, suussa hajoava: keltainen, pyöreä, tasainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”15”.
Solazin 20 mg -tabletti, suussa hajoava: keltainen, pyöreä, tasainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”20”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaihe

Aikuiset

Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon.

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

Kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon.

Olantsapiinia käytetään estämään kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumista, kun potilaan 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 suurentamista suositellaan vain kliinisen tilan uudelleen arvioinnin jälkeen eikä annosta tulisi suurentaa alle 24 tunnin välein. Tabletit voidaan ottaa ruokailusta riippumatta, sillä ruoka ei vaikuta olantsapiinin imeytymiseen. Kun olantsapiinihoito lopetetaan, on syytä harkita asteittaista hoidosta vieroittamista.

Suussa hajoava olantsapiinitabletti laitetaan suuhun, missä se liukenee nopeasti sylkeen ja voidaan niellä helposti. Suussa hajoavaa tablettia on vaikea ottaa pois suusta. Koska suussa hajoava tabletti on hauras, se on syytä pitää läpipainopakkauksessaan ottamishetkeen saakka. Vaihtoehtoisesti tabletit voidaan sekoittaa juuri ennen ottamista lasilliseen vettä tai muuta sopivaa juomaa (appelsiini- tai omenamehua, maitoa tai kahvia).

Lapset ja nuoret

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

Äkkäät potilaat

Pienempää aloitusannosta (5 mg/vrk) ei suositella rutiininomaisesti, mutta sitä voidaan harkita yli 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla, jos kliininen tila sitä edellyttää (ks. myös 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 suurentaa vain varovaisuutta noudattaen.

Sukupuoli

Annosta ei yleensä ole tarpeen pienentää naisilla.

Tupakointi

Annosta ei yleensä ole tarpeen pienentää tupakoimattomilla potilailla.

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

Jos 2,5 mg:n annosmuutos katsotaan tarpeelliseksi, tulisi käyttää Solazin-tabletteja.

(Ks. kohdat 4.5 ja 5.2.)

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Tunnettu ahdaskulmaglaukooman riski.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Dementiaan liittyvä psykoosi ja/tai käytöshäiriöt

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

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

Parkinsonin tauti

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

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

Hyperglykemia ja diabetes

Erittäin harvoin on raportoitu hyperglykemiaa ja/tai diabeteksen ilmenemistä tai diabeteksen hoitotasapainon huononemista, johon on harvoin liittynyt ketoasidoosi tai kooma sekä muutama kuolemantapaus (ks. kohta 4.8). Näitä on joissakin tapauksissa edeltänyt painon nousu, joka saattaa olla altistava tekijä. Asianmukainen kliininen seuranta on aiheellista käytössä olevien psykoosilääkkeiden ohjeiden mukaan. Kun potilasta hoidetaan millä tahansa psykoosilääkkeellä, mukaan lukien suussa hajoavalla Solazin-tableteilla, hänen tilaansa pitää 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.

Lipidiarvojen muutokset

Olantsapiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lipidiarvojen epäsuotuisia muutoksia (ks. kohta 4.8). Lipidiarvojen muutokset pitää hoitaa kliinisesti asianmukaisella tavalla erityisesti, jos potilaalla on poikkeavat rasva-arvot tai vaaratekijöitä rasva-aineenvaihdunnan häiriön kehittymiselle. Kun potilasta hoidetaan millä tahansa psykoosilääkkeellä, mukaan lukien suussa hajoavilla Solazin-tableteilla, veren rasva-arvoja pitää seurata käytössä olevien psykoosilääkkeiden ohjeiden mukaan.

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 hoidettaessa potilaita, joilla on prostatahypertrofia, paralyttinen ileus tai muu tila, joissa antikolinerginen vaikutus on epäedullinen.

Maksan toiminta

Ohimenevä, oireeton maksan transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) suureneminen on ollut tavallista etenkin hoidon alkuvaiheessa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on kohonneet ASAT- ja/tai ALAT-arvot tai joilla on maksan vajaatoiminnan oireita ja merkkejä tai joilla on aikaisemmin todettu maksan toimintaa heikentävä tila tai sairaus tai jos potilas käyttää samanaikaisesti mahdollisesti maksatoksisia lääkkeitä. Jos seerumin transaminaasiarvot suurenevat, pitää niitä seurata ja harkita annoksen pienentämistä. Jos potilaalla todetaan hepatiitti (myös maksasoluihin liittyvä, sappitiehyisiin liittyvä tai sekamuotoinen maksan toiminnan häiriö), olantsapiinilääkitys pitäisi lopettaa.

Neutropenia

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on jostain syystä alhaiset 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 hyvin harvoin (< 0,01 %) 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. Muiden psykoosilääkkeiden tavoin 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 hyvin harvoin (< 0,01 %). 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 dopamiiniagonistiksi *in vitro*, joten se saattaa toimia suoraan tai epäsuorasti vaikuttavien dopamiiniagonistien vastavaikuttajana.

Epileptiformiset kohtaukset

Olantsapiinia on käytettävä varoen jos potilaalla on anamneesissa epileptiformisia kohtauksia tai hänen tilaansa liittyy tekijöitä, jotka voivat alentaa kohtauskynnystä. Olantsapiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvakeen epileptiformisia kohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla on ollut anamneesissa epileptiformisia kohtauksia tai niitä aiheuttavia riskitekijöitä.

Tardiivi dyskinesia

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

Posturaalinen hypotensio

Kliinisissä tutkimuksissa posturaalista hypotensiota on ilmaantunut harvoin vanhuksilla. Kuten muidenkin neuroleptien kohdalla, myös olantsapiinihoidon aikana suositellaan säännöllistä verenpaineen mittausta yli 65-vuotiailla.

Käyttö alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla

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

Fenyylialaniini

Suussa hajoava Solazin-tabletti sisältää aspartaamia, josta tulee fenyylialaniinia. Valmisteen käyttö voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketoniauria.

Mannitoli

Suussa hajoavat Solazin-tabletit sisältävät mannitolia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Mahdollisia olantsapiinin 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 pienenemistä. Olantsapiinin puhdistumassa on havaittu ainoastaan vähäistä tai kohtalaista nousua. Kliiniset seuraamukset ovat todennäköisesti vähäiset, mutta kliininen seuranta on suositeltavaa ja tarvittaessa voidaan harkita olantsapiiniannoksen suurentamista (ks. kohta 4.2).

CYP1A2-inhibiittio

Fluvoksamiinin, spesifisen CYP1A2-inhibiittorin, on osoitettu merkitsevästi estävän olantsapiinin metaboliaa. Fluvoksamiinin samanaikainen käyttö johti olantsapiinin maksimipitoisuuden keskimääräiseen suurenemiseen (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, jos potilas käyttää samanaikaisesti fluvoksamiinia tai jotain muuta CYP1A2-inhibiittoria, kuten siprofloksasiinia. Olantsapiinin annoksen pienentämistä on syytä harkita, jos potilas aloittaa CYP1A2-inhibiittorilääkityksen.

Pienentynyt biologinen hyötyosuus

Lääkehiili pienentää olantsapiinin peroraalista hyötyosuutta 50–60 %. Lääkehiili pitäisi ottaa ainakin 2 tuntia ennen olantsapiiniannosta tai sen jälkeen.

Fluoksetiinin (CYP2D6-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 yhteisvaikutuksia, kuten on vahvistettu *in vivo* tutkimuksissa, joissa ei todettu seuraavien lääkkeiden metabolian inhibitiota annettaessa niitä samanaikaisesti olantsapiinin kanssa: trisykliset masennuslääkkeet (pääasiassa CYP2D6-reitti), varfariini (CYP2C9), teofylliini (CYP1A2) tai diatsepaami (CYP3A4 ja 2C19).

Olantsapiinilla ei ollut yhteisvaikutuksia litiumin tai biperideenin kanssa.

Valproaatin annosta ei ole tarvetta muuttaa, kun aloitetaan samanaikainen olantsapiinilääkitys. Tämä perustuu valproaatin plasmapitoisuuden seurantaan.

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 Raskaus ja imetys

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.

Imeväisillä on raportoitu spontaanisti erittäin harvoin vapinaa, hypertoniaa, letargiaa ja uneliaisuutta, jos äiti on käyttänyt olantsapiinia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

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.

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

Aikuiset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä (≥ 1 %:lla potilaista) olantsapiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, painonnousu, eosinofilia, prolaktiini-, kolesteroli-, verensokeri- ja triglyseridiarvojen suureneminen (ks. kohta 4.4), glykosuria, ruokahalun voimistuminen, huimaus, akatisia, parkinsonismi (ks. kohta 4.4), dyskinesia, ortostaattinen hypotonia, antikolinergiset vaikutukset, maksan transaminaasiarvojen ohimenevä ja oireeton suureneminen (ks. kohta 4.4), ihottuma, voimattomuus, väsymys ja turvotus.

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 (≥ 10 %), yleinen (≥ 1 % ja < 10 %), melko harvinainen ($\geq 0,1$ % ja < 1 %), harvinainen ($\geq 0,01$ % ja $< 0,1$ %), hyvin harvinainen ($< 0,01$ %), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Eosinofilia	Leukopenia Neutropenia	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä				Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painonnousu ¹	Kolesteroliarvojen suureneminen ^{2,3} Verensokeriarvojen suureneminen ⁴ Triglyseridiarvojen suureneminen ^{2,5} Glykosuria Ruokahalun voimistuminen		Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon on joskus liittynyt ketoasidoosi tai kooma ja myös muutamia kuolemantapauksia ks. kohta 4.4) Hypotermia
Hermosto	Uneliaisuus	Huimaus Akatisia ⁶ Parkinsonismi ⁶ Dyskinesia ⁶		Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä)

				Maligni neurolepti- oireyhtymä (ks. kohta 4.4.) Dystonia (mm. silmi- en kiertoliike) Tardiivi dyskinesia Hoidon keskeyttämi- seen liittyvät oireet ⁷
Sydän			Bradykardia QT _c -ajan pitene- minen (ks. kohta 4.4.)	Kammiotakykardia/ kammiovärinä, äkki- kuolema (ks. kohta 4.4.)
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotonia		Tromboembolia (mm. keuhkoembolia ja syvä laskimotrom- boosi)
Ruoansulatus elimistö		Lievät ja ohimenevät antikolinergiset vaikutukset, mm. ummetus ja suun kuivuminen		Haimatulehdus
Maksa ja sappi		Maksan transaminaasi- arvojen (ALAT, ASAT) ohimenevä ja oireeton suureneminen etenkin hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4)		Maksatulehdus (mm. hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio)
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Valoherkkyysreaktio Hiustenlähtö	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet				Virtsanmistyksen aloitus- vaikeudet
Sukupuolielimet ja rinnat				Priapismi
Yleisoireet ja anto- paikassa todettavat haitat		Voimattomuus Väsytys Turvotus		
Tutkimukset	Plasman Prolaktiini arvojen suurenemi- nen ⁸		Kreatiinifosfokinaa- siarvojen suurenemi- nen Kokonaisbilirubiini- arvojen suurenemi- nen	Alkalisen fosfataasin pitoisuuksien suure- neminen

¹Kliinisesti merkitsevää painonnousua havaittiin kaikissa painoluokissa, kun potilaat luokiteltiin lähtötilanteen painoindeksiin (BMI) mukaan. Painon nousu $\geq 7\%$ lähtötilanteesta oli hyvin yleistä ja $\geq 15\%$ lähtötilanteesta yleistä. Pitkäaikaiskäytössä potilaiden painonnousu $\geq 25\%$ lähtötilanteesta oli hyvin yleistä.

²Paastossa mitattujen rasva-arvojen (kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli ja triglyseridit) suureneminen oli suurempaa, jos potilaalla ei lähtötilanteessa 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 yleisempää olantsapiinipotilailla, mutta tilastollisesti esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa olantsapiinia tai lumelääkettä saaneilla potilailla. Verrattaessa olantsapiinia haloperidoliin (titratut annokset) olantsapiinia saavilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän parkinsonismia, akatisiaa ja dystoniaa. Koska yksityiskohtaiset tiedot potilaiden aikaisemmista akuuteista ja tardiiveista ekstrapyramidaalioireista puuttuvat, ei toistaiseksi voida päätellä, aiheuttaako olantsapiini vähemmän tardiivia dyskinesiaa ja/tai muita tardiiveja ekstrapyramidaalioireita.

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

⁸Tähän liittyvät kliiniset oireet (esim. gynekomastia, galaktorrea ja rintojen suureneminen) olivat harvinaisia. Useimmilla potilailla arvot palautuivat normaaleiksi, eikä hoitoa tarvinnut lopettaa.

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 4–6 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, raportoitiin 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 raportoitiin aiempaa enemmän (≥ 10 %). Myös puhehäiriötä raportoitiin yleisesti. Kun olantsapiinia käytettiin samanaikaisesti litiumin tai natriumvalproaatin kanssa, 17,4 %:lla akuuttihoitoa (enintään 6 viikkoa) saaneista potilaista todettiin ≥ 7 %:n painonnousua

lähtötilanteeseen verrattuna. Olantsapiinin pitkäaikaiskäyttö (enintään 12 kk) kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen estoon sai painon nousemaan $\geq 7\%$ lähtötilanteesta yhteensä 39,9 %:lla potilaista.

Lapset ja nuoret

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

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

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

Aineenvaihdunta ja ravitseminen Hyvin yleiset: Painonnousu ⁹ , triglyseridiarvojen suureneminen ¹⁰ , ruokahalun voimistuminen Yleiset: Kolesteroliarvojen suureneminen ¹¹
Hermosto Hyvin yleiset: Sedaatio (mm. hypersomnia, letargia, uneliaisuus)
Ruoansulatuselimistö Yleiset: Suun kuivuminen
Maksa ja sappi Hyvin yleiset: Maksan transaminaasiarvojen (ALAT/ASAT) suureneminen (ks. kohta 4.4)
Tutkimukset Hyvin yleiset: Kokonaisbilirubiiniarvojen pieneneminen, GGT-arvojen suureneminen, plasman prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ¹²

⁹Painonnousu $\geq 7\%$ lähtötilanteen painosta (kg) oli hyvin yleistä, ja painon nousu $\geq 15\%$ lähtötilanteen painosta oli yleistä. Pitkäaikaiskäytössä (vähintään 24 viikkoa) noin puolella nuorista potilaista paino nousi $\geq 15\%$ ja lähes kolmanneksella $\geq 25\%$ lähtöpainosta. Nuorilla potilailla keskimääräinen painonnousu oli suurinta niillä, jotka olivat lähtötilanteessa ylipainoisia tai lihavia.

¹⁰Tämä koski lähtötilanteen normaaliarvojen ($< 1,016$ 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).

¹¹Kokonaiskolesterolin 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.

¹²Plasman prolaktiinipitoisuuksien suurenemista raportoitiin 47,4 %:lla nuorista potilaista.

4.9 Yliannostus

Oireet

Erittäin yleisiä oireita yliannostapauksissa ovat (> 10 %:n 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 yliannostapauksista) ja sydänpysähdys. Fataaleja tapauksia on raportoitu niinkin pienellä akuutilla yliannoksella kuin 450 mg, mutta myös hengissä selviytyminen noin 2 g:n oraalisella yliannoksella on raportoitu.

Hoito

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

Oireenmukaisiin hoitotoimiin ja vitalitoimintojen seurantaan on ryhdyttävä potilaan kliinisen tilan mukaan. Hypotonia ja verenkiertokollapsi hoidetaan asianmukaisesti. On varmistuttava 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: Diatsepiinit, oksatsepiinit ja tiatsepiinit, ATC-koodi N05AH03

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

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla oli merkittävää affiniteettia (K_i ; < 100 nM) serotoniinireseptoreihin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dopamiinireseptoreihin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, kolinergisiin muskariinireseptoreihin m₁–m₅, α ₁-adrenergisiin reseptoreihin ja histamiini H₁-reseptoreihin. Olantsapiinilla tehdyissä koe-eläinten käyttäytymiskokeissa saadut tulokset viittaavat 5-HT dopamiini- ja muskariinireseptorien antagonismiin ja ovat sopuoinnussa reseptorisitoutumisprofiilin kanssa. *In vitro* -tutkimuksissa olantsapiinilla oli suurempi affiniteetti ja *in vivo* -eläinkoemalleissa sillä oli voimakkaampi vaikutus serotoniini 5-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 neurolepteihin olantsapiini lisää reaktioita “anksiolyttisessä” testissä.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyissä PET-tutkimuksissa (positroniemissiotomografia) todettiin, että olantsapiinin kerta-annos (10 mg) aiheutti suuremman 5-HT_{2A}-reseptorimiehityksen kuin D₂-reseptorimiehitys. Skitsofreniapotilailla tehdyssä SPECT-kuvantamistutkimuksessa ilmeni, että olantsapiinihoidolle vastanneilla potilailla oli pienempi striatumin D₂-reseptorien miehitys kuin

joillekin muille neurolepteille tai risperidonihoidon vastanneilla potilailla. Tämä D2-reseptorimiehitys oli samaa luokkaa kuin potilailla, jotka vastasivat klotsapiinihoidolle.

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

Skitsofreniaa sekä 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 lumelääkettä 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 saamaan joko olantsapiinia tai lumelääkettä. Olantsapiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääke ensisijaisen päätetapahtuman (kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutuminen) perusteella. Joko mania- tai depressiojaksojen uusiutumisen estossa olantsapiini oli myös tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääke.

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

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

Lapset

Nuorista (13–17-vuotiaista) potilaista saadut kokemukset rajoittuvat lyhyen aikavälin tehotuloksiin skitsofreniaa (6 viikkoa) ja tyypin I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvää maniaa (3 viikkoa) sairastavilla potilailla tehdystä tutkimuksesta, johon 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. Vaikutusten pysyvyydestä ei ole tietoa, ja pitkäaikaisturvallisuudesta on vain niukasti tietoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

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.

Olantsapiini metaboloituu maksassa konjugoitumalla ja hapettumalla. Pääasiallinen verenkierrossa ilmenevä metaboliitti on olantsapiinin 10-N-glukuronidi, joka ei läpäise veri-aivoestettä. Sytokromit P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 vaikuttavat N-desmetyyli- ja 2-hydroksimetyylimetaboliitin muodostumiseen. Näillä molemmilla metaboliiteilla oli koe-eläintutkimuksissa merkittävästi vähemmän *in vivo* farmakologista vaikutusta kuin olantsapiinilla. Pääasiallinen farmakologinen vaikutus sisältyy olantsapiiniin. Peroraalisen annon jälkeen olantsapiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika vaihteli iän ja sukupuolen mukaan.

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

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

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

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tupakoitsijoilla keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pidentynyt (39,3 h) ja puhdistuma pienentynyt (18,0 l/h) samassa suhteessa kuin ei-tupakoivilla terveillä henkilöillä (48,4 h ja 14,1 l/h).

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

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

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

Olantsapiini sitoutui n. 93-prosenttisesti plasman proteiineihin, kun plasmapitoisuus oli n. 7–1000 ng/ml. Olantsapiini sitoutuu pääasiassa albumiiniin ja happamaan α 1-glykoproteiiniin.

Lapset

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 neurolepteillä yleensä: ilmeni hypoaktiivisuutta, koomaa, vapinaa, kloonisia kouristuksia, syljeneritystä ja painonnousun hidastumista. Letaalin annoksen mediaani oli n. 210 mg/kg hiirillä ja 175 mg/kg rotilla. Koirat sietivät peroraalisia kerta-annoksia ilman mortaliteettia aina annokseen 100 mg/kg asti. Kliinisinä oireina ilmeni sedaatiota, ataksiaa, vapinaa, pulssin nopeutumista, raskasta hengitystä, mioosia ja ruokahaluttomuutta. Apinoilla peroraaliset kerta-annokset aina 100 mg/kg asti aiheuttivat uupumusta ja suuret annokset 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 perifeerisiä hematologisia muutoksia. Keskushermoston lamaan kehittyi toleranssi. Suurilla annoksilla kasvua kuvaavien suureiden arvot pienenevät. Rotilla todettiin prolaktiinipitoisuuden suurenemiseen 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 vähenemistä hiirillä ja epäspesifistä leukosyyttiarvon pienemistä rotilla; luuytimeen liittyviä sytotoksisia vaikutuksia ei sen sijaan todettu. Palautuvaa neutropeniaa, trombosytopeniaa tai anemiaa kehittyi muutamilla koirilla, jotka saivat 8 tai 10 mg olantsapiinia kiloa kohti vuorokaudessa. Koirien kokonaisaltistus olantsapiinille (käyrän alle jäävä pinta-ala) oli 12–15-kertainen verrattuna 12 mg:n potilasannokseen. Vaikka koirilla oli sytopenia, luuytimen kantasoluihin ja jakautuviin soluihin kohdistuvia haittavaikutuksia ei todettu.

Lisääntymistoksisuus

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

Mutageenisuus

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

Karsinogeenisuus

Hiiri- ja rottakokeissa olantsapiini ei ole karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Aspartaami (E951)
Krospovidoni
Appelsiiniaromi
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumstearyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

24 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa suojassa kosteudelta ja valolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu PA/alumiini/PVC/alumiini-läpipainoliuskossa 28 tabletin koteloihin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Leiras Finland Ab, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 28182
10 mg: 28183
15 mg: 28184
20 mg: 28185

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.2.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.1.2011