

VI.2 JULKISEN YHTEENVEDON OSIOT

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Olantsapiinia käytetään skitsofreniaa sairastavien aikuisten hoitoon. Skitsofrenia on psyykinen sairaus, johon kuuluu erilaisia oireita kuten ajattelun ja puheen hajanaisuus, aistiharhat (kuulo- tai näköharhat), epäluuloisuus ja harhaluulot. Olanzapin Orion on myös tehokas kliinisen tehon ylläpitämisessä potilailla, jotka ovat primaaristi vastanneet hoitoon.

Olantsapiinia käytetään myös kohtalaisten tai vaikeiden maniavaiheiden (voimakkaasti kohonneen mielialan) hoitoon aikuisilla. Sitä voidaan myös käyttää estämään kaksisuuntaisen mielialahäiriön (psyykinen sairaus, johon kuuluu maanisia jaksoja ja masennusjaksoja) uusiutumista potilailla, joiden maniavaiheen hoidossa on saatu vaste.

Skitsofrenia on vaikea psyykinen sairaus, jolle on tyypillistä syvälliset ajattelun häiriöt. Tauti vaikuttaa kieleen, havaintokykyyn ja käsitykseen itsestä. Siihen sisältyy usein psykoottisia oireita, kuten kuuloharhoja tai harhaluuloja. Sairaus voi heikentää toimintakykyä hankitun työkyvyn menettämisen tai opintojen keskeytymisen vuoksi.

Skitsofrenia puhkeaa tyypillisesti myöhäisnuoruusiässä tai varhaisessa aikuisiässä. Useimmissa tapauksissa skitsofreniaa voidaan hoitaa, ja sitä sairastavat ihmiset voivat elää tuotteliasta elämää ja toimia osana yhteiskuntaa.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Olantsapiini on antipsykoottinen, maniaa estävä ja mielialaa tasaava lääke, jolla on laaja-alaista farmakologista vaikutusta useisiin eri reseptorijärjestelmiin.

Prekliinisissä tutkimuksissa olantsapiinilla todettiin affiniteettia ($K_i < 100$ nM) useisiin eri reseptoreihin: 5-HT_{2A/2C}-, 5-HT₃- ja 5-HT₆-serotoniinireseptoreihin, D₁-, D₂-, D₃-, D₄- ja D₅-dopamiinireseptoreihin, kolinergisiin M₁–M₅-muskariinireseptoreihin, α -1-adrenoreseptoreihin ja H₁-histamiinireseptoreihin. Eläinten käyttäytymistä koskeneet tutkimukset viittasivat siihen, että olantsapiini antagonisoi 5-HT-, dopamiini- ja kolinergisiä reseptoreja, mikä oli yhtäpitävää reseptoreihin sitoutumista koskevien tietojen 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 vähensi selektiivisesti mesolimbisen järjestelmän (A10) dopaminergisten neuronien impulssinsiirtoa, mutta sillä oli vain vähäinen vaikutus motorisiin toimintoihin osallistuviin striatumiin (A9) hermoroituihin. Olantsapiini vähensi ehdollistuneita välttämisreaktioita (antipsykoottista tehoa ennakoiva testi) annoksilla, jotka eivät vielä aiheuttaneet katalepsiaa (motorisiin haittavaikutuksiin viittaava vaikutus). Toisin kuin jotkin muut psykoosilääkkeet, olantsapiini voimisti anksiolyytistessissä havaittavia reaktioita.

Terveillä koehenkilöillä toteutetussa PET-tutkimuksessa todettiin, että peroraalisen olantsapiinikerta-annoksen (10 mg) jälkeen 5-HT_{2A}-reseptorien miehitysprosentti oli suurempi kuin D₂-dopamiinireseptorien miehitysprosentti. Skitsofreniapotilailla toteutetussa SPECT-kuvantamistutkimuksessa ilmeni myös, että olantsapiinihoidolle vasteen saavuttaneilla potilailla oli pienempi striatumiin D₂-reseptorien miehitysprosentti kuin erälle muille psykoosilääkkeille tai risperidonille vasteen saavuttaneilla potilailla, ollen kuitenkin samaa luokkaa kuin klotsapiinille vasteen saavuttaneilla potilailla.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Myyntiluvan haltijan tiedossa ei ole tuntemattomia hoidon hyötyihin liittyviä asioita.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Tärkeät tunnistetut riskit		
Yliherkkyys	Yliherkkyys olantsapiinille tai valmisteyhteenvedon kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. <u>Immuunijärjestelmä</u> Melko harvinaiset: Yliherkkyys	Olantsapiinin anto on lopetettava heti ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on aloitettava.
Tiedossa oleva ahdaskulmaglaukooman riski	Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valmisteyhteenvedon kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Tiedossa oleva ahdaskulmaglaukooman riski.	Lääkärinhoito ja -seuranta
Dementiaan liittyvät psykoosioireet ja/tai käytöshäiriöt	<u>Dementiaan liittyvät psykoosioireet ja/tai käytöshäiriöt</u> Olantsapiinia ei ole hyväksytty käytettäväksi dementiaan liittyvien psykoosioireiden ja/tai käytöshäiriöiden hoitoon, eikä sitä suositella käytettäväksi tässä potilasryhmässä, sillä tällöin kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden riski suurenee. Lume-kontrolloiduissa 6–12 viikon pituisissa kliinisissä tutkimuksissa iäkkäillä potilailla (ikäkeskiarvo 78 v), joilla oli dementiaan liittyviä psykoosioireita ja/tai käytöshäiriöitä, kuolemantapauksia esiintyi olantsapiinia käyttäneillä potilailla kaksi kertaa niin paljon kuin lumeryhmässä (3,5 % olantsapiiniryhmässä ja 1,5 % lumeryhmässä). Kuolemantapausten esiintymistiheyden suurentuminen ei ollut yhteydessä olantsapiiniannokseen (vuorokausiannos keskimäärin 4,4 mg) eikä hoidon kestoon. Kuolleisuutta suurentavia riskitekijöitä tässä potilasryhmässä ovat yli 65 vuoden ikä, nielemisvaikeudet, sedaatio, aliravitsemus ja nestehukka, keuhkosairaudet (esim. aspiraatio-peräinen tai muu pneumonia) ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö. Olantsapiinia käyttäneillä potilailla esiintyi kuitenkin enemmän kuolemantapauksia kuin lumeryhmässä näistä riskitekijöistä riippumatta.	Lääkärinhoito ja -seuranta

	<p>Samoissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin aivoverenkierron haittoja (AVH-haitat, esim. aivohalvaus, TIA), joista osa johti kuolemaan. AVH-haittojen määrä oli olantsapiinia saaneilla 3 kertaa suurempi kuin lumeryhmässä (1,3 % olantsapiiniryhmässä ja 0,4 % lumeryhmässä). Kaikilla olantsapiinia tai lumehoitoa saaneilla potilailla, joille kehittyi aivoverenkierron häiriö, oli altistavia riskitekijöitä. Olantsapiinihoitoon liittyvien AVH-haittojen riskitekijöiksi todettiin yli 75 v ikä ja vaskulaarinen/sekamuotoinen dementia. Näissä tutkimuksissa ei vahvistettu olantsapiinin tehoa.</p>	
Parkinsonin tauti	<p><i>Parkinsonin tauti</i></p> <p>Olantsapiinin käyttö dopamiiniagonistihoitoon liittyvien psykoosioireiden hoitoon Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla ei ole suositeltavaa. Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin hyvin yleisesti ja lumeryhmää yleisemmin Parkinsonin taudin oireiden pahenemista ja aistiharhoja, eikä olantsapiini tehonnut psykoosioireisiin lumehoitoa paremmin. Näissä tutkimuksissa potilaiden tuli käyttää tutkimuksen alussa vakaa-annoksista Parkinsonin taudin lääkitystä (dopamiiniagonisti) pienimmällä tehokkaalla annoksella ja jatkaa saman Parkinson-lääkityksen ja annostuksen käyttöä koko tutkimuksen ajan. Olantsapiinin aloitusannos oli 2,5 mg/vrk, ja annokset titrattiin tutkijan arvon perusteella enintään tasolle 15 mg/vrk.</p> <p><u><i>Keskushermoston toiminta yleisesti ottaen</i></u></p> <p>Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää alkoholia tai mahdollisesti keskushermostolamaa aiheuttavia lääkevalmisteita.</p> <p>Olantsapiinin ja Parkinson-lääkkeiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on Parkinsonin tauti tai dementia.</p> <p><i>Aikuiset</i></p>	Lääkärinhoito ja -seuranta

	<p>Kliinisissä tutkimuksissa olantsapiinin käytön yhteydessä useimmin ($\geq 1\%$:lla potilaista) ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, painonnousu, eosinofilia, suurentuneet prolaktiini-, kolesteroli-, glukoosi- ja triglyseridiarvot (ks. kohta 4.4), glukosuria, ruokahalun voimistuminen, huimaus, akatisia, parkinsonismi (ks. kohta 4.4), dyskinesia, ortostaattinen hypotensio, antikolinergiset vaikutukset, maksan transaminaasiarvojen ohimenevä oireeton suureneminen, ihottuma, voimattomuus, väsymys ja turvotus.</p> <p><u>Haittavaikutustaulukko</u></p> <p>Seuraavassa taulukossa ilmoitetaan spontaaneissa raporteissa ja kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset ja laboratorioarvojen muutokset. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).</p>	
Maligni neuroleptioireyhtymä	<p><u>Maligni neuroleptioireyhtymä</u></p> <p>Maligni neuroleptioireyhtymä on psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvä, mahdollisesti henkeä uhkaava tila. Myös olantsapiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu harvinaisina tapauksina malignia neuroleptioireyhtymää. Malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita ovat korkea kuume, lihasjäykkyys, psyykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epävakaus (epäsäännöllinen syke tai verenpaine, takykardia, runsas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita merkkejä voivat olla kohonneet kreatiini-kinaasiarvot, myoglobiuria (rabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita ja löydöksiä tai selittämätön korkea kuume ilman muita malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä</p>	Lääkärihoito ja -seuranta

	<p>oireita, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös olantsapiinin, käyttö on lopetettava.</p> <p>Hermosto Hyvin yleiset: Uneliaisuus Yleiset: Huimaus, akatisia⁶, parkinsonismi⁶, dyskinesia⁶ Tuntematon: Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla ilmoitettiin olleen anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä), maligni neuroleptioireyhtymä, dystonia (myös kiertävät silmänliikkeet), tardiivi dyskinesia, hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet⁷</p>	
Hyperglykemia ja diabetes	<p><u>Hyperglykemia ja diabetes</u> Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu hyperglykemiaa ja/tai diabeteksen puhkeamista tai pahenemista, johon on joskus liittynyt ketoasidoosia ja koomaa ja joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Joissakin tapauksissa tätä ennen on ilmoitettu esiintyneen painonnousua, joka saattaa olla altistava tekijä. Asianmukainen kliininen seuranta on aiheellista käytössä olevien psykoosilääkkeiden ohjeiden mukaan. Psykoosilääkkeitä kuten olantsapiinia käyttävien potilaiden tilaa on seurattava hyperglykemian merkkien ja oireiden varalta (esim. polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikotus) ja potilaita, joilla on diabetes tai sen riskitekijöitä, on seurattava säännöllisesti verensokeriarvojen huononemisen varalta. Potilaan painoa tulee seurata säännöllisesti, esim. lähtötilanteessa, 4, 8 ja 12 viikon kuluttua olantsapiinihoidon aloittamisen jälkeen, ja tämän jälkeen neljännesvuosittain.</p> <p>Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleiset: Painonnousu¹ Yleiset: Kolesteroliarvojen suureneminen^{2,3}, verensokeriarvojen suureneminen⁴ triglyseridiarvojen suureneminen^{2,5}, glukosuria, ruokahalun voimistuminen Tuntematon: Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon liittyy joskus ketoasidoosia tai koomaa ja joka on</p>	Lääkärinhoito ja -seuranta

	joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan, hypotermia	
Lipidiarvojen muutokset	<p><u>Lipidiarvojen muutokset</u> Olantsapiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lipidiarvojen epäsuotuisia muutoksia (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.8). Lipidiarvojen muutokset on hoidettava kliinisesti asianmukaisella tavalla etenkin dyslipidemiapotilailla ja potilailla, joilla on lipidiarvojen häiriöille altistavia riskitekijöitä. Millä tahansa psykoosilääkkeellä hoidetuilla potilailla, mukaan lukien olantsapiini, tulee seurata veren rasva-arvoja käytössä olevien psykoosilääkkeiden ohjeiden mukaan, ts. olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen joka viides vuosi.</p> <p>Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleiset: Painonnousu¹ Yleiset: Kolesteroliarvojen suureneminen^{2,3}, verensokeriarvojen suureneminen⁴, triglyseridiarvojen suureneminen^{2,5}, glukosuria, ruokahalun voimistuminen Tuntematon: Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon liittyy joskus ketoasidoosia tai koomaa ja joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan, hypotermia</p>	Lääkärinhoito ja -seuranta
Maksatoiminta	<p><u>Potilaat, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta</u> Näiden potilaiden kohdalla on harkittava pienempää aloitusannosta (5 mg). Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (kirroosi, Child–Pugh-luokka A tai B), aloitusannos on 5 mg ja sen suurentamisessa noudatetaan varovaisuutta.</p> <p><u>Maksatoiminta</u> Ohimenevää, oireetonta maksan transaminaasiarvojen (ALAT- ja ASAT-arvojen) suurenemista on todettu yleisesti etenkin hoidon alkuvaiheissa. Varovaisuutta on noudatettava ja potilaan tilaa on seurattava, jos potilaalla on ALAT- ja/tai ASAT-arvojen kohoamista, maksan vajaatoiminnan</p>	Lääkärinhoito ja -seuranta

	<p>merkkejä tai oireita, jokin maksan toiminnallista reserviä pienentävä perussairaus tai mahdollisesti maksatoksinen lääkitys. Jos potilaalla on todettu hepatiitti (myös hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio), olantsapiinihoito on lopetettava.</p> <p>Maksa ja sappi Yleiset: Maksan transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) ohimenevä, oireeton kohoaminen etenkin hoidon alussa. Tuntematon: Hepatiitti (myös hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio)</p> <p>Veri ja imukudos Yleiset: Eosinofilia, leukopenia, neutropenia Melko harvinaiset Harvinaiset: Trombosytopenia</p>	
Neutropenia	<p><u>Neutropenia</u> Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan leukosyytti- ja/tai neutrofiiliarvot ovat jostakin syystä pienet, samanaikaisesti on käytössä tunnetusti neutropeniaa aiheuttavia lääkkeitä, anamneesissa on lääkityksen aiheuttamaa luuydinlamaa tai luuydintoksisuutta tai potilaalla on samanaikaisen sairauden, sädehoidon tai kemoterapian aiheuttamaa luuydinlamaa tai jokin hypereosinofiilinen tai myeloproliferatiivinen sairaus. Neutropeniaa on ilmoitettu yleisesti olantsapiinin ja valproaatin samanaikaisen käytön yhteydessä.</p> <p>Veri ja imukudos Yleiset: Eosinofilia, leukopenia, neutropenia Melko harvinaiset: Leukopenia, neutropenia Harvinaiset Trombosytopenia</p>	Lääkärinhoito ja -seuranta
QT-aika	<p><u>QT-aika</u> Kliinisissä tutkimuksissa olantsapiinihoitoa saaneilla potilailla esiintyi melko harvoin (0,1–1 %) kliinisesti merkittävää QTc-ajan pitenemistä (Friderician menetelmällä korjattu QT-aika [QTcF])</p>	Lääkärinhoito ja -seuranta

	<p>≥ 500 millisekuntia [msek] milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen potilailla, joiden QTcF oli lähtötilanteessa < 500 msek). Tähän liittyneissä sydäntapahtumissa ei ollut merkitsevää eroa verrattuna lumelääkkeeseen. Kuten muitakin psykoosilääkkeitä käytettäessä, varovaisuutta on silti noudatettava, jos olantsapiinia määrätään yhdessä tunnetusti QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita, potilaita, joilla on synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämen hypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia.</p> <p><u>QTc-aika</u> Varovaisuutta tulee noudattaa, jos olantsapiinia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään voivan pidentää QTc-aikaa.</p> <p>Sydän Melko harvinaiset: Bradykardia, QTc-ajan piteneminen Tuntematon: Kammiotakykardia/kammiovärinä, äkkikuolema</p>	
Tromboemboliset tapahtumat	<p><u>Tromboemboliset tapahtumat</u> Ajallista yhteyttä olantsapiinihoidon ja tromboembolisten laskimotapahtumien välillä on ilmoitettu melko harvoin (≥ 0,1 % ja < 1 %). Olantsapiinihoidon ja tromboembolisten laskimotapahtumien välillä ei ole osoitettu olevan syy-yhteyttä. Skitsofreniapotilailla on kuitenkin usein tromboembolisille laskimotapahtumille altistavia hankinnaisia riskitekijöitä, joten kaikki tromboembolisille laskimotapahtumille altistavat riskitekijät, esim. potilaiden immobilisaatio, on tunnistettava ja ennaltaehkäiseviin toimiin on ryhdyttävä.</p> <p>Verisuonisto Yleiset: Ortostaattinen hypotensio Melko harvinaiset: Tromboembolia (mm. keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi)</p>	Lääkärihoito ja -seuranta

Keskushermostovaikutukset	<p><u>Keskushermoston toiminta yleisesti ottaen</u> Olantsapiini vaikuttaa lähinnä keskushermostoon, joten varovaisuutta on noudatettava, jos sitä käytetään yhdessä muiden sentraalisesti vaikuttavien lääkkeiden tai alkoholin kanssa. Olantsapiini on dopamiini-antagonisti <i>in vitro</i> ja saattaa siten antagonisoida suorien ja epäsuorien dopamiiniagonistien vaikutusta.</p> <p><u>Keskushermoston toiminta yleisesti ottaen</u> Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää alkoholia tai mahdollisesti keskushermostolamaa aiheuttavia lääkevalmisteita. Olantsapiinin ja Parkinson-lääkkeiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on Parkinsonin tauti tai dementia.</p>	Lääkärinhoito ja -seuranta
Kouristuskohtaukset	<p><u>Kouristuskohtaukset</u> Olantsapiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on anamneesissa kouristuskohtauksia tai joilla on kouristuskynnystä alentavia riskitekijöitä. Olantsapiinihoidon aikana on ilmoitettu esiintyneen melko harvinaisissa tapauksissa kouristuskohtauksia. Useimmissa tapauksissa potilaalla ilmoitettiin olleen anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä.</p> <p>Hyvin yleiset: Uneliaisuus Yleiset: Huimaus, akatisia⁶, parkinsonismi⁶, dyskinesia⁶ Tuntematon: Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla ilmoitettiin olleen anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä), maligni neuroleptioireyhtymä, dystonia (myös kiertävät silmänliikkeet), tardiivi dyskinesia, hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet⁷</p>	Lääkärinhoito ja -seuranta
Tardiivi dyskinesia	<p><u>Tardiivi dyskinesia</u> Enintään 1 v pituisissa vertailututkimuksissa olantsapiinihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi pienempi hoidon aikana ilmenevien</p>	Lääkärinhoito ja -seuranta

	<p>dyskinesioiden riski kuin vertailuhoitoihin. Tardiivin dyskinesian riski suurenee kuitenkin pitkäaikaisaltistuksen myötä. Jos siis olantsapiinihoitoa saavalle potilaalle kehittyy tardiivin dyskinesian oireita tai merkkejä, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista. Oireet voivat pahentua väliaikaisesti tai jopa puhjeta vielä hoidon päättymisen jälkeenkin.</p> <p>Hermosto Hyvin yleiset: Uneliaisuus Yleiset: Huimaus, akatisia⁶, parkinsonismi⁶, dyskinesia⁶ Tuntematon: Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla ilmoitettiin olleen anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä), maligni neuroleptioireyhtymä, dystonia (myös kiertävät silmänliikkeet), tardiivi dyskinesia, hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet⁷</p>	
Posturaalinen hypotensio	<p><u>Posturaalinen hypotensio</u> Iäkkäillä potilailla havaittiin silloin tällöin posturaalista hypotensiota olantsapiinia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Kuten muitakin psykoosilääkkeitä käytettäessä, on suositeltavaa mitata yli 65-vuotiaiden potilaiden verenpaine säännöllisesti.</p> <p><u>Hoito</u> Spesifistä vastalääkettä olantsapiinille ei tunneta. Oksennuttamista ei suositella. Yliannoksen tavanomaiset hoitotoimet (ts. mahahuuhtelu, lääkehiilen anto) voivat olla aiheellisia. Lääkehiilen samanaikaisen antamisen on osoitettu pienentävän olantsapiinin biologista hyötyosuutta 50–60 %.</p> <p>Oireenmukainen hoito ja vitaalien elintoimintojen seuranta (mm. hypotension ja verenkiertokollapsin hoito ja hengitystuki) tulee aloittaa kliinisen tilan mukaisesti. Adrenaliinia, dopamiinia tai muita beeta-agonistisesti vaikuttavia sympatomimeettejä ei saa käyttää, sillä beetareseptorien stimulaatio saattaa pahentaa hypotensiota. Sydämen ja verenkierron</p>	Lääkärihoito ja -seuranta

	<p>seuranta on tarpeen mahdollisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Huolellista lääkärin valvontaa ja seuranta tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.</p>	
<p>Sydänperäinen äkkikuolema</p>	<p><u>Sydänperäinen äkkikuolema</u> Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen olantsapiinia käyttävillä potilailla on ilmoitettu sydänperäisiä äkkikuolemia. Retrospektiivisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa oletettu sydänperäisten äkkikuolemien riski olantsapiinihoitoa saavilla potilailla oli noin kaksinkertainen verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet psykoosilääkkeitä. Tutkimuksessa olantsapiiniin liittyvä riski oli samaa luokkaa kuin epätyypillisillä psykoosilääkkeillä poolatussa analyysissä.</p> <p>Sydän: Melko harvinaiset: Bradykardia, QTc-ajan piteneminen Tuntematon: Kammiotakykardia/kammiovärinä, äkkikuolema</p>	<p>Lääkärinhoito ja -seuranta</p>
<p>Potilaat, joilla on harvainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö (Olanzapin Orion -tabletit)</p>	<p><u>Oireet ja löydökset</u> Yliannoksen hyvin yleisiä oireita (ilmaantuvuus > 10 %) ovat takykardia, agitaatio/aggressiivisuus, dysartria, eri ekstrapyramidaalioireet ja tajunnan tason aleneminen, joka vaihtelee sedaatiosta koomaan.</p> <p>Yliannoksen muita lääketieteellisesti merkitseviä seurauksia ovat delirium, kouristukset, kooma, mahdollinen maligni neuroleptioireyhtymä, hengityslama, aspiraatio, korkea tai alhainen verenpaine, sydämen rytmihäiriöt (< 2 % yliannostapauksista) ja sydän- ja hengitystoiminnan pysähtyminen. Jo 450 mg akuuttien yliannosten on ilmoitettu johtaneen kuolemaan, mutta potilaiden on toisaalta ilmoitettu selvinneen elossa jopa noin 2 g suuruisen peroraalisen olantsapiiniyliannoksen jälkeen.</p> <p><u>Hoito</u></p>	<p>Lääkärinhoito ja -seuranta</p>

	<p>Olantsapiinille ei ole spesifistä vasta-lääkettä. Oksennuttamista ei suositella. Yliannoksen tavanomaiset hoitotoimet (ts. mahahuuhtelu, lääkehiilen anto) voivat olla aiheellisia. Lääkehiilen samanaikaisen antamisen on osoitettu pienentävän olantsapiinin biologista hyötyosuutta 50–60 %.</p> <p>Oireenmukainen hoito ja vitaalien elintoimintojen seuranta (mm. hypotension ja verenkiertokollapsin hoito ja hengitystuki) tulee aloittaa kliinisen tilan mukaisesti. Adrenaliinia, dopamiinia tai muita beeta-agonistisesti vaikuttavia sympatomimeettejä ei saa käyttää, sillä beetareseptorien stimulaatio saattaa pahentaa hypotensiota. Sydämen ja verenkierron seuranta on tarpeen mahdollisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Huolellista lääkärin valvontaa ja seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.</p>	
Ekstrapyramidaali- ja/tai lääkevieroitsoireet vastasyntyneillä	<p>Psykoosilääkkeille (myös olantsapiinille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja/tai lääkevieroitsoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Agitaatiota, hypertoniaa, hypotoniaa, vapinaa, uneliaisuutta, hengitysvaikeuksia ja syömishäiriöitä on ilmoitettu. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.</p>	Lääkärinhoito ja -seuranta
Hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet	<p><i>Hoidon lopettaminen</i></p> <p>Olantsapiinihoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvinaisissa tapauksissa (< 0,01 %) akuutteja oireita kuten hikoilua, unettomuutta, vapinaa, ahdistuneisuutta, pahoinvointia tai oksentelua.</p> <p>Hermosto Hyvin yleiset: Uneliaisuus Yleiset: Huimaus, akatisia⁶, parkinsonismi⁶, dyskinesia⁶ Tuntematon: Kouristuskohtaukset (useimmissa tapauksissa potilaalla</p>	Lääkärinhoito ja -seuranta

	ilmoitettiin olleen anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä), maligni neuroleptioireyhtymä, dystonia (myös kiertävät silmänliikkeet), tardiivi dyskinesia, hoidon keskeyttämiseen liittyvät oireet ⁷	
Antikolinergiset vaikutukset	<u>Antikolinerginen vaikutus</u> Olantsapiinilla todettiin olevan antikolinergista vaikutusta <i>in vitro</i> , mutta kliinisten tutkimusten aikana saadun kokemuksen perusteella näiden haittojen esiintymistiheys oli pieni. Olantsapiinin käytöstä potilailla, joilla on muita samanaikaisia sairauksia, on kuitenkin vain rajallisesti kliinistä kokemusta. Siksi on hyvä noudattaa varovaisuutta, kun lääkettä määrätään potilaille, joilla on eturauhasen liikakasvua, paralyyttinen ileus tai jokin samankaltainen tila. Ruoansulatuselimistö Yleiset: Lievät, ohimenevät antikolinergiset vaikutukset kuten ummetus ja suun kuivuminen Tuntematon: Haimatulehdus	Lääkärinhoito ja -seuranta
Potilaat, joilla on fenyliketonuria (Olanzapin Orion suussa hajoava tabletti)	Olanzapin Orion suussa hajoavat tabletit sisältävät aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyliketonuria.	Lääkärinhoito ja -seuranta
Tärkeät mahdolliset riskit		
Plasman prolaktiiniarvojen suureneminen	Tutkimukset Hyvin yleiset: Plasman prolaktiiniarvojen suureneminen ⁸ Melko harvinaiset: Kreatiini-fosfokinaasiarvojen suureneminen, kokonaisbilirubiiniarvojen suureneminen Tuntematon: Alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen ⁸ Enintään 12 viikon pituisissa kliinisissä tutkimuksissa plasman prolaktiini-pitoisuudet ylittivät viitealueen ylärajan noin 30 %:lla olantsapiinihoitoa saaneista potilaista, joiden prolaktiini-pitoisuudet olivat lähtötilanteessa normaalit. Enemmistöllä potilaista pitoisuuksien suureneminen oli yleisesti ottaen lievää, ja suurentuneet arvot	Lääkärinhoito ja -seuranta

	<p>olivat pienempiä kuin kaksi kertaa viitealueen yläraja.</p> <p><u><i>Pediatriset potilaat</i></u> Olantsapiini ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Nuoria ja aikuisia potilaita vertailevia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty, mutta nuorilla tehtyjen tutkimusten tuloksia on verrattu aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin.</p> <p>Seuraavassa taulukossa annetaan yhteenvedo haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin useammin nuorilla (13–17-vuotiailla) kuin aikuisilla potilailla, ja haittavaikutuksista, joita todettiin vain nuorilla potilailla tehdyissä lyhytaikaisissa tutkimuksissa. Kliinisesti merkitsevää painonnousua ($\geq 7\%$) esiintyy nähtävästi useammin nuorilla potilailla kuin aikuisilla, kun altistus on samaa luokkaa. Painonnousun määrä ja osuus nuorista, joiden paino nousi kliinisesti merkitsevästi, olivat suurempia pitkäaikaisaltistuksessa (vähintään 24 viikkoa) kuin lyhytaikaisessa altistuksessa.</p> <p>Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$).</p> <p>Tutkimukset <i>Hyvin yleiset:</i> Pienentyneet kokonaisbilirubiiniarvot, kohonneet GGT-arvot, kohonneet plasman prolaktiiniarvot.¹²</p> <p>¹² 47,4 %:lla nuorista potilaista todettiin plasman prolaktiiniarvojen kohoamista.</p>	
<p>Pitkäaikainen altistus</p>	<p><u><i>Tardiivi dyskinesia</i></u> Enintään 1 v pituisissa vertailututkimuksissa olantsapiinihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi pienempi hoidon aikana ilmenevien dyskinesioiden riski kuin vertailuhoitoihin. Tardiivin dyskinesian riski suurenee kuitenkin pitkäaikaisaltistuksen myötä. Jos siis olantsapiinihoito saavalle potilaalle kehittyy tardiivin dyskinesian oireita tai merkkejä, on harkittava annoksen pienentämistä tai</p>	<p>Lääkärinhoito ja -seuranta</p>

	<p>hoidon lopettamista. Oireet voivat pahentua väliaikaisesti tai jopa puhjeta vielä hoidon päättymisen jälkeenkin.</p> <p>Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleiset: Painonnousu¹ Yleiset: Kolesteroliarvojen suureneminen^{2,3}, verensokeriarvojen suureneminen⁴, triglyseridiarvojen suureneminen^{2,5}, glukosuria, ruokahalun voimistuminen Melko harvinaiset: Kolesteroliarvojen suureneminen^{2,3}, verensokeriarvojen suureneminen⁴, triglyseridiarvojen suureneminen^{2,5}, glukosuria, ruokahalun voimistuminen Tuntematon: Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon liittyy joskus ketoasidoosia tai koomaa ja joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan, hypotermia</p> <p>¹ Kliinisesti merkitsevää painonnousua havaittiin kaikissa lähtötason paino- indeksiluokissa. Lyhytkestoisen hoidon (keston mediaani 47 vrk) jälkeen $\geq 7\%$:n painonnousu lähtötasosta oli hyvin yleistä (22,2%), $\geq 15\%$:n painonnousu yleistä (4,2%) ja $\geq 25\%$:n painonnousu melko harvinaista (0,8%). Pitkäaikaisaltistuksessa (vähintään 48 viikkoa) $\geq 7\%$:n (64,4%), $\geq 15\%$:n (31,7%) ja $\geq 25\%$:n (12,3%) painonnousu lähtötasosta oli hyvin yleistä.</p> <p><u><i>Pitkäaikainen altistus (vähintään 48 viikkoa)</i></u> Niiden potilaiden määrä, joilla ilmeni kliinisesti merkitseviä painon, glukoosi- arvojen, kokonais/LDL/HDL- kolesteroliarvojen tai triglyseridiarvojen muutoksia, suureni ajan myötä. Aikuisilla, jotka jatkoivat hoitoa 9–12 kuukautta, veren keskimääräisen glukoosipitoisuuden suureneminen hidastui noin 6 kuukauden jälkeen.</p>	
Painonnousu	<p>Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleiset: Painonnousu¹ Yleiset: Kolesteroliarvojen suureneminen^{2,3}, verensokeriarvojen suureneminen⁴, triglyseridiarvojen suureneminen^{2,5}, glukosuria, ruokahalun</p>	Lääkärihoito ja -seuranta

	<p>voimistuminen Melko harvinaiset: Kolesteroliarvojen suureneminen^{2,3}, verensokeriarvojen suureneminen⁴, triglyseridiarvojen suureneminen^{2,5}, glukosuria Ruokahalun voimistuminen Tuntematon: Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, johon liittyy joskus ketoasidoosia tai koomaa ja joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan, hypotermia</p> <p>¹ Kliinisesti merkitsevää painonnousua havaittiin kaikissa lähtötason painoindeksiluokissa. Lyhytkestoisen hoidon (keston mediaani 47 vrk) jälkeen $\geq 7\%$:n painonnousu lähtötasosta oli hyvin yleistä (22,2 %), $\geq 15\%$:n painonnousu yleistä (4,2 %) ja $\geq 25\%$:n painonnousu melko harvinaista (0,8 %). Pitkäaikaisaltistuksessa (vähintään 48 viikkoa) $\geq 7\%$:n (64,4 %), $\geq 15\%$:n (31,7 %) ja $\geq 25\%$:n (12,3 %) painonnousu lähtötasosta oli hyvin yleistä.</p> <p><u>Pediatriset potilaat</u> Olantsapiini ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Nuoria ja aikuisia potilaita vertailevia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty, mutta nuorilla tehtyjen tutkimusten tuloksia on verrattu aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin.</p> <p>Seuraavassa taulukossa annetaan yhteenveto haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin useammin nuorilla (13–17-vuotiailla) kuin aikuisilla potilailla, ja haittavaikutuksista, joita todettiin vain nuorilla potilailla tehdyissä lyhyt-aikaisissa tutkimuksissa. Kliinisesti merkitsevää painonnousua ($\geq 7\%$) esiintyy nähtävästi useammin nuorilla potilailla kuin aikuisilla, kun altistus on samaa luokkaa. Painonnousun määrä ja osuus nuorista, joiden paino nousi kliinisesti merkitsevästi, olivat suurempia pitkäaikaisaltistuksessa (vähintään 24 viikkoa) kuin lyhyt-aikaisessa altistuksessa.</p> <p>Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määriteltä</p>	
--	--	--

	<p>seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$).</p> <p>Aineenvaihdunta ja ravitsemus <i>Hyvin yleiset:</i> Painonnousu⁹, triglyseridiarvojen suureneminen¹⁰, ruokahalun voimistuminen. <i>Yleiset:</i> Kolesteroliarvojen suureneminen¹¹</p> <p>⁹Lyhytaikaisen hoidon (keston mediaani 22 vrk) jälkeen ≥ 7 %:n painonnousu lähtötasosta (kg) oli hyvin yleistä (40,6 %), ≥ 15 %:n painonnousu lähtötasosta yleistä (7,1 %) ja ≥ 25 %:n painonnousu yleistä (2,5 %). Pitkäaikaisaltistuksessa (vähintään 24 viikkoa) 89,4 %:lla paino nousi lähtötilanteesta ≥ 7 %, 55,3 %:lla ≥ 15 % ja 29,1 %:lla ≥ 25 %.</p> <p>¹⁰ Henkilöillä, joiden paastoarvot olivat normaalit ($< 1,016$ mmol/l) lähtötilanteessa ja suurenivat koholla oleviksi ($\geq 1,467$ mmol/l), ja henkilöillä, joiden paastotriglyseridiarvot olivat lievästi koholla ($\geq 1,016$ mmol/l ja $< 1,467$ mmol/l) ja suurenivat koholla oleviksi ($\geq 1,467$ mmol/l).</p> <p>¹¹ Lähtötilanteessa normaalien kokonaiskolesterolin paastoarvojen ($< 4,39$ mmol) suureneminen koholla oleviksi ($\geq 5,17$ mmol) oli yleistä. Lähtötilanteessa lievästi koholla olleiden kokonaiskolesterolin paastoarvojen ($\geq 4,39$ ja $< 5,17$ mmol/l) suureneminen koholla oleviksi ($\geq 5,17$ mmol/l) oli hyvin yleistä.</p>	
Puuttuvat tiedot		

<p>Käyttö alle 18-vuotiailla potilailla</p>	<p><u><i>Pediatriset potilaat</i></u> Olantsapiinin käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat. Lyhytaikaisissa tutkimuksissa nuorilla ilmoitettiin useammin painonnousua ja lipidiarvojen ja prolaktiinipitoisuuksien muutoksia kuin aikuisilla.</p> <p>Olantsapiini ei ole tarkoitettu käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon. 13–17-vuotiailla potilailla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin erilaisia haittavaikutuksia, mm. painonnousua, metabolisten parametrien muutoksia ja prolaktiiniarvojen suurenemista. Näiden tapahtumien pitkäaikaisvaikutuksia ei ole tutkittu, eikä niitä toistaiseksi tunneta.</p> <p><u><i>Pediatriset potilaat</i></u> Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.</p>
<p>Käyttö raskauden ja imetyksen aikana</p>	<p><u><i>Raskaus</i></u> Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Potilasta tulee kehottaa kertomaan lääkärille, jos hän tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta olantsapiinihoidon aikana. Olantsapiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä, sillä raskauden aikaisesta käytöstä ihmisillä on vain rajallisesti kokemusta.</p> <p>Psykoosilääkkeille (myös olantsapiinille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja/tai lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Agitaatiota, hypertoniaa, hypotoniaa, vapinaa, uneliaisuutta, hengitysvaikeuksia ja syömishäiriöitä on ilmoitettu. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.</p> <p><u><i>Imetys</i></u> Tutkimuksessa terveillä, imettävillä naisilla todettiin, että olantsapiini erittyi rintamaitoon. Vauvan keskimääräinen vakaan tilan altistus (mg/kg) oli arvioiden mukaan 1,8 % äidin olantsapiiniannoksesta (mg/kg). Potilaita tulee kehottaa olemaan imettämättä, jos he käyttävät olantsapiinia.</p>

VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Ei oleellinen

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Ei oleellinen

Myyntiluvan ehtoissa mainitut tutkimukset

Ei oleellinen.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
2.0	2.9.2013	Riskienhallintasuunnitelmaan on lisätty uusia tärkeitä tunnistettuja riskejä, tärkeitä mahdollisia riskejä ja puuttuvia tietoja.	Riskienhallintasuunnitelmaan on lisätty uusia turvallisuusriskejä uuden EU-formaatin mukaisesti.
3.0	22.9.2013	”Potilaat, joilla on fenyyliketonuria” (Olanzapin Orion suussa hajoava tabletti) on lisätty riskienhallintasuunnitelman turvallisuusosioon	Riskienhallintasuunnitelma on päivitetty vastaamaan variaatioprosessissa päivitettyjen tuotetietojen (valmisteyhteenveto ja pakkausseloste) turvallisuustietoja