

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapin-ratiopharm, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg olansapiini.

INN. *Olanzapinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos 161,74 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Tablett

Kergelt kollakad ümarad kaksikkumerad tabletid võimalike kollaste täppidega, diameetriga 9 mm ning kirjaga „10“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Skisofreenia.

Olansapiin on tõhus kliinilise toime säilitamiseks kestva ravi ajal patsientidel, kellel on esinenud esialgne ravivastus.

Keskmise raskusega kuni raske mania episoodi ravi.

Olansapiin on näidustatud bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel retsidiivide profülaktikaks, kellel mania episood allus olansapiinravile (vt. lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Skisofreenia

Olansapiini soovituslik algannus on 10 mg ööpäevas.

Mania episood

Algannus on monoteeraapia korral 15 mg üksikannusena ööpäevas või kombineeritud ravi korral 10 mg ööpäevas (vt lõik 5.1).

Bipolaarse meeleoluhäire retsidiivi profülaktika

Soovituslik algannus on 10 mg ööpäevas. Patsiendid, kes saavad olansapiini mania episoodi raviks, tuleb haigushoo kordumise vältimiseks mõeldud ravi jätkata samas annuses. Kui esineb uus mania, segatüüpi või depressiivne episood, tuleb jätkata olansapiinraviga (kui vajalik, siis annust optimiseerides) koos täiendava meeleolusümptomite raviga, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Skisofreenia-, mania episoodi ja bipolaarse häire retsidiivi profülaktikas võib ööpäevast annust vastavalt individuaalsele kliinilisele seisundile järk-järgult reguleerida vahemikus 5...20 mg ööpäevas. Soovitusliku algannuse suurendamine on soovituslik vaid pärast sobivat kliinilist uuesti hindamist ning peab toimuma vähemalt 24-tunniste ajavahemike tagant. Kuna olansapiini imendumist ei mõjuta

toit, võib seda anda sõltumatult toidukordadest. Olansapiinravi katkestades tuleb kaaluda annuse järkjärgulist vähendamist.

Lapsed

Olansapiini kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav, kuna puuduvad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta. Võrreldes täiskasvanud patsientidega on noorukieas patsientide seas läbiviidud lühiajalistes uuringutes täheldatud kehakaalu tõusu esinemissageduse suurenemist ning lipiidide ja prolaktiini muutusi (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Eakad patsiendid

Madalam algannus (5 mg ööpäevas) ei ole tavapäraselt näidustatud, kuid seda tuleb kaaluda 65-aastaste ja vanemate puhul, kui kliinilised tegurid seda põhjendavad (vt lõik 4.4).

Neeru- ja/või maksakahjustusega patsiendid

Sellistel patsientidel tuleb kaaluda madalamat algannust (5 mg). Mõõduka maksapuudulikkuse (tsirroos, Child-Pugh klass A või B) juhtudel peab algannus olema 5 mg ning seda tohib suurendada ainult erilise ettevaatusega.

Sugu

Naispatsientide algannust ja annuse vahemikku ei pea tavapäraselt muutma, võrreldes meespatsientidega.

Suitsetajad

Suitsetajate algannust ja annuse vahemikku ei pea tavapäraselt muutma, võrreldes mittesuitsetajatega .

Kui esineb enam kui üks ainevahetust aeglustada võiv tegur (naissugu, kõrge vanus, mittesuitsetamine), tuleb kaaluda algannuse vähendamist. Annuse suurendamist, kui see on näidustatud, peab sellistel patsientidel eelnevalt tõsiselt kaaluma.

(Vt ka lõigud 4.5 ja 5.2.)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Patsiendid, kellel on teadaolev oht suletudnurgaga glaukoomi tekkeks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiendi kliinilise seisundi paranemine antipsühhootilise ravi jooksul võib saabuda mõne päeva kuni mõne nädala jooksul. Selle aja kestel tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Dementsusega seotud psühhoois ja/või käitumishäired

Olansapiin ei ole näidustatud dementsusega seotud psühhoois ja/või käitumishäirete raviks, mistõttu seda ei soovitata kasutada sellel patsiendirühmal seoses suremuse ja ajuveresoonkonna tüsistuste riski tõusuga. Dementsusega seotud psühhoois ja/või käitumishäiretega eakate (keskmiselt 78 aastased) patsientide platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes (kestusega 6...12 nädalat) esines olansapiiniga ravitud patsientidel kahekordset suremuse tõusu võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (vastavalt 3,5% versus 1,5%). Surmaga lõppenud juhtumite kõrgemat esinemissagedust ei seostatud olansapiini annusega (keskmine ööpäevane annus 4,4 mg) ega ravi kestusega. Riskifaktorid, mis võivad soodustada suremuse tõusu selles patsiendirühmas, on vanus (> 65 aastat), neelamisraskused, sedatsioon, alatoitumine ja dehüdratsioon, kopsuhaigused (nt. kopsupõletik, koos aspiratsiooniga või ilma) või samaaegne bensodiazepiinide kasutamine. Siiski oli neist riskifaktoreist sõltumatult olansapiiniga ravitud patsientide hulgas surmaga lõppenud juhtumite esinemissagedus kõrgem, kui platseeboga ravitud patsientide hulgas.

Samades kliinilistes uuringutes teatati ajuveresoonkonna kõrvaltoimetest (nt ajuinfarkt, transitoorne

ajuisheemia), sealhulgas surmajuhtudest. Olansapiiniga ravitud patsientidel oli 3-kordne ajuveresoonkonna kõrvaltoimete suurenemine võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (vastavalt 1,3% *versus* 0,4%). Kõigil olansapiini ja platseeboga ravitud patsientidel, kellel tekkis ajuveresoonkonna kõrvaltoimeid, olid eelnevalt olemas riskifaktorid. Olansapiinraviga seotud ajuveresoonkonna kõrvaltoimete riskifaktoritena tuvastati vanus üle 75 eluaasta ning vaskulaarne/segatüüpi dementsus. Olansapiini efektiivsus ei leidnud tõestust nendes uuringutes.

Parkinsoni tõbi

Olansapiini ei soovitata kasutada Parkinsoni tõbe põdevatel patsientidel dopamiini agonistide poolt esile kutsutud psühhooside raviks. Kliinilistes uuringutes on Parkinsoni tõve sümptomaatika ja hallutsinatsioonide süvenemist täheldatud väga sageli ja suurema esinemissagedusega kui platseebo korral (vt lõik 4.8), kusjuures olansapiin ei osutunud psühhootilise sümptomaatika ravimisel platseebost efektiivsemaks. Neis uuringutes hoiti patsiente esialgu stabiilselt parkinsonismivastaste ravimite (dopamiini agonistid) madalaimal toimival annusel ning jäeti terve uuringu kestel samale parkinsonismivastasele ainele ja annusele. Olansapiini manustamist alustati annusega 2,5 mg ööpäevas ning seda suurendati maksimaalselt kuni 15 mg ööpäevas, olenevalt uurija otsusest.

Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)

MNS on antipsühhootilise raviga kaasnev seisund, mis võib olla eluohtlik. Seoses olansapiiniga on harva täheldatud MNS-na registreeritud juhtumeid. MNS-i kliinilisteks ilminguteks on kõrge palavik, lihasjäikus, vaimse seisundi muutus ja autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsuse tunnused (ebaregulaarne pulss või vererõhk, tahhükardia, higistamine ja südame rütmihäired). Veel võivad esineda kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus, müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Juhul kui patsiendil tekivad MNS-le viitavad sümptomid või tal tõuseb seletamatul põhjusel kõrge palavik ilma muude MNS-i kliiniliste nähtudeta, tuleb kõik antipsühhootilised ravimid, kaasa arvatud olansapiin, ära jätta.

Hüperglükeemia ja diabeet

Aeg-ajalt on teateid hüperglükeemiast ja/või diabeedist või selle ägenemisest, millega on vahel kaasnenud ketoatsidoos või kooma, kaasa arvatud mõned surmajuhtumid (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on täheldatud eelnevat kehakaalu tõusu, mis võib olla seda soodustavaks teguriks. Soovitatav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele nt vere glükoosisisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiinravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas olansapiiniga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia tunnuste ja sümptomite suhtes (nagu polüdipsia, poliüuuria, poliüfaagia ja nõrkus) ning diabeedi või diabeedi riskifaktoritega patsiente tuleb regulaarselt jälgida kontrolli halvenemise suhtes vere glükoosi väärtuste üle. Regulaarselt tuleb kontrollida kehakaalu, nt algväärtus, 4, 8 ja 12 nädalat pärast olansapiinravi alustamist ning seejärel kord kvartalis.

Lipiidide muutused

Platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati olansapiiniga ravitud patsientidel soovimatuid lipiidide muutusi (vt lõik 4.8). Lipiidide muutusi tuleks käsitleda kliiniliselt asjakohastena, eriti düslipideemilistel ja lipiidide häirete riskifaktoritega patsientidel. Antipsühhootikumide, sealhulgas olansapiiniga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida lipiidide sisaldust vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele, nt algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiinravi alustamist ning seejärel kord iga 5 aasta järel.

Antikolinergiline toime

Samal ajal kui olansapiinil ilmnes *in vitro* antikolinergiline toime, näitasid kliinilised uuringud sellega seotud juhtude madalat esinemissagedust. Siiski, kuna kliiniline kogemus kaasuva patoloogiaga patsientidega on piiratud, tuleb olla ettevaatlik olansapiini väljakirjutamisel suurenenud eesnäärme, paralüütilise iileuse ja muude sellesarnaste seisunditega patsientidele.

Maksafunktsioon

Sageli, eriti ravi varajases faasis, on esinenud maksa aminotransferaaside ALAT ja ASAT aktiivsuse mõõduvat, asümptomaatilist tõusu. Tuleb olla ettevaatlik ja määrata järelkontroll patsientidele, kellel on ALAT ja/või ASAT tõusnud, kellel esinevad maksakahjustuse sümptomid, kellel esinevad

eelnevalt piiratud maksafunktsiooni reserviga seotud seisundid ning patsientidele, keda ravitakse potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega. Hepatiidi (ka hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) diagnoosimisel tuleb olansapiinravi lõpetada.

Neutropeenia

Olansapiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel esineb ükskõik mis põhjusel leukopeenia ja/või neutropeenia, kes kasutavad teadaolevalt neutropeeniat põhjustavaid ravimeid, kellel on anamneesis ravimindutseeritud luuüdi depressioon/toksilisus või kaasuvast haigusest, kiiritusravist või kemoteeraapiast põhjustatud luuüdi depressioon ning patsientide puhul, kellel esineb hüpereosinofilia või müeloproliferatiivne haigus. Olansapiini ja valproaatide samaaegsel kasutamisel on tavaliselt teatatud neutropeeniast (vt lõik 4.8).

Ravi katkestamine

Olansapiinravi järsul katkestamisel on harva ($\geq 0,01\%$ ja $< 0,1\%$) registreeritud ägedaid sümptomeid nagu higistamine, unetus, treemor, ärevus, iiveldus või oksendamine.

QT-intervall

Kliinilistes uuringutes kliiniliselt olulised QTc – intervalli pikenemised (Fridericia QT korrigeeritud [QTcF] ≥ 500 millisekundit [msec] igal ajal peale algväärtust, patsientidel, kellel algväärtuseks oli QTcF < 500 msec) esinesid aeg-ajalt (0,1 % kuni 1 %) olansapiini saanud patsientidel, kuid olulist erinevust kaasuvate kardiaalsete nähtude esinemises võrreldes platseeboga ei olnud. Sellegipoolest tuleb, nagu teiste antipsühhootikumidega, ka olansapiini määramisel koos QTc-intervalli pikendavate ravimitega olla ettevaatlik, eriti eakate puhul ning patsientidel, kellel esineb kaasasündinud pikenenud QT sündroom, südame paispuudulikkus, südamelihase hüpertroofia, hüpokaleemia või hüpomagneemia.

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ kuni $< 1\%$) on teatatud olansapiinravi ja venoosse trombemboolia ajalisest seosest. Venosete trombembooliate ja olansapiinravi kausaalset seost ei ole tõestatud. Kuna skisofreenia patsientidel esineb sageli venosete trombembooliate omandatud riskifaktoreid, tuleb kindlaks teha kõik võimalikud VTE riskifaktorid, nt patsiendi immobilisatsioon ning rakendada profülaktilisi meetmeid.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

Olansapiini primaarsete kesknärvisüsteemi toimete tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui seda kasutatakse kombinatsioonis teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga. Kuna olansapiin avaldab *in vitro* dopaminoblokeerivat toimet, siis võib ta blokeerida otsese ja kaudsete dopamiini agonistide toimeid.

Krambid

Olansapiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis krambid või kes on tundlikud krambiläve alandavatele faktoritele. Olansapiiniga ravitud patsientidel on aeg-ajalt esinenud krampe. Neist juhtudest enamikel on täheldatud krampe anamneesis või krambivalmidust.

Tardiivne düskineesia

Üheaastase või lühema kestusega võrdlevates uuringutes selgus, et olansapiin oli statistiliselt tunduvalt vähem seotud ravi vajavate düskineesia juhtude tekkega. Sellegipoolest suureneb olansapiini pikaajalisel kasutamisel tardiivse düskineesia oht ning seetõttu tuleb tardiivse düskineesia sümptomite ilmnemisel kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Need sümptomid võivad pärast ravi lõppu ajutiselt süveneda või isegi alles siis tekkida.

Posturaalne hüpotensioon

Olansapiini kliinilistes uuringutes täheldati eakatel harva posturaalset hüpotensiooni. Nii nagu teiste antipsühhootikumidega, soovitatakse ka olansapiini kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel perioodiliselt vererõhku mõõta.

Kardiaalne äkksurm

Olansapiini turuletulekujärgsetes raportites on teatatud kardialse äkksurma juhust olansapiini saanud patsientidel. Retrospektiivses jälgimise kohortuuringus oli olansapiiniga ravitud patsientidel eeldatav kardialse äkksurma tekkerist ligikaudu kaks korda suurem võrreldes antipsühhootikumide mittesaavate patsientidega. Uuringus olansapiiniga oli kaasuv risk võrreldav ühendanalüüsi kaasatud atüüpiliste antipsühhootikumide riskiga.

Lapsed

Olansapiin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. 13...17 aastaste patsientide seas läbiviidud uuringutes täheldati mitmeid erinevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas kehakaalu tõus, muutused metaboolsetes parameetrites ning prolaktiini taseme tõus. Nende juhtudega seotud pikaajalisi tulemusi ei ole uuritud ning on siiani teadmata (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Laktoos

Olansapiin-ratiopharm tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni korral.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lapsed

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanutel.

Võimalikud olansapiini mõjutavad koostoimed

- Kuna olansapiin metaboliseeritakse CYP1A2 poolt, võivad seda isoensüümi indutseerivad või inhibeervad ained mõjutada olansapiini farmakokineetikat.
 - *CYP1A2 induksioon*: olansapiini metabolismi võivad indutseerida suitsetamine ja karbamasepiin, mis võib viia olansapiini kontsentratsiooni vähenemisele. Täheldatud on vaid kergelt kuni keskmist olansapiini kliirensi tõusu. Kliinilised tagajärjed on tõenäoliselt piiratud, kuid kliiniline jälgimine on soovituslik ning vajadusel võib kaaluda olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.2).
 - *CYP1A2 inhibitsioon*: spetsiifiline CYP1A2 inhibiitor fluvoksamiin on näidanud olulist olansapiini metabolismi inhibitsiooni. Keskmise olansapiini C_{max} tõus fluvoksamiini järel oli 54% mitteduitsetajatel naistel ning 77% duitsetajatel meestel. Keskmise olansapiini AUC tõus oli vastavalt 52% ja 108%. Patsientidel, kes kasutavad fluvoksamiini või mõnda muud CYP1A2 inhibiitorit (tsiprofloksatsiin), tuleb kaaluda madalamat olansapiini algannust. Kui alustatakse ravi CYP1A2 inhibiitoriga, tuleb kaaluda olansapiini annuse vähendamist.
- Biosaadavuse vähenemine: aktiivsüsi vähendab suukaudse olansapiini biosaadavust 50...60% võrra ning seda tuleks võtta vähemalt 2 tundi enne või pärast olansapiini.
- Ei ole leitud, et fluoksetiin (CYP2D6 inhibiitor), antatsiidi üksikannused (alumiinium, magneesium) või tsimetidiin mõjutaksid oluliselt olansapiini farmakokineetikat.

Olansapiini potentsiaal mõjutada teisi ravimpreparaate

- Olansapiin võib antagoniseerida otsese või kaudse dopamiini agonisti toimet.
- Olansapiin ei inhibeeri peamisi CYP450 isoensüüme (nt. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) *in vitro*. Seetõttu pole oodata erilisi koostoimeid, nii nagu kinnitavad *in vivo* uuringud, kus ei leitud järgmiste toimeainete metabolismi inhibitsiooni: tritsüklilised antidepressandid (esindavad peamiselt CYP2D6 teed), varfariin (CYP2C9), teofülliin (CYP1A2) või diasepaam (CYP3A4 ja 2C19).
- Olansapiinil ei ilmnenu koostoimeid, kui seda manustati samaaegselt liitiumi või biperideeniga.
- Valproaadi plasmataseme terapeutiline jälgimine ei näidanud, et nõutav oleks valproaadi annuse kohandamine pärast samaaegse olansapiinravi alustamist.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

Tähelepanelik tuleb olla patsientidega, kes tarvitavad alkoholi või saavad ravimeid, mis võivad põhjustada kesknärvisüsteemi depressiooni.

Olansapiini samaaegne manustamine parkinsonismivastaste ravimitega Parkinsoni tõbe põdevatel ja dementsusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

QTc-intervall

Olansapiini kasutamisel koos ravimitega, mis põhjustavad QTc-intervalli pikenemist, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatega ei ole adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid läbi viidud. Patsiente tuleb juhendada, et nad teavitaksid oma arsti, kui nad rasestuvad või kavatsevad rasestuda olansapiini kasutamise ajal. Sellest hoolimata, et on piiratud uuringud inimestel, peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh olansapiin) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või ärajätunähtude tekkeks, mis võivad sündimatajärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agiteerituse, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, respiratoorse distressi või toitumise probleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ühes tervete, imetavate naistega läbiviidud uuringus tuvastati, et olansapiin eritub rinnapiima. Keskmise aine püsikontsentratsioon imikul (mg/kg) oli 1,8 % ema olansapiini annusest (mg/kg). Patsientidele tuleb soovitada olansapiinravi ajal last mitte rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna olansapiin võib põhjustada unisust ja pearinglust, tuleb patsiente hoiatada autojuhtimise ja masinate käsitsemise osas.

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (tähelestatud $\geq 1\%$ patsientidest) registreeritud kõrvaltoimed olansapiini kasutamisel olid unisus, kehakaalu tõus, eosinofiilia, prolaktiini, kolesterooli, glükoosi ja triglütseriidide tasemete suurenemine (vt lõik 4.4), glükosuuria, söögiisu suurenemine, pearinglus, akatiisia, parkinsonism, leukopeenia, neutropeenia (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikolinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus (vt lõik 4.4), nahalööve, asteenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamüültransferaasi, kusihappe, kreatiniini fosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevas tabelis on loetletud spontaansete teadete põhjal ja kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvaltoimed ja laboratoorsed leiud. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on loetletud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $<1/1000$), väga harv ($<1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeenia ¹⁰		Trombotsütopeenia ¹¹
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ¹¹	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu tõus ¹	Kolesteroolitaseme tõus ^{2,3}	Suhkurtõve ägenemine või	Hüpotermia ¹²

		Glükoosisalduse tõus ⁴ Triglütseriidide sisalduse tõus ^{2,5} Glükosuuria Söögiisu suurenemine	tekkimine, millega on mõnikord kaasnenud ketoatsidoos või kooma, sh mõned letaalse lõppega juhud (vt lõik 4.4) ¹¹	
Närvüsteemi häired	Unisus	Pearinglus Akatiisia ⁶ Parkinsonism ⁶ Düskineesia ⁶	Krambid, enamikel juhtudel esinesid anamneesis krambid või krampide riskifaktorid ¹¹ Düstoonia (sh okulogüratsioon) ¹¹ Tardiivdüskineesia ¹¹ Amneesia ⁹ Düsartria	Maligne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ärajätusümptomid ^{7, 12}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Epistaksis ⁹	
Südame häired			Bradükardia QTc-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/ fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) ¹¹
Vaskulaarsed häired	Ortostaatiline hüpotensioon ¹⁰		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired		Kerged, mööduvad antikolinergilised toimed, sh kõhukinnisus ja suukuivus	Kõhuseina pingsus ⁹	Pankreatiit ¹¹
Maksa ja sapiteede häired		Maksa aminotransferaaside (ALT, AST) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4)		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) ¹¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Valgustundlikkusreaktsioon Alopeetsia	
Lihaskahjustused ja sidekoe kahjustused		Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹
Neerude ja kuseteede häired			Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Ereksioonihäired meestel Libiido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rindade suurenemine Galtaktorröa naistel	Priapism ¹²

			Günekomastia/ rinnanäärmete suurenemine meestel	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia Väsimus Ödeem Palavik ¹⁰		
Uuringud	Prolaktiini- sisalduse suurenemine plasmas ⁸	Suurenenud alkaalne fosfaatas ¹⁰ Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹¹ Gamma glutamüül- transferaasi tõus ¹⁰ Kõrge kusihappe tase ¹⁰	Suurenenud üldbilirubiini hulk	
				Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid				Ravimi äräjätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)

¹ Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriates. Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestus 47 päeva) oli kehakaalu tõus $\geq 7\%$ esialgsest kehakaalust väga sage (22,2 %), $\geq 15\%$ esialgsest kaalust oli sage (4,2 %) ja $\geq 25\%$ oli aeg-ajalt (0,8 %). Väga sageli esines patsientide kehakaalu tõusu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ ja $\geq 25\%$ nende esialgsest kaalust pikaajalise ekspositsiooni (vähemalt 48 nädalat) tulemusel (vastavalt 64,4 %, 31,7 % ja 12,3 %).

² Tühja kõhu lipiidide (üldkolesterool, LDL kolesterool ja triglütseriidid) väärtuste keskmised suurenemised olid suuremad neil patsientidel, kellel ei olnud esialgselt lipiidide regulatsioonihäiret tuvastatud.

³ Täheldati neil, kellel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ($< 5,17$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 6,2$ mmol/l). Esialgse piiripealse tühja kõhu üldkolesterooli taseme ($\geq 5,17... < 6,2$ mmol/l) muutumine kõrgeks ($\geq 6,2$ mmol/l) oli väga sage.

⁴ Täheldati esialgsete normaalsete tühja kõhu glükoositasemete ($< 5,56$ mmol/l) puhul, mis tõusid kõrgeks (≥ 7 mmol/l). Esialgse piiripealse tühja kõhu glükoositaseme ($\geq 5,56... < 7$ mmol/l) muutumine kõrgeks (≥ 7 mmol/l) oli väga sage.

⁵ Täheldati neil, kellel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ($< 1,69$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 2,26$ mmol/l). Esialgse piiripealse tühja kõhu triglütseriidide taseme ($\geq 1,69$ mmol/l... $< 2,26$ mmol/l) muutumine kõrgeks ($\geq 2,26$ mmol/l) oli väga sage.

⁶ Parkinsonismi ja düstoonia esinemissagedus olansapiiniga ravitud patsientidel oli numeroloogiliselt kõrgem, kuid ei erinenud kliinilistes uuringutes oluliselt sagedusest platseeborühmas. Olansapiini saanud patsientidel esines parkinsonismi, akatiisiat ja düstooniat väiksema sagedusega kui neil, kes said haloperidooli tiitritud annuseid. Kuna puudub üksikasjalik informatsioon eelnevalt esinenud individuaalsete akuutsete ja tardiivsete ekstrapüramidaalse päritoluga liikumishäirete kohta, siis käesolevalt ei saa järeldada, et olansapiin põhjustaks vähem tardiivdüskineesiat ja/või teisi tardiivseid ekstrapüramidaalsündroome.

⁷ Olansapiinravi järsul lõpetamisel on väga harva täheldatud selliseid ägedaid sümptomeid nagu higistamine, unetus, treemor, ärevus, iiveldus ja oksendamine.

⁸ Kuni 12-nädalases kliinilises uuringus ületas plasma prolaktiinisaldus normväärtuse ülemise piiri ligikaudu 30 % olansapiiniga ravitud patsientidest, kellel prolaktiini algväärtus oli normi piires.

Enamikul nendest patsientidest oli suurenemine üldiselt vähene ja jäi allapoole kahekordsest normväärtuse ülemisest piirist.

⁹ Kõrvaltoime on identifitseeritud kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

¹⁰ Hinnatuna mõõdetud väärtusega kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

¹¹ Kõrvaltoime on identifitseeritud turuletulekujärgsetest teatistest esinemissagedusega, mis määrati kindlaks olansapiini ühendandmebaasi kasutades.

¹² Kõrvaltoime on identifitseeritud turuletulekujärgsetest teatistest esinemissagedusega hinnanguliselt 95% usaldusvahemiku ülempiiril, kasutades olansapiini ühendandmebaasi.

Pikaajaline ekspositsioon (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kellel esines soovimatuid kliiniliselt olulisi muutusi kehakaalu tõusus, glükoositasemetes, üld-/LD-L/HDL-kolesterooli või triglütseriidide tasemetes, tõusis aja jooksul. Täiskasvanud patsientidel, kes läbisid 9...12-kuulise ravi, aeglustus keskmise vere glükoositaseme tõus pärast ligikaudu 6 kuu möödumist.

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakate dementsete patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes oli olansapiinravi seotud suurema suremuse ja ajuveresoonkonna häirete esinemissagedusega võrreldes platseeboga (vt lõik 4.4). Selles patsiendirühmas täheldati seoses olansapiiniga väga sagedaste kõrvaltoimetena ebakindlat kõnnakut ja kukkumisi. Sagedaste kõrvaltoimetena täheldati pneumooniat, hüpertermiat, letargiat, erüteemi, nägemishallutsinatsioone ja kusepidamatust.

Ravimite (dopamiini agonistide) poolt esile kutsutud psühhoosiga Parkinsoni tõbe põdevate patsientide kliinilises uuringus täheldati väga sageli Parkinsoni tõve sümptomaatika süvenemist ja hallutsinatsioone, sagedamini kui platseebo korral.

Ühes kliinilises uuringus, milles jälgiti bipolaarse maniaga patsiente, põhjustas valproaadi ja olansapiini kombineeritud ravi neutropeenia 4,1 %-list esinemissagedust. Seda soodustavaks faktoriks võis olla kõrge valproaadi sisaldus plasmas. Olansapiini manustamine koos liitiumi või valproaadiga põhjustas treemori, suukuivuse, söögiisu suurenemise ja kehakaalu tõusu suuremat esinemissagedust ($\geq 10\%$). Samuti registreeriti sageli kõnehäiret. Olansapiinravi kombineerimisel liitiumi või divalproeksiga täheldati akuutse ravi ajal (kuni 6 nädalat) 17,4 %-l patsientidest vähemalt 7 %-list kehakaalu tõusu, võrreldes ravi algusega. Seoses pikaajalise (kuni 12 kuud) profülaktilise olansapiinraviga bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel retsidiivide vältimiseks täheldati 39,9 %-l patsientidest vähemalt 7 %-list kehakaalu tõusu, võrreldes esialgsuga.

Lapsed

Olansapiin ei ole näidustatud laste ja alla 18-aastaste noorukite raviks. Kuigi ei ole läbi viidud noorukite ja täiskasvanute võrdlevaid kliinilisi uuringuid, võrreldi noorukite seas läbiviidud uuringute tulemusi täiskasvanute seas läbiviidud uuringute tulemustega.

Järgnev tabel loetleb kõrvaltoimed, mida on noorukitel (vanuses 13...17 aastat) seas täheldatud suurema sagedusega kui täiskasvanute seas, või kõrvaltoimed, mis on registreeritud ainult noorukitega läbi viidud lühiajalistest uuringutest. Kliiniliselt oluline kehakaalu tõus ($\geq 7\%$) esineb sagedamini noorukite populatsioonis võrreldes vastavate ravi kestustega täiskasvanute seas. Kehakaalu tõusu ulatus ning kliiniliselt olulise kehakaalu tõusuga noorukieas patsientide osakaal oli suurem pikaajalise ravi korral (vähemalt 24 nädalat) kui lühiajalise ravi puhul.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on loetletud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$),

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: Kehakaalu tõus¹³, triglütseriidide sisalduse tõus¹⁴, suurenenud söögiisu.

Sage: Kolesteroolitaseme tõus¹⁵

Närvisüsteemi häired

<i>Väga sage:</i> Sedatsioon (sh: liigunisuus, letargia, unisus).
Seedetrakti häired <i>Sage:</i> Suukuivus
Maksa ja sapideede häired <i>Väga sage:</i> Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus (ALT/AST; vt lõik 4.4).
Uuringud <i>Väga sage:</i> Vähenenud üldbilirubiini tase, suurenenud GGT, prolaktiini sisalduse tõus plasmas ¹⁶ .

¹³ Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestus 22 päeva), oli kehakaalu tõus $\geq 7\%$ esialgselt kehakaalust (kg) väga sage (40,6%), $\geq 15\%$ esialgselt kehakaalust oli sage (7,1%) ja $\geq 25\%$ oli aeg-ajalt (2,5%). Pikaajalise ekspositsiooni juures (vähemalt 24 nädalat) võtsid 89,4% kehakaalus juurde $\geq 7\%$, 55,3% võtsid kehakaalus juurde $\geq 15\%$ ja 29,1% võtsid kehakaalus juurde $\geq 25\%$ oma esialgselt kehakaalust.

¹⁴ Täheldati nendel, kellel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ($<1,016$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 1,467$ mmol/l) ja esialgse piiripealse tühja kõhu triglütseriidide taseme ($\geq 1,016$ mmol/l... $<1,467$ mmol/l) muutumist kõrgeks ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Muutuseid esialgselt normaalse üldkolesterooli tasemetes tühja kõhu seisundis ($< 4,39$ mmol/l), mis tõusid kõrgele ($\geq 5,17$ mmol/l) täheldati sageli. Esialgse piiripealse tühja kõhu üldkolesterooli taseme ($\geq 4,39...< 5,17$ mmol/l) muutumine kõrgeks ($\geq 5,17$ mmol/l) oli väga sage.

¹⁶ Prolaktiini sisalduse suurenemist plasmas registreeriti 47,4%-l noorukieas patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tunnused ja sümptomid

Üleannustamise väga sagedaste sümptomite (esinemissagedus $>10\%$) hulka kuuluvad tahhükardia, agiteeritus/agressiivsus, düsartria, erinevad ekstrapüramidaalsümptomid ja alanenud teadvuse tase, ulatudes sedatsioonist koomani.

Teised meditsiiniliselt olulised üleannustamise tagajärjed on deliirium, krambid, kooma, võimalik maliigne neuroleptiline sündroom, respiratoorne pärsitus, aspiratsioon, hüper- või hüpotensioon, südamearütmiaid ($<2\%$ üleannustamise juhtudest) ning südame- ja hingamistegevuse seiskus. Ägeda üleannustamise puhul (alates 450 mg) on teatatud surmajuhtudest, kuid teatatud on ka ellujäämisest pärast ligikaudu 2 g suukaudse olansapiini ägeda üleannuse korral.

Ravi

Spetsiifiline antidoot olansapiinile puudub. Oksendamise esilekutsumist ei soovitata. Näidustatud võivad olla üleannustamise raviks standardprotseduurid (nt maoloputus, aktiivsõe manustamine). On näidatud, et samaaegne aktiivsõe manustamine vähendab olansapiini suukaudset biosaadavust 50...60% võrra.

Alustada tuleb sümptomaatilise ravi ja elutähtsate funktsioonide jälgimisega vastavalt kliinilisele avaldumisele, sh hüpotensiooni ja vereringe kollapsi ravi ning hingamisfunktsiooni toetamine. Kasutada ei tohi epinefriini, dopamiini või muid beeta-agonistliku toimega sümpatomimeetilisi aineid, kuna beeta-stimulatsioon võib hüpotensiooni süvendada. Vajalik on südame ja vereringe jälgimine, et avastada võimalikke arütmiaid. Pidev arstlik järelevalve ja jälgimine peab jätkuma kuni patsiendi paranemiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antipsühhootilised ained; diasepiinid, oksasepiinid ja tiasepiinid,
ATC-kood: N05AH03

Farmakodünaamilised toimed

Olansapiin on antipsühhootiline, maniavastane ja meeleolu stabiliseeriv aine, millel on lai farmakoloogiline profiil paljude retseptorsüsteemide ulatuses.

Prekliinilistes uuringutes näitas olansapiin retseptorafiinsuse ulatust (K_i ; < 100 nM) serotoniinile $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamiinile D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; kolinergilistele muskariinretseptoritele (M_1 - M_5); alfa-1-adrenergilistele ja histamiini H_1 -retseptoritele. Loomade käitumisuuringud olansapiiniga näitasid $5HT$, dopamiini ja kolinergilist antagonismi, kooskõlas retseptor-siduvuse profiiliga. Olansapiin näitas suuremat *in vitro* afiinsust serotoniini $5HT_2$ -le kui dopamiin D_2 -retseptoritele ning *in vivo* mudelites esines suurem $5HT_2$ aktiivsus kui D_2 -aktiivsus. Elektrofüsioloogilised uuringud näitasid, et olansapiin vähendas selektiivselt mesolimbiliste (A10) dopamiinergiliste neuronite vallandumist, samal ajal omades vähest toimet motoorsetes funktsioonides osalevatele striaalsetele (A9) juhteteedele. Olansapiin vähendas tingitud vältimise vastust (test, mis viitab antipsühhootilisele aktiivsusele) annustes, mis jäävad väiksemaks katalepsiaks (motoorsetele kõrvaltoimetele viitav toime) tekitavatest annustest. Erinevalt mitmetest teistest antipsühhootilistest ainetest suurendab olansapiin „anksiolüütilise“ testi vastust.

Suukaudse üksikannuse (10 mg) positronemissioontomograafilises (PET) uuringus tervetel vabatahtlikel tekitas olansapiin kõrgema $5HT_{2A}$ hõivatus kui dopamiini D_2 -retseptori oma. Lisaks näitasid skisofreeniahaigete patsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest uuringust (SPECT), et olansapiinile tundlikel patsientidel oli madalam striaalne D_2 -retseptori hõivatus kui mõnedel teistel antipsühhootilistele ja risperidoonile tundlikel patsientidel, klosapiinile tundlike patsientidega olid tulemused võrreldavad.

Kliinilised toimed

Kahest platseebokontrollitud uuringust kahes ja kolmest võrdlevalt kontrollitud uuringust kahel, mis hõlmas enam kui 2900 nii positiivsete kui negatiivsete sümptomitega skisofreeniapatsienti, seostati olansapiini statistiliselt oluliselt suurema paranemisega nii negatiivsete kui positiivsete sümptomite osas.

Mitmerahvuselises skisofreenia, skisoafektiivsete ja teiste seotud häirete topeltpimedas võrdlevas uuringus, mis hõlmas 1481 patsienti haigusega erineval määral seotud depressiivsete sümptomitega (algne keskmine skoor Montgomery-Asbergi depressiooniskaalal 16,6), näitas teisene prospektiivne meeleoluskoori muutuse analüüs statistiliselt olulist paranemist ($p = 0,001$) olansapiiniga (-6,0) võrreldes haloperidooliga (-3,1).

Mania või segatüüpi bipolaarse episoodiga patsientidel näitas olansapiin 3 nädala jooksul mania sümptomite vähendamises kõrgemat efektiivsust kui platseebo ja divalproex. Samuti näitas olansapiin patsientide hulga mõistes haloperidooliga võrreldavaid efektiivsuse tulemusi mania ja depressiooni sümptomaatilises remissioonis 6. ja 12. nädalal. Minimaalselt 2 nädala jooksul liitumi või valproaadiga ravitud patsientide uuringus andis 10 mg olansapiini lisamine (samaaegsele liitiumi- või valproaatravile) tulemuseks parema maniasümptomite vähenemise kui liitiumi või valproaadi monoteeraapia pärast 6 nädalat.

12-kuulises haigushoo kordumise preventsiiooni uuringus mania episoodiga patsientidel, kes saavutasid remissiooni olansapiiniga ning randomiseeriti seejärel olansapiinile või platseebole, näitas olansapiin statistiliselt olulist ülemuslikkust platseebo suhtes bipolaarse hoo kordumise osas. Samuti näitas olansapiin statistiliselt olulist eelist platseebo ees nii mania kui depressiivse hoo kordumise vältimises.

Teises 12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus mania episoodiga patsientidel, kes saavutasid remissiooni olansapiini ja liitiumi kombinatsioonraviga ning keda randomiseeriti seejärel kas

olansapiinile või liitumile, ei olnud olansapiin statistiliselt vähemefektiivne liitumiga võrreldes bipolaarse hoo kordumise vältimise esmases tulemusnäitajas (olansapiin 30,0%, liitium 38,3%; $p = 0,055$).

18-kuulises uuringus mania või segatüüpi episoodiga patsientidel, kes stabiliseeriti olansapiini pluss meeoleolu stabiliseerijaga (liitium või valproaat), ei olnud pikaajaline samaaegne olansapiinravi koos liitiumi või valproaadiga bipolaarse hoo kordumise, mida määratleti vastavalt diagnostilistele kriteeriumitele, edasilükkamisel statistiliselt oluliselt efektiivsem võrreldes ainult liitiumi või valproaadiga.

Lapsed

Kogemus noorukitega (vanuses 13...17 aastat) on piiratud skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse mania I häire (3 nädalat) lühiajaliste efektiivsuse uuringute tulemuste põhjal, mis kaasas vähem kui 200 noorukit. Olansapiini kasutati muutuva annusena, alustades 2,5 mg-st ja ulatudes kuni 20 mg-ni päevas. Olansapiinravi ajal tõusis noorukite kehakaal oluliselt rohkem, võrreldes täiskasvanutega. Muudatuste ulatus tühja kõhu puhuse üldkolesterooli, LDL kolesterooli, triglütseriidide ja prolaktiini tasemetes (vt lõigud 4.4 ja 4.8) olid noorukitel suuremad, võrreldes täiskasvanutega. Puuduvad andmed tõhususe säilitamise osas ning andmed pikaajalise ohutuse kohta on piiratud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Olansapiin imendub suukaudsel manustamisel hästi, saavutades maksimaalse plasmakontsentratsiooni 5...8 tunni jooksul. Imendumist ei mõjuta toit. Absoluutset suukaudset biosaadavust võrreldes veenisisesega manustamisega pole määratud.

Jaotumine

Olansapiini plasmavalkude seonduvus oli ligikaudu 93 % kontsentratsioonide vahemikus ~ 7...1000 ng/ml. Olansapiin seondub peamiselt albumiini ja happelise alfa1-glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Olansapiin metaboliseerub maksas konjugatsiooni ja oksüdatsiooni teel. Peamine ringlev metaboliit on 10-N-glükuroniid, mis ei läbi hemato-entsefaalbarjääri. Tsütokroomid P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 aitavad kaasa N-desmetüül ja 2-hüdrosümetüülmetaboliitide moodustumisele, mis näitasid oluliselt väiksemat *in vivo* farmakoloogilist aktiivsust kui olansapiin loomkatsetes. Valdav farmakoloogiline aktiivsus tuleneb esmasest olansapiinist.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist varieerub olansapiini keskmine lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel uuritavatel vastavalt vanusele ja soole.

Tervetel eakatel (65-aastased ja vanemad) võrreldes mitte-eakatega oli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (51,8 *versus* 33,8) ja kliirens aeglustunud (17,5 *versus* 18,2 l/h). Eakatel täheldatud farmakokineetiline varieeruvus jäi mitte-eakate vahemiku piiresse. 44 skisofreeniahaigel üle 65-aastaselt patsiendil ei seostatud 5 kuni 20 mg päevast annust ühegi silmatorkava kõrvaltoimete profiiliga.

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg naistel oli meestega võrrelduna mõnevõrra pikenenud (36,7 *versus* 32,3 tundi) ning kliirens oli madalam (18,9 *versus* 27,3 l/h). Siiski näitas olansapiin (5...20 mg) võrreldavat ohutuse profiili nii nais- (n = 467) kui meespatsientidel (n = 869).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg (37,7 *versus* 32,4 tundi) ega kliirens (21,2 *versus* 25,0 l/h) ei erinenud oluliselt tervete uuritavate näitajatest. Massi tasakaalu uuring näitas, et ligikaudu 57% radioaktiivselt märgistatud olansapiinist ilmub uriini, peamiselt metaboliitide kujul.

Suitsetajad

Kerge maksafunktsiooni häirega suitsetajatest uuritavatel oli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (39,3 h) ning kliirens (18,0 l/h) oli langenud analoogselt tervete mittesuitsetavate uuritavatega (vastavalt 48,8 tundi ja 14,1 l/h).

Mittesuitsetajatel (mehed ja naised) oli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg võrreldes suitsetajatega pikenenud (38,6 *versus* 30,4 tundi) ning kliirens langenud (18,6 *versus* 27,7 l/h).

Olansapiini plasmakliirens oli madalam eakatel võrreldes noortega, naistel madalam võrreldes meestega ning mittesuitsetajatel madalam võrreldes suitsetajatega. Vanuse, soo või suitsetamise mõju olansapiini kliirensile ja poolväärtusajale on siiski väike võrreldes üldise indiviididevahelise varieeruvusega.

Uuringust, milles hinnati olansapiini farmakokineetikat eurooplastel, jaapanlastel ja hiinlastel, ei ilmnenud mingit farmakokineetiliste parameetrite erinevust nimetatud populatsioonide vahel.

Lapsed

Noorukid (vanuses 13...17 aastat): Olansapiini farmakokineetika noorukite ja täiskasvanute vahel on sarnane. Noorukitel oli kliinilistes uuringutes olansapiini keskmine ekspositsioon ligikaudu 27 % kõrgem. Demograafilised erinevused noorukite ja täiskasvanute vahel on madalam keskmine kehakaal ning noorukite seas esineb vähem suitsetajaid. Need faktorid põhjustavad tõenäoselt noorukitel täheldatud kõrgemat toimeaine ekspositsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge (üksikannuse) toksilisus

Suukaudse toksilisuse tunnused närilistel on iseloomulikud tugevatele neuroleptilistele ainetele: hüpoaktiivsus, kooma, treemor, kloonilised krampid, süljevoolus ja pärsitud kehakaalu tõus. Keskmised surmavad annused olid ligikaudu 210 mg/kg (hiired) ning 175 mg/kg (rotid). Koerad talusid ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 100 mg/kg ilma surmaga lõppenud juhtumite esinemiseta. Kliinilisteks tunnusteks olid sedatsioon, ataksia, treemor, südame löögisageduse tõus, raskendatud hingamine, mioss ja anoreksia. Ahvidel oli kuni 100 mg/kg suukaudse ühekordse annuse tulemuseks üleväsimus ja suuremate annuste juures poolteadvusetu seisund.

Korduvannuste toksilisus

3-kuulise kestusega hiirte ning kuni 1-aastase kestusega rottide ja koerte uuringutes olid peamised nähud kesknärvisüsteemi pärsitus, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised häired. Tekkis tolerantsus kesknärvisüsteemi pärsitusele. Suurte annuste juures vähenesid kasvuparameetrid. Kõrgenenud prolaktiinitaseme pöörduvad toimed rottidel olid munasarjade ja emaka vähenenud mass ning tupeepiteeli ja rinnanäärme morfoloogilised muutused.

Hematoloogiline toksilisus

Mõjusid hematoloogilistele parameetritele leiti kõikide liikide puhul, kaasa arvatud annusest sõltuva ringlevate leukotsüütide arvu vähenemine hiirtel ning mittespetsiifiline ringlevate leukotsüütide arvu vähenemine rottidel. Siiski ei leitud tõendeid luuüdi tsütotoksilisuse kohta. Pöörduv neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia tekkis vähestel koertel, keda raviti annuses 8 kuni 10 mg/kg päevas (totaalne olansapiini hulk [AUC] on 12 kuni 15 korda suurem kui inimesel 12 mg annuse järel). Tsütopeeniaga koertel ei esinenud kõrvaltoimeid luuüdi eel- ja proliferatiivsetele rakkudele.

Reproduktioonitoksilisus

Olansapiin ei avaldunud teratogeenset toimet. Sedatsioon mõjutas isaste rottide paaritumiskäitumist. Innaaega mõjutasid 1,1 mg/kg annused (3 korda kõrgem inimese maksimaalsest annusest) ning rottide reproduktiooniparameetreid mõjutas 3 mg/kg (9 korda kõrgem inimese maksimaalsest annusest). Olansapiini saanud rottide järglastel täheldati loote arengupeatust ja järglaste aktiivsuse lühiajalist vähenemist.

Mutageensus

Olansapiin ei avaldanud mutageenset ega klastogeenset toimet terves reas standardtestides, mille hulka kuulusid bakteriaalse mutatsiooni testid ning imetajate *in vitro* ja *in vivo* testid.

Kartsinogeensus

Tuginedes hiirte ja rottide uuringutulemustele tehti järeldus, et olansapiin ei ole kartsinogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tsellaktoos (sisaldab laktoosmonohüdraati ja tselluloospulbrit)

Preželatiniseeritud maisitärklis

Maisitärklis

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumist ja kiletatud OPA/AL/PVC fooliumist blisterpakendid.

Pakendis on 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 56, 60, 70 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

558907

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.09.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2014