

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapin Actavis, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olanzapin Actavis, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olanzapin Actavis, 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olanzapin Actavis, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg, 10 mg, 15 mg või 20 mg olansapiini.
INN. *Olanzapinum*

Tedaolevat toimet omavad abiained:

5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 116,6 mg veevaba laktoosi.
10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 233,2 mg veevaba laktoosi.
15 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 228,2 mg veevaba laktoosi.
20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 304,3 mg veevaba laktoosi.

Sisaldab sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

5 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Ümmargune, kaksikkumer valge õhukese polümeerikattega tablett diameetriga 8 mm, ühel poolel märgistus "O1"

10 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Ümmargune, kaksikkumer valge õhukese polümeerikattega tablett diameetriga 10 mm, ühel poolel märgistus "O3"

15 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Ovaalne, kaksikkumer, helesinine õhukese polümeerikattega tablett mõõtudega 7,35 x 13,35 mm, ühel poolel märgistus "O".

20 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Ovaalne, kaksikkumer, heleroosa õhukese polümeerikattega tablett mõõtudega 7.5 x 14.5 mm, ühel poolel märgistus "O".

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

Annustamine

Täiskasvanud

Skisofreenia: Olansapiini soovituslik algannus on 10 mg ööpäevas.

Mania episood: Algannus on 15 mg ööpäevas monoterapiiana või 10 mg ööpäevas kombineeritud ravi korral (vt lõik 5.1).

Retsidiivide profülaktika bipolaarse meeleoluhäire korral: Soovitatav algannus on 10 mg ööpäevas. Patsientidel, kes on saanud olansapiini mania episoodi raviks, tuleb retsidiivi profülaktikat jätkata sama annusega. Uue mania, segatüüpi või depressiooni episoodi tekkimisel tuleb olansapiinravi jätkata (vajadusel annust kohandades), ravides lähtuvalt kliinilisest vajadusest täiendavalt meeleolu sümptomeid.

Nii skisofreenia, mania episoodi kui ka bipolaarse meeleoluhäire profülaktilise ravi jooksul võib lähtudes konkreetse patsiendi kliinilisest seisundist annust kohandada vahemikus 5...20 mg ööpäevas. Annuse suurendamist üle soovitatava algannuse soovitatakse alles pärast kliinilise seisundi uuesti hindamist ning see peaks toimuma vähemalt 24-tunniste intervallidega.

Olansapiini võib manustada söögiaegadest sõltumata, kuna toit ei mõjuta toimeaine imendumist. Olansapiinravi katkestades tuleks kaaluda vajadust vähendada annust järk-järgult

Lapsed

Ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu ei soovitata olansapiini lastel ja alla 18-aastastel noorukitel kasutada. Võrreldes uuringutega täiskasvanuil, on noorukite lühiajaliste uuringute puhul teatatud suuremast kehakaalu tõusust ning lipiidide ja prolaktiini sisalduse muutustest (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ning 5.2).

Eakad patsiendid

65-aastastele ja vanematele patsientidele ei ole väiksem algannus (5 mg ööpäevas) rutiinselt näidustatud, kuid seda tuleks kaaluda, kui kliinilised tegurid seda õigustavad (vt ka lõik 4.4).

Neeru- ja/või maksakahjustusega patsiendid

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

Sugu

Algannust ja annuste vahemikku ei ole naistel võrreldes meestega tavaliselt vaja muuta.

Suitsetajad

Algannust ja annuste vahemikku ei ole mittedsuitsetajatel võrreldes suitsetajatega tavaliselt vaja muuta.

Kui patsiendil esineb rohkem kui üks aeglasemat metabolismi põhjustav tegur (naissugu, kõrge iga, mittedsuitsetamine), tuleks kaaluda algannuse alandamist. Juhul kui sellistel patsientidel on vaja annust suurendada, tuleb seda teha ettevaatlikumalt (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Patsiendid, kellel on teadaolev oht suletudnurga glaukoomi tekkeks.

Olanzapin Actavise õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad sojaletsitiini. Patsiendid, kellele esineb ülitundlikkus maapähkli või soja suhtes ei tohi seda ravimit võtta.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi ajal antipsühhootikumidega võib patsiendi kliinilise seisundi paranemine võtta aega mitmest päevast mõne nädalani. Patsiente tuleb selle perioodi vältel hoolikalt jälgida.

Dementsusega seotud psühhoos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei ole heaks kiidetud dementsusega seotud psühhoosi ja/või käitumishäirete raviks ja seda ei soovitata kasutada selles patsientide rühmas seoses suremuse ja aju-veresoonkonna haiguste riski tõusuga. Dementsusega seotud psühhoosi ja/või käitumishäiretega eakaid patsiente (keskmine vanus 78 aastat) hõlmanud platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes (kestusega 6...12 nädalat) registreeriti olansapiiniga ravitud patsientidel kahekordset suremuse tõusu võrreldes platseeboga (vastavalt 3,5% versus 1,5 %). Suurem surmajuhtude arv ei olnud seotud olansapiini annusega (keskmine ööpäevane annus 4,4 mg) ega ravi kestusega. Riskifaktorid, mis võivad soodustada selle populatsiooni suuremat suremust olansapiinravi ajal, on vanus >65 aasta, düsfaagia, sedatsioon, alatoitumine ja dehüdratsioon, kopsuhaigused (nt pneumoonia koos aspiratsiooniga või ilma) või samaaegne bensodiasepiinravi. Sõltumata nendest riskifaktoritest oli siiski võrreldes platseebo rühmaga surmajuhte sagedamini olansapiinravi saanud patsientidel.

Samades kliinilistes uuringutes täheldati aju-veresoonkonna kõrvaltoimeid (AVKT, nt ajuinfarkt, transitoorne ajuisheemia), sh surmajuhtumeid. Olansapiiniga ravitud patsientidel esines kolm korda rohkem AVKT-id kui platseeboga ravitud patsientidel (vastavalt 1,3% ja 0,4%). Kõigil olansapiini või platseeboga ravitud patsientidel, kel tekkisid AVKT, täheldati eelnevate riskifaktorite olemasolu. Vanust üle 75 eluaasta ja vaskulaarset/segatüüpi dementsust identifitseeriti kui olansapiinraviga seotud aju-veresoonkonna kõrvaltoimete riskitegureid. Olansapiini efektiivsust nendes uuringutes ei tõestatud.

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, 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 agonist) 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)

Maliigne neuroleptiline sündroom on potentsiaalselt eluohtlik seisund, mida seostatakse antipsühhootiliste ravimitega. Harva on teatatud maliigsest neuroleptilisest sündroomist (MNS) ka seoses olansapiiniga. MNS-i kliinilisteks ilminguteks on kõrge palavik, lihasjäikus, vaimse seisundi muutus ja autonoomse 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 nähud või 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 diabeedi või selle ägenemise tekkest, 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. Soovitav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamisujuhiste, nt vere glükoositaseme kontrollimine enne ravi algust, 12 nädalat pärast olansapiiniga ravi alustamist ning edaspidiselt üks kord aastas. Mistahes antipsühhootikumide, sealhulgas Olanzapin Actavis'ega ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia tunnuste ja sümptomite suhtes (nagu polüdüpsia,

polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning diabeedi või diabeedi riskifaktoritega patsiente tuleb regulaarselt jälgida kontrolli halvenemise suhtes vereglükoosi väärtuste üle. Regulaarselt tuleb kontrollida kehakaalu, nt enne ravi algust, 4, 8 ja 12 nädalat pärast olansapiiniga ravi alustamise ning edaspidiselt üks kord kvartalis.

Lipiidide muutused

Platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati olansapiiniga ravitud patsientidel soovimatuid lipiidide muutusi (vt lõik 4.8). Lipiidide muutusi tuleb käsitleda kliiniliselt asjakohastena, eriti düslipideemilistel ja lipiidide häirete riskifaktoritega patsientidel. Antipsühhootikumide, sealhulgas Olanzapin Actavis[®] ega ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida lipiidide sisaldust vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele, nt enne ravi algust, 12 nädalat pärast olansapiinravi alustamist ning edaspidiselt iga 5 aasta tagant.

Antikolinergiline toime

Kuigi 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 tähelepanelik ning järelkontrollida patsiente, kellel on ALAT ja/või ASAT aktiivsus tõusnud, kellel esinevad maksakahjustuse sümptomid, kellel esinevad eelnevalt piiratud maksafunktsiooni reserviga seotud seisundid ning patsientidega, keda ravitakse potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega. Hepatiidi (ka hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) diagnoosimisel tuleb olansapiinravi lõpetada.

Neutropeenia

Olanzapiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel esineb ükskõik mis põhjusel leukopeenia ja/või neutropeenia, kes kasutavad teadaolevalt neutropeeniat põhjustavaid ravimeid, kellel on anamneesis ravimindutseritud luuüdi depressioon/toksilisus või kaasuvast haigusest, kiiritusravist või kemoterapiast põhjustatud luuüdi depressioon ning patsientide puhul, kellel esineb hüper eosinofiilia või müeloproliferatiivne haigus. Olanzapiini ja valproaatide samaaegsel kasutamisel on sageli registreeritud neutropeeniat (vt lõik 4.8).

Ravi katkestamine

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

QTc-intervall

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

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$) on teatatud olansapiinravi ajal kokkulangemist venoossete trombembooliatega. Põhjuslikku seost ei ole olansapiinravi ja venoossete trombembooliate vahel täheldatud. Kuna skisofreeniaga patsientidel esineb sageli venoossete 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 eriti ettevaatlik, kui seda kasutatakse kombinatsioonis teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga. Kuna olansapiin avaldab *in vitro* dopaminoblokeerivat toimet, siis võib ta blokeerida otseste ja kaudsete dopamiini agonistide toime.

Krambid

Olansapiini tuleb kasutada erilise ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis krambid või kes on tundlikud faktoritele, mis võivad krambiläve alandada. Olansapiiniga ravitud patsientidel on aeg-ajalt esinenud krampe. Neist enamikel juhtudel täheldati anamneesis krampe 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 tardiivse düskineesia oht pikaajalise ravi puhul ning seetõttu tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist, kui olansapiinraviga patsiendil tekivad tardiivse düskineesia nähud või sümptomid. Need sümptomid võivad pärast ravi lõppu ajutiselt süveneda või isegi alles siis tekkida.

Posturaalne hüpotensioon

Olansapiini kliinilistes uuringutes täheldati eakatel harva posturaalset hüpotensiooni. Sarnaselt teistele antipsühhootikumidele, soovitatakse ka olansapiini kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel perioodiliselt vererõhku mõõta.

Kardiaalne äkksurm

Olansapiini turuletulekujärgsetes raportides on teatatud kardialse äkksurma juhtude olansapiini saanud patsientidel. Retrospektiivses jälgimise kohortuuringus oli olansapiiniga ravitud patsientidel eeldatav kardialse äkksurma tekkerisk 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 tõusu, muutusi metaboolsetes parameetrites ning prolaktiinitaseme tõusu. Nende juhtudega seotud pikaajalisi tulemusi ei ole uuritud ning on siiani teadmata (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Laktoos

Olansapiin Actavis õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lapsed

Koostoimeuuringud on läbi viidud üksnes täiskasvanutega.

Olansapiini mõjutavad võimalikud koostoimed

Kuna olansapiin metaboliseeritakse CYP1A2 poolt, siis ravimid, mis indutseerivad või inhibeervad spetsiifiliselt seda isoensüümi, võivad muuta olansapiini farmakokineetikat.

CYP1A2 induksioon

Suitsetamine ja karbamasepiin võivad indutseerida olansapiini metabolismi, mille tagajärjel võib olansapiini kontsentratsioon väheneda. On täheldatud ainult vähest või mõõdukat olansapiini kliirensi tõusu. Selle koostoime kliinilised tagajärjed on tõenäoliselt piiratud, kuid soovitatakse patsiendi kliinilist jälgimist ning vajadusel olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.2).

CYP1A2 pärssimine

On tõestatud, et spetsiifiline CYP1A2 inhibiitor fluvoksamiin pärsib olulisel määral olansapiini metabolismi. Olansapiini C_{max} suurenes pärast fluvoksamiini manustamist naissoost mittesuitsetajatel keskmiselt 54% ja meessoost suitsetajatel 77% võrra. Olansapiini AUC suurenes keskmiselt vastavalt 52% ja 108% võrra. Patsientidel, kes kasutavad fluvoksamiini või teisi CYP1A2 inhibiitoreid nagu tsiprofloksatsiin, tuleb kaaluda olansapiini väiksema algannuse kasutamist. Ravi alustamisel CYP1A2 inhibiitoriga tuleb kaaluda olansapiini annuse vähendamist.

Biosaadavuse vähenemine

Aktiveeritud süsi vähendab suukaudse olansapiini biosaadavust 50...60 % võrra ning seda tuleks manustada vähemalt 2 tundi enne või pärast olansapiini.

Fluoksetiini (CYP2D6 inhibiitor), antatsiidide (alumiiniumi, magneesiumi) või tsimetidiini üksikannuste puhul ei ole näidatud olulist mõju olansapiini farmakokineetikasse.

Olansapiini potentsiaal mõjutada teiste ravimite toimeid

Olansapiin võib antagoniseerida otseste ja kaudsete dopamiini agonistide toimet.

Olansapiin ei pärsi *in vitro* peamisi CYP450 isoensüüme (nt 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Seega ei ole erilisi koostoimeid oodata, mida tõestasid ka *in vivo* uuringud, kus ei avastatud järgmiste toimeainete metabolismi pärssimist: tritsüklilised antidepressandid (esindavad peamiselt CYP2D6 rada), varfariin (CYP2C9), teofülliin (CYP1A2) või diasepaam (CYP3A4 ja 2C19).

Olansapiini koosmanustamisel liitiumi või biperideeniga ei ilmnenud mingeid koostoimeid.

Valproaadi plasmataseme terapeutiline jälgimine ei näidanud, et pärast olansapiinravi alustamist samal ajal vajaks valproaadi annus korrigeerimist.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

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

QTc-intervall

Olansapiini kasutamisel koos ravimitega, mis põhjustavad teadaolevalt 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 peaks juhendama, et nad teavitaksid oma arsti, kui nad rasestuvad või kavatsevad rasestuda olansapiini kasutamise ajal. Piiratud uuringute tõttu 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 tekkeks, sh ekstrapüramidaalsed ja/või ärajätunähud, mille raskusaste ja kestus võivad pärast sünnitust varieeruda. Teatatud on agiteeritusest, hüpertooniast, hüpotooniast, treemorist, unisusest, respiratoorsest distressist või toitmisraskustest. Seega tuleb vastsündinuid hoolega jälgida.

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna olansapiin võib põhjustada unisust ja peeringlust, tuleb patsiente hoiatada masinate käsitsemise, sh mootorsõidukite juhtimise 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, peeringlus, 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 tõus, gamma glutamüültranseraasi, kusihape, kreatiniinfosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Järgnev tabel loetleb 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 ($\geq \square 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq \square 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq \square 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< \square 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired			
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeenia ¹⁰		Trombotütopeenia ¹¹
Immuunsüsteemi häired			
		Ülitundlikkus ¹¹	
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Kehakaalu tõus ¹	Kolesteroolitaseme tõus ^{2,3} Glükosisisalduse tõus ⁴ Triglütseriidide sisalduse tõus ^{2,5} Glükosuuria Söögiisu suurenemine	Suhkurtõve ägenemine või tekkimine, millega on mõnikord kaasnenud ketoatsidoos või kooma, sh mõned letaalse lõppega juhud (vt lõik 4.4) ¹¹	Hüpotermia ¹²
Närvisüsteemi häired			
Unisus	Peeringlus Akatiisia Parkinsonism ⁶ Düskineesia	Krambid, enamikel juhtudel esinesid anamneesis krambid või krampide riskifaktorid ¹¹ Düstoonia (sh okulogüratsioon) ¹¹ Tardiivdüskineesia ¹¹ Amneesia ⁹ Düsartria	Maliigne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4) Ravi katkestamise sümptomid 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 (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4)		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) ¹¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹
Neerude ja kuseteede häired			
		Uriini inkontinents Kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
	Erektiilne düsfunktsioon meestel Libiido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rindade suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/rindade suurenemine meestel	Priapism ¹²
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
	Asteenia Väsimus Ödeem Püreeksia ¹⁰		
Uuringud			
Prolaktiinisalduse suurenemine plasmas	Suurenenud alkaliinfosfataasi tase ¹⁰ Kreatiniinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹¹ Suurenenud gamma glutamüültransferaasi hulk ¹⁰ Kõrge kusihappetase ¹⁰	Suurenenud üldbilirubiini hulk	
			Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			
			Ravimi ärajätusündroom

¹Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamaassi indeksi (KMI) kategooriates. Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestvus 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%).

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

³Täheldati neil, kel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ($< 5,17$ mmol/l), mis tõusis kõrgeks ($\geq 6,2$ 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.

⁴Täheldati 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.

⁵Täheldati neil, kel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ($< 1,69$ mmol/l), mis tõusis kõrgeks ($\geq 2,26$ 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.

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

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

⁸Kuni 12-nädalases kliinilises uuringus ületas plasma prolaktiinisaldus normväärtuse ülemise piiri ligikaudu 30 % olansapiiniga ravitud patsientidest, kellel prolaktiini algväärtus oli normipiires. Enamikul nendest patsientidest oli suurenemine üldiselt vähene ja jäi allapoole kahekordsest normväärtuse ülemisest piirist.

⁹Kõrvaltoime on identifitseeritud kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

¹⁰Hinnatuna mõõdetud väärtusega kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

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

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

Pikaajaline ekspositsioon (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kellel esines kliiniliselt olulisi muutusi kehakaalu tõusus, glükoositasemetes, üld- /LDL/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 läbiviidud kliinilistes uuringutes kaasnesid olansapiinraviga suurem suremus ning ajuveresoonkonna kõrvaltoimete esinemissagedus kui platseebo korral (vt lõik 4.4). Selles patsiendirühmas täheldati seoses olansapiiniga väga sagedaste kõrvaltoimetena ebakindlat kõnnakut ja kukkumisi. Sagedaste kõrvaltoimetena registreeriti pneumooniat, hüpertermiat, letargiat, erüteemi, nägemishallutsinatsioonid ja uriinipidamatust.

Ravimite (dopamiini agonistid) poolt esile kutsutud psühhoosiga Parkinsoni tõbe põdevate patsientide kliinilises uuringus täheldati väga sageli Parkinsoni tõve sümptomaatika süvenemist ja hallutsinatsioonid, 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 (> 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 kaalutõusu, võrreldes esialgsuga.

Lapsed

Olansapiin ei ole näidustatud laste ja alla 18-aastaste noorte patsientide 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 noorte patsientide (vanuses 13...17 aastat) seas täheldatud suurema sagedusega kui täiskasvanute seas või kõrvaltoimed, mis on registreeritud ainult noorukitega läbiviidud lühiajalistest uuringutest. Kliiniliselt oluline kehakaalu tõus ($\geq 7\%$) esineb sagedamini noorukite populatsioonis võrreldes vastavate avaldumistega täiskasvanute seas. Kehakaalu tõusu ulatus ning kliiniliselt olulise kehakaalu tõusuga noorukieas patsientide suhe oli suurem pikaajalise ravi puhul (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 ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

Ainevahetus- ja toitumishäired <i>Väga sage:</i> Kehakaalu tõus ¹³ , triglütseriidide sisalduse tõus ¹⁴ , suurenenud söögiisu. <i>Sage:</i> Kolesteroolitaseme tõus ¹⁵
Närvisüsteemi häired <i>Väga sage:</i> Sedatsioon (sh liigunisuus, letargia, unisus).
Seedetrakti häired <i>Sage:</i> Suukuivus
Maksa ja sapiteede häired <i>Väga sage:</i> Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus (ALAT/ASAT; vt lõik 4.4).
Uuringud <i>Väga sage:</i> Vähenenud üldbilirubiini tase, suurenenud GGT, prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas .

¹³Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestvus 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% kaalus juurde $\geq 7\%$, 55,3% võtsid kaalus juurde $\geq 15\%$ ja 29,1% võtsid kaalus juurde $\geq 25\%$ oma esialgselt kehakaalust.

¹⁴Vaadeldi esialgselt normaalset taset tühja kõhu seisundis (< 1,016 mmol/l), mis tõusis kõrgeks (\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).

¹⁵Muutused esialgselt normaalse üldkolesterooli tasemetes tühja kõhu seisundis (< 4,39 mmol/l), mis tõusid kõrgeks (\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.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Üleannustamise väga sagedasteks (esinemissagedus >10 %) sümptomiteks on tahhükardia, agiteeritus/agressiivsus, düsartria, mitmesugused ekstrapüramidaalsümptomid ja teadvusehäired, mis võivad ulatuda sedatsioonist kuni koomani.

Muude meditsiiniliselt oluliste üleannustamise sümptomite hulka kuuluvad deliirium, krambid, kooma, võimalik pahaloomuline neuroleptiline sündroom, hingamistegevuse pärssimine, aspiratsioon, vererõhu tõus või langus, südamearütmiaid (< 2 % üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist pärast ligi 2g-list suukaudset olansapiini akuutset üleannust.

Ravi

Olansapiinile puudub spetsiifiline antidoot. Oksendamise esilekutsumine ei ole soovitatav. Üleannuse raviks võivad olla näidustatud standardsed protseduurid (nt maoloputus, aktiveeritud söe manustamine). On kindlaks tehtud, et aktiveeritud söe samaaegne manustamine vähendab olansapiini suukaudset biosaadavust 50...60 % võrra.

Vastavalt kliinilisele pildile tuleb alustada sümptomaatilist ravi ja elutähtsate funktsioonide jälgimist, millega peab kaasnema hüpotensiooni ja tsirkulaatorse kollapsi ravi ning hingamisfunktsiooni toetamine. Mitte kasutada adrenaliini, dopamiini ega muid beeta-agonistliku toimega sümptomimeetilisi aineid, kuna beeta-stimulatsioon võib halvendada hüpotensiooni. Võimalike arütmiate avastamiseks on vaja rakendada kardiovaskulaarset monitooringut. Hoolikas meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

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 kaudu.

Prekliinilistes uuringutes oli olansapiin afiinne (K_i ; < 100 nM) serotoniini 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamiini D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinergiliste muskariini m₁-m₅, alfa 1-adrenergiliste ja histamiini H₁ retseptorite suhtes. Loomade käitumise uuringud olansapiiniga on näidanud 5-HT,

dopamiini ja kolinergilist antagonismi kooskõlas retseptoritega seondumise profiiliga. Olansapiinil on näidatud suuremat *in vitro* afiinsust serotoniini 5HT₂ kui dopamiini D₂ retseptorite suhtes ja suuremat 5HT₂- kui D₂ aktiivsust *in vivo*. Elektrofüsioloogilised uuringud näitasid, et olansapiin vähendab selektiivselt mesolimbiliste (A10) dopamiinergiliste neuronite aktivatsiooni, omades samal ajal vaid ka nõrka toimet motoorse funktsiooniga seotud striataalsetele (A9) juhteteedele. Olansapiin vähendas tingitud vältimisreaktsiooni (antipsühhootilist aktiivsust väljendav test) annustes, mis ei põhjusta katalepsiat (st mootorsetele kõrvaltoimetele viitav efekt). Erinevalt mõnest teisest antipsühhootilisest ainest tõstab olansapiin tundlikkust “anksiolüütilisele” testile.

Ühekordse suukaudse annuse (10 mg) positronemissioontomograafia (PET) uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et olansapiin hõivas rohkem 5 HT_{2A} kui dopamiini D₂ retseptoreid. Lisaks eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest uuringust, et olansapiinravile alluvatel patsientidel esines madalam striataalsete D₂ retseptorite hõlmatus kui mõnele muule antipsühhootilisele ravimile ja risperidoonile alluvatel patsientidel, kuid olles võrreldav klosapiinile reageerivate patsientidega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahest platseebokontrollitud uuringust kahes ja kolmest võrdlusravimi-kontrolliga uuringust kahes, kus kokku osales enam kui 2900 skisofreeniapatsienti, kellel oli nii negatiivseid kui ka positiivseid sümptomeid, seostati olansapiini statistiliselt oluliselt suurema paranemisega nii negatiivse kui ka positiivse sümptomatoloogia osas.

Skisofreenia, skisoafektiivsete ja sellega seotud häirete rahvusvahelisele topeltpimedale võrdlusuuringule, kus osales 1481 patsienti, kellel kaasnesid mitmesuguste raskusastmetega depressiooni sümptomid (Montgomery-Asbergi depressiooniskaala keskmine näitaja uuringu alguses oli 16,6) tehti prospektiivne sekundaarne analüüs, kus hinnati meeleolu skoorilist muutust uuringu algpunktist kuni lõpp-punktini. Analüüs näitas, et olansapiini (-6,0) toime oli statistiliselt oluliselt parem kui haloperidoolil (-3,1) ($p=0,001$).

Maniakaalse või segatüüpi episoodidega bipolaarse häirega patsientidel vähendas olansapiin mania sümptome kolme nädala vältel tõhusamalt kui platseebo ja seminaatriumvalproaat (divalproeks). Olansapiin oli samuti samaväärselt tõhus haloperidooliga, kui võrrelda 6. ja 12. nädalal hinnatud mania ja depressiooni sümptomaatilise remissiooniga patsientide osakaalu. Kaasneva ravi uuringus patsientidega, keda oli ravitud vähemalt 2 nädala vältel liitiumi või valproaadiga, oli 10 mg olansapiini lisamise (kombinatsioonis liitiumi või valproaadiga) tulemuseks 6 nädala pärast mania sümptomaatika suurem vähenemine kui liitiumi või valproaadi monoterapia korral.

12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus mania episoodidega patsientidel, kes olid saavutanud remissiooni olansapiini abil ning randomiseeriti seejärel olansapiinile või platseebole, ilmnes olansapiinil statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes bipolaarse retsidiivi vältimise esmase tulemusnäitajana. Olansapiin oli samuti statistiliselt oluliselt efektiivsem kui platseebo maniakaalse või depressiivse episoodi kordumise ärahoidmisel.

Teises 12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus mania episoodidega patsientidel, kes olid saavutanud remissiooni olansapiini ja liitiumi kombinatsiooniga ning randomiseeriti seejärel kas ainult olansapiinile või liitiumile, ei jäänud olansapiin statistiliselt alla liitiumile bipolaarse retsidiivi vältimise esmase tulemusnäitajana (olansapiin 30,0 %, liitium 38,3 %; $p = 0,055$).

18-kuulises kombineeritud ravi uuringus mania või segatüüpi episoodidega patsientidel, kes olid stabiliseeritud olansapiini ja meeleolu stabiliseeriva ravimiga (liitium või valproaat), ei näidanud pikaajaline olansapiini kombineeritud ravi liitiumi või valproaadiga statistiliselt olulist paremust liitiumi või valproaadi monoterapiaga, võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

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 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 pärast suukaudset manustamist hästi, saavutades maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 5...8 tunni jooksul. Toit ei mõjuta imendumist. Absoluutset suukaudset biosaadavust intravenoosse manustamise suhtes ei ole 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 konjugatiivseid ja oksüdatiivseid teid pidi. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on 10 N-glükuroniid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Tsütokroomid P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 osalevad N-desmetüül- ja 2-hüdroksümetüülmetaboliitide moodustumises, kusjuures mõlemad metaboliidid ilmutasid loomkatsetes olansapiinist tunduvalt nõrgemat farmakoloogilist aktiivsust *in vivo*. Domineeriva osa farmakoloogilisest toimest annab lähteühend olansapiin.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist varieerus keskmine lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel inimestel sõltuvalt vanusest ja soost.

Tervetel eakatel (65-aastased ja vanemad) oli võrreldes nooremate inimestega keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (51,8 *versus* 33,8 tundi) ja kliirens aeglustunud (17,5 *versus* 18,2 l/h). Eakatel varieeruvad farmakokineetilised parameetrid samades piirides nagu noorematel inimestel. 44 üle 65-aastasel skisofreeniahaigel ei olnud 5...20 mg-sed ööpäevased annused seotud ühegi märkimisväärse kõrvaltoimega.

Naistel oli meespatsientidega võrreldes keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg mõnevõrra pikenenud (36,7 *versus* 32,3 tundi) ja kliirens vähenenud (18,9 *versus* 27,3 l/h). Olansapiini (5...20 mg) ohutusprofiil oli siiski nii nais- (n=467) kui meespatsientidel (n=869) võrreldav..

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens <10 ml/min) ei ilmnenud tervete inimestega võrreldes mingit olulist erinevust keskmises eliminatsiooni poolväärtusajas (37,7 *versus* 32,4 tundi) ega kliirensis (21,2 *versus* 25,0 l/h). Massi tasakaalu uuring näitas, et ligikaudu 57 % radioaktiivselt märgistatud olansapiinist ilmus uriini, peamiselt metaboliitidena.

Suitsetajad

Kerge maksafunktsiooni häirega suitsetajatel oli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (39,3 tundi) ja kliirens vähenenud (18,0 l/h) analoogselt tervete mittesuitsetajatega (vastavalt 48,8 tundi ja 14,1 l/h).

Mittesuitsetajatel oli võrreldes suitsetajatega (meestel ja naistel) keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (38,6 *versus* 30,4 tundi) ja kliirens vähenenud (18,6 *versus* 27,7 l/h).

Olansapiini plasmakliirens on eakatel madalam kui noortel, naistel madalam kui meestel ja mittesuitsetajatel madalam kui suitsetajatel. Sellegipoolest on vanuse, soo või suitsetamise mõju olansapiini kliirensile ja poolväärtusajale väike, võrreldes üldise indiviididevahelise varieeruvusega.

Uuringust, milles hinnati olansapiini farmakokineetikat kaukaaslastel, 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. Demograafiliste erinevuste hulka noorukite ja täiskasvanute vahel kuuluvad madalam keskmine kehakaal ning noorukite seas esineb vähem suitsetajaid. Need faktorid põhjustavad tõenäoliselt noorukitel täheldatud kõrgemat toimeaine ekspositsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutne (üksikannuse) toksilisus

Peroraalse toksilisuse nähud närilistel olid iseloomulikud tugevatele neuroleptikumidele ja nende hulka kuulusid hüpoaktiivsus, kooma, treemor, kloonilised krampid, süljevoolus ja pärsitud kehakaalu tõus.

Keskmine surmav annus oli ligikaudu 210 mg/kg (hiirtel) ja 175 mg/kg (rottidel). Koerad talusid ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 100 mg/kg surmajuhtudeta. Kliinilisteks nähtudeks olid sedatsioon, ataksia, treemor, südamelöögisageduse tõus, raskenenud hingamine, pupillide kitsenemine ja isutus. Ahvidel kutsusid ühekordsed suukaudsed annused kuni 100 mg/kg esile üleväsimust ning suuremad annused poolteadvusetust.

Korduvannuse toksilisus

Uuringutes, mis kestsid hiirtel kuni 3 kuud ning rottidel ja koertel kuni 1 aasta, ilmsid valdavate nähtudena KNS depressioon, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS depressioonile arenes välja tolerantsus. Suurte annuste korral kasvu parameetrid vähenesid. Kõrgenenud prolaktiini sisaldusega seotud mööduvateks nähtudeks rottidel olid munasarjade ja emaka massi vähenemine ning vaginaalepiteeli ja piimanäärmete morfoloogilised muutused.

Hematoloogiline toksilisus

Toimeid hematoloogilistele parameetritele avastati kõigil liikidel, nende hulka kuulusid annusest sõltuv tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine hiirtel ja mittespetsiifiline tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine rottidel, kuid mingeid tõendeid luuüdi tsütotoksilisuse kohta ei avastatud. Vähestele koertel, keda raviti annustega 8 või 10 mg/kg/ööpäevas (olansapiini koguhulk [AUC] on 12...15 korda suurem kui inimesel, kes on saanud 12 mg annuse), tekkis pöörduv neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia. Tsütopeenilistel koertel ei avastatud kõrvaltoimeid luuüdi eel- ega proliferatsioonirakkudele.

Reproduktsioonitoksilisus

Olansapiinil ei ole teratogeenset toimet. Sedatsioon pärssis isaste rottide paaritumisaktiivsust. Indlemise tsükliatele mõjusid annused 1,1 mg/kg (3-kordne inimese maksimaalne annus) ning reproduktsiooni parameetreid mõjutasid rottidel annused 3 mg/kg (9-kordne inimese maksimaalne annus). Olansapiini saanud rottide järglaste hulgas on täheldatud loote arengu peetust ning järglaste aktiivsustaseme ajutist langust.

Mutageensus

Olansapiin ei avaldanud mutageenset ega klastogeenset toimet terves reas standardsetes testides, mille hulka kuulusid bakteriaalsed mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

Hiirtel ja rottidel tehtud uuringute tulemustest järeldati, et olansapiin ei ole kartsinogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Talk
Sojaletsitiin (E322)
Ksantaankummi (E415)

15 mg tabletid: Indigokarmiin (E132)

20 mg tabletid: Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend:

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Tabletipurk:

Hoida originaalpakendis. Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (alumiinium/alumiinium).

HDPE tabletipurk silikageelist kuivatusaine pakikesega, suletud pitseeritud LDPE-korgiga.

Pakendi suurused:

Blistris: 7, 14, 28, 30, 35, 56 või 70 tabletti.

Purgis: 30, 100 või 500 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Olanzapin Actavis 5 mg: 560707
Olanzapin Actavis 10 mg: 560407
Olanzapin Actavis 15 mg: 560507
Olanzapin Actavis 20 mg: 560607

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.10.2007
Müügiloa uuendamise kuupäev: 19.12.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014