

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Actavis, 5 mg suus dispergeeruvad tabletid
Olanzapine Actavis, 10 mg suus dispergeeruvad tabletid
Olanzapine Actavis, 15 mg suus dispergeeruvad tabletid
Olanzapine Actavis, 20 mg suus dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks suus dispergeeruv tablett sisaldab 5 mg, 10 mg, 15 mg või 20 mg olansapiini.

INN. *Olanzapinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: aspartaam (E951) vastavalt 2,8 mg, 5,6 mg, 8,4 mg ja 11,2 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett.

Olanzapine Actavis, 5 mg suus dispergeeruv tablett
Ümmargune, kaksikkumer, kollane tablett, diameetriga 6 mm ja märgistusega “O” ühel poolel, kiiresti lagunev preparaat, mis asetatakse suhu või lahustatakse enne manustamist vees või mõnes muus sobivas joogis.

Olanzapine Actavis, 10 mg suus dispergeeruv tablett
Ümmargune, kaksikkumer, kollane tablett, diameetriga 8 mm ja märgistusega “O1” ühel poolel, kiiresti lagunev preparaat, mis asetatakse suhu või lahustatakse enne manustamist vees või mõnes muus sobivas joogis.

Olanzapine Actavis, 15 mg suus dispergeeruv tablett
Ümmargune, kaksikkumer, kollane tablett, diameetriga 9 mm ja märgistusega “O2” ühel poolel, kiiresti lagunev preparaat, mis asetatakse suhu või lahustatakse enne manustamist vees või mõnes muus sobivas joogis.

Olanzapine Actavis, 20 mg suus dispergeeruv tablett
Ümmargune, kaksikkumer, kollane tablett, diameetriga 10 mm ja märgistusega “O3” ühel poolel, kiiresti lagunev preparaat, mis asetatakse suhu või lahustatakse enne manustamist vees või mõnes muus sobivas joogis.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Skisofreenia.

Kliinilise toime säilitamine kestva ravi ajal patsientidel, kellel on esinenud esialgne ravivastus.

Keskmise raskusega kuni raske mania episoodi ravi.

Bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel retsidiivide profülaktika, kellel mania episood allus olansapiinravile (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Skisofreenia

Olansapiini soovitatav algannus on 10 mg ööpäevas.

Mania episood

Algannus on 15 mg ööpäevas monoterapiana või 10 mg ööpäevas kombineeritud ravi ühe komponendina (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), ravidest 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 vastavat kliinilise seisundi uuesti hindamist ning see peaks toimuma vähemalt 24-tunniliste intervallidega. Olansapiini võib manustada söögiaegadest olenemata, kuna toit ei mõjuta imendumist. Olansapiinravi katkestades tuleks kaaluda vajadust vähendada annust järk-järgult.

Olansapiini suus dispergeeruv tablett on bioekvivalentne olansapiini kaetud tabletiga ning omab samasugust imendumise kiirust ja ulatust. Seda manustatakse samasugustes annustes ja sama sagedusega nagu olansapiini kaetud tablette. Olansapiini suus dispergeeruvaid tablette võib kasutada olansapiini õhukese polümeerikattega tablettide alternatiivina.

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 teatatud kehakaalu tõusu esinemissageduse suurenemist ning lipiidide ja prolaktiini muutusi (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) tingimata 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 tõsta ainult ettevaatusega.

Sugu

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

Suitsetajad

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

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

Juhul, kui peetakse vajalikuks annuse tõstmist 2,5 mg võrra, tuleb kasutada teisi olansapiini ravimvorme (vt lõigud 4.5 ja 5.2.).

Manustamisviis

Olanzapiine Actavis suus dispergeeruv tablett tuleb asetada suhu, kus see kiiresti sulles laguneb, mistõttu seda on kerge neelata. Suus dispergeeruvat tabletti on tervena raske suust eemaldada. Kuna suus dispergeeruv tablett on habras, tuleb see sisse võtta vahetult pärast blistri avamist. Samuti võib seda vahetult enne manustamist lahustada klaasitäies vees või mõnes teises sobivas vedelikus (apelsini-, õunamahl või piim). Suus dispergeeruvaid tablette ei tohi puudutada märgade kätega, sest tabletid võivad laguneda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Patsiendid, kellel on teadaolev oht suletudnurga glaukoomi tekkeks.

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 psühhooos ja/või käitumishäired

Olanzapiin ei ole heaks kiidetud dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäirete raviks ja seda ei soovitata kasutada selles patsientide rühmas seoses suremuse ja aju-veresoonkonna haiguste riski tõusuga. Dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäiretega eakaid patsiente (keskmine vanus 78 aastat) hõlmanud platseeboga-kontrollitud kliinilistes uuringutes (kestusega 6...12 nädalat) registreeriti olansapiiniga ravitud patsientidel kahekordset suremuse tõusu võrreldes platseeborühmaga (vastavalt 3,5% versus 1,5%). Suurem surmajuhtude arv ei olnud seotud olansapiini annusega (ööpäevane keskmine 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 kas 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 (nt ajuinfarkt, transitoorne ajuisheemia), sh surmajuhtumeid. Olansapiiniga ravitud patsientidel esines kolm korda rohkem aju-veresoonkonna kõrvaltoimeid kui platseeborühma patsientidel (vastavalt 1,3% ja 0,4%). Kõigil olansapiini või platseeboga ravitud patsientidel, kel tekkisid aju-veresoonkonna kõrvaltoimed, täheldati eelnevalt 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

Olanzapiini ei soovitata kasutada Parkinsoni tõbe põdevatel patsientidel dopamiini agonistide poolt esile kutsutud psühhoooside 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 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. 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 sümptomid või 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 ülekaalulisust, mis võib olla seda soodustavaks teguriks. Soovitav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele, nt. mõõtes vere glükoositaset ravi alguses, 12 nädalat pärast ravi alustamist olansapiiniga ja seejärel üks kord aastas.

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. ravi alguses, 4, 8 ja 12 nädalat pärast ravi alustamist olansapiiniga ja 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 Olanzapin Actavis'ega ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida lipiidide sisaldust vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele, nt. ravi alguses, 12 nädalat pärast ravi alustamist olansapiiniga ja seejärel iga 5 aasta tagant.

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. Tähelepanelik tuleb olla ja järelkontrollida patsiente, kellel on ALAT ja/või ASAT tõusnud, kellel esinevad maksakahjustuse nähud ja 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 ravimindutseeritud luuüdi depressioon/toksilisus või kaasuvast haigusest, kiiritusravist või kemoterapiast põhjustatud luuüdi depressioon ning patsientide puhul, kellel esineb hüpereosinofiilia või müeloproliferatiivne haigus. Olanzapiini ja valproaatide samaaegsel kasutamisel on sageli teatatud neutropeeniast (vt lõik 4.8).

Ravi katkestamine

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

QTc-intervall

Kliinilistes uuringutes esinesid aeg-ajalt (0,1% kuni 1%) kliiniliselt olulised QTc-intervallide pikened (Fridericia QT korrigeerimine [QTcF] ≥ 500 millisekundit [msec] igal ajal peale algväärtust, patsientidel, kel algväärtuseks oli QTcF < 500 msec) 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 hüpomagneseemia.

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ kuni $< 1\%$) on teatatud olansapiinravi ajaliskokkulangemist venoossete trombembooliatega. VTE esinemise ja olansapiinravi vahelist kausaalset suhet ei ole täheldatud. Kuna skisofreeniaga patsientidel esineb sageli omandatud VTE 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 otsese ja kaudse dopamiini agonistide toime.

Krambid

Olansapiini tuleb kasutada erilise 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 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 raportites on teatatud ühest kardialse äkksurma juhust 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 tõus, muutused metaboolilistes parameetrites ning prolaktiini taseme tõus. Nende juhtudega seotud pikaajalisi tulemusi ei ole uuritud ning on siiani teadmata (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Fenüülalaniin

Olansapiin Actavis suus dispergeeruvad tabletid sisaldavad aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele.

Tabletipurk sisaldab niiskust imava ainega kotikest, mida ei tohi alla neelata.

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 inhibeerivad spetsiifiliselt seda isoensüümi, võivad muuta olansapiini farmakokineetikat.

CYP1A2 induktsioon

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 mitesuitsetajatel 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

Aktiivsüsi 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 farmakokineetikale.

Olansapiini võime mõjutada teiste ravimite toimeid

Olansapiin võib toimida otseste ja kaudsete dopamiini agonistide antagonistina.

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 samaaegse olansapiinravi alustamist vajaks valproaadi annus korrigeerimist.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

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

QTc-intervall

Olansapiini kasutamisel koos ravimitega, mis teadaolevalt 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 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 kolmanda trimestri ajal antipsühhootikumidega (sh olansapiin) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete tekkeks, sh ekstrapüramidaalsed ja/või ärajätunähud, mille raskusaste ja kestus võib pärast sünnitust olla erinev. Teatatud on agiteeritusest, hüpertooniast, hüpotooniast, treemorist, unisusest, respiratoorsest distressist või toitmiskustest. Seega tuleb vastsündinuid hoolega jälgida.

Imetamine

Ühes tervete, imetavate naistega läbiviidud uuringus tuvastati, et olansapiin eritus rinnapiima. Ravimi keskmine püsikontsentratsioon imikul (mg/kg) oli 1,8% ema olansapiini annusest (mg/kg). Patsientidel 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 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 suurenemine, gamma glutamüültransferaasi, kusihappe, kreatiini fosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete nimekiri tabelis

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 ($\geq 1/10$), 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).

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} 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	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	Maliigne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ravi katkestamise sümptomid ^{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		Trombembolia (sh kopsuarteri embolia 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, Uriiniretentsioon ¹¹ Uriinijoa nõrkus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
	Erektiilne düsfunktsioon meestel Vähenenud libiido meestel ja naistel	Amenorröa Rindade suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/rindade suurenemine meestel	Priapism ¹²
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
	Asteenia Väsimus		

	Ödeem Palavik ¹⁰		
Uuringud			
Prolaktiini- sisalduse suurenemine plasmas ⁸	Suurenenud alkaliinfosfataasi tase ¹⁰ Kreatiniinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹¹ Gamma glutamüültransferaasi tõus ¹⁰ Kõrge kusihaape tase ¹⁰	Suurenenud bilirubiini hulk	
			Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			
			Ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)

¹Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriaPärast lühiajalist ravi (keskmine kestvus 47 päeva) oli kehakaalutõus $\geq 7\%$ 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 kehakaalutõusu $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ 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 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.

⁴Täheldati esialgsete normaalsete tühja kõhu glükoositasemetega ($< 5,56$ 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 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.

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 tardiivsete ekstrapüramidaalse päritoluga liikumishäirete kohta, siis käesolevalt ei saa järeldada, et olansapiin põhjustaks vähem tardiivdüskineesiat ja/või teisi tardiivseid ekstrapüramidaalsündroome.

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

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.

Pikaajaline ekspositsioon (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kel 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 vereglükoosi taseme tõus pärast ligikaudu 6 kuu möödumist.

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakate dementsete patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes kaasnesid olansapiinraviga suurem suremus ja ajuveresoonkonna kõrvaltoimete esinemissagedus kui platseebo korral (vt lõik 4.4). Selles patsiendirühmas täheldati seoses olansapiiniga väga sagedaste kõrvaltoimetena ebakindlat kõnnakut ja kukkumisi. Sageli registreeriti pneumooniat, hüpertermiat, letargiat, erüteemi, nägemishallutsinatsioone ja kusepidamatust.

Ravimite (dopamiini agonistid) poolt esile kutsutud psühhoosiga Parkinsoni tõbe põdevate patsientide kliinilises uuringus täheldati Parkinsoni tõve sümptomaatika süvenemist ja hallutsinatsioone väga sageli ning 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 ($\geq 10\%$) esinemissagedust. 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 noorukite (vanuses 13...17 aastat) seas täheldatud suurema sagedusega kui täiskasvanute seas või kõrvaltoimed, mis on registreeritud ainult noorukitega läbiviidud lühiajalistest kliinilistest uuringutest. Kliiniliselt oluline kehakaalu tõus ($\geq 7\%$) esineb sagedamini noorukite populatsioonis võrreldes vastavate avaldumistega täiskasvanute seas. Kehakaalu tõusu ulatus ning kliiniliselt olulise kaalutõusuga noorukieas patsientide suhe oli suurem pikaajalise avaldumise puhul (vähemalt 24 nädalat) kui lühiajalise avaldumise puhul.

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

Ainevahetus ja toitumishäired

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

Sage: Kolesteroolitaseme tõus¹⁵.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Sedatsioon (sh liigunisuus, letargia, unisus).

Seedetrakti häired <i>Sage:</i> Suukuivus.
Maksa ja sapiteede häired <i>Väga sage:</i> Maksa aminotransferaaside (ALAT/ASAT) aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4).
Uuringud <i>Väga sage:</i> Vähenenud üldbilirubiini tase, suurenenud GGT, prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas .

¹³ Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestvus 22 päeva), oli kehakaalu tõus $\geq 7\%$ esialgsest kehakaalust (kg) väga sage (40,6%), $\geq 15\%$ esialgsest 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 esialgsest kehakaalust.

¹⁴ Vaadeldi esialgselt normaalset taset 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 Muutus 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

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 meditsiinilisel oluliste üleannustamise sümptomite hulka kuuluvad deliirium, krambid, kooma, võimalik pahaloomuline neuroleptiline sündroom, hingamistegevuse pärssimine, aspiratsioon, vererõhu tõus või langus, südamearütmia ($<2\%$ üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast ligikaudu 2 g suukaudse 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: 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 on olansapiin affinne (K_i ; < 100 nM) serotoniini $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamiini D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; kolinergiliste muskariini m_1 - m_5 , alfa 1-adrenergiliste ja histamiini H_1 retseptorite suhtes. Loomade käitumise uuringud olansapiiniga on näidanud $5HT$, dopamiini ja kolinergilist antagonismi kooskõlas retseptoritega seondumise profiiliga. Olansapiinil on näidatud suuremat *in vitro* afiinsust serotoniini $5HT_2$ kui dopamiini D_2 -retseptorite suhtes ja suuremat $5HT_2$ - kui D_2 -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 katalepsiast (st motoorsetele kõrvaltoimetele viitav efekt). Erinevalt mõnest teisest antipsühhootilisest aineist suurendab olansapiin tundlikkust "anksiolüütilisele" testile.

Ühekordse suukaudse annuse (10 mg) positronemissioontomograafia (PET) uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et olansapiin sidus rohkem $5-HT_{2A}$ kui dopamiini D_2 retseptoreid. Lisaks eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest uuringust, et olansapiinravile alluvatel patsientidel esines madalam striataalsete D_2 retseptorite hõlmatus kui mõnele muule antipsühhootilisele ravimile ja risperidoonile alluvatel patsientidel, kuid olles võrreldav klosapiinile reageerivate patsientidega.

Kliinilised toimed

Kahest platseebkontrollitud 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 pluss meeoleolu stabiliseeriva ravimiga (liitium või valproaat), ei näidanud pikaajaline olansapiini kombineeritud ravi liitiumi või valproaadiga statistiliselt olulist paremust liitiumi või valproaadi monoteraapiaga, 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

Olansapiini suus disperseeruv tablett on bioekvivalentne olansapiini kaetud tabletiga ning omab samasugust imendumise kiirust ja ulatust. Olansapiini suus disperseeruvaid tablette võib kasutada olansapiini kaetud tablettide alternatiivina.

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 α_1 -glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Olansapiin metaboliseerub maksas konjugatiivsete ja oksüdatiivsete radade kaudu. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on 10-N-glükuroniid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Tsütokroomid P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 osalevad N-desmetüül- ja 2-hüdrosümetüülmetaboliitide 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 isikutega 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 skisofreeniahaigel (üle 65 aastased) 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.

Neerufunktsiooni häire

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <10 ml/min) ei ilmnenud tervete isikutega võrreldes mingit olulist erinevust keskmises eliminatsiooni poolväärtusajas (37,7 versus 32,4 tundi) või 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, vanuse, soo või suitsetamise mõju olansapiini kliirensile ja poolväärtusajale on 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 on noorukitel ja täiskasvanutel sarnane. Noorukitel oli kliinilistes uuringutes olansapiini keskmine ekspositsioon ligikaudu 27% kõrgem. Demograafilised erinevused noorukite ja täiskasvanute vahel hõlmavad madalamat keskmist kehakaalu ning noorukite seas esines vähem suitsetajaid. Need faktorid põhjustavad tõenäoliselt noorukitel täheldatud kõrgemat toimeaine ekspositsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge (üksikannuse) toksilisus

Peroraalse toksilisuse nähud närilistel olid iseloomulikud tugevatele neuroleptikumidele ja nende hulka kuulusid: hüpoaktiivsus, kooma, treemor, kloonilised krambid, süljevoolus ja pärsitud kehakaalu tõus. Keskmine letaalne 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, südame löögisageduse 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. Suurtes annuste korral kasvu parameetrid vähenesid. Kõrgenenud prolaktiini sisaldusega seotud mõõduvateks nähtudeks rottidel olid munasarjade ja emaka massi vähenemine ning tupeepiteeli 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. Vähestel koertel, keda raviti annustega 8 või 10 mg/kg/ööpäevas (tsirkuleeriva olansapiini koguhulk [AUC] on 12...15 korda suurem kui inimesel, kes on saanud 12 mg annuse), tekkis pöörduv neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia. Tsütopenilistel 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 kohta (3-kordne inimese maksimaalne annus) ning reproduktsiooni parameetreid mõjutasid rottidel annused 3 mg/kg kohta (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

Magneesiumstearaat
L-metioniin
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Hüdroksüpropüülselluloos (väheasendatud)
Krospovidoon
Aspartaam (E951)
Mikrokristalliline tselluloos
Guarkummi
Raske magneesiumkarbonaat
Apelsini maitseaine Silesia

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blistrid:

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Tabletipurk:

Hoida originaalpakendis. Hoida purk tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (Alumiinium/Alumiinium) läbisurutava fooliumiga.
Perforeeritud ühe-annuselised blistrid (Alumiinium/Alumiinium) „lahtikooriva“ fooliumiga.
Tabletipurk (HDPE) niiskust imava aine kotikesega, suletud keermestatud LDPE-korgiga.

Pakendi suurused:

Läbisurutava fooliumiga blisterpakendid: 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70 ja 100 suus dispergeeruvat tabletti.
„Lahtikooriva“ fooliumiga blisterpakendid: 7, 14, 28, 30, 35, 56, 70, 96 ja 100 suus dispergeeruvat tabletti.

Tabletipurk: 30 ja 100 suus dispergeeruvat 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,
220 Hafnarfjörður,
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Olanzapine Actavis, 5 mg: 591008
Olanzapine Actavis, 10 mg: 590908
Olanzapine Actavis, 15 mg: 590808
Olanzapine Actavis, 20 mg: 590708

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2013