

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks suus disperseeruv 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 disperseeruv tablett.

Olanzapine Actavis, 5 mg suus disperseeruv 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 disperseeruv 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 disperseeruv 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 disperseeruv 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]  $\geq 500$  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 kaudsete 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 olansapiinravil oleval 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 toitmisraskustest. 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 pearinglust, 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, pearinglus, akatiisia, parkinsonism, leukopeenia, neutropeenia (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikolinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus (vt lõik 4.4), nahalööve, asteenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamüültransferaasi, kusihappe, 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
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			
	Eosinofiilia Leukopeenia <sup>10</sup> Neutropeenia <sup>10</sup>		Trombotsütopeenia <sup>11</sup>
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			
		Ülitundlikkus <sup>11</sup>	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			
Kehakaalu tõus <sup>1</sup>	Kolesteroolitaseme tõus <sup>2,3</sup> Glükosisisalduse tõus <sup>4</sup> Triglütseriidide sisalduse tõus <sup>2,5</sup> Glükosuuria Söögiisu suurenemine	Suhkurtõve ägenemine või tekkimine, millega on mõnikord kaasnenud ketoatsidoos või kooma, sh mõned letaalse lõppega juhud (vt lõik 4.4) <sup>11</sup>	Hüpotermia <sup>12</sup>
<b>Närvisüsteemi häired</b>			

Unisus	Pearinglus Akatiisia <sup>6</sup> Parkinsonism <sup>6</sup> Düskineesia <sup>6</sup>	Krambid, enamikel juhtudel esinesid anamneesis krambid või krampide riskifaktorid <sup>11</sup>  Düstoonia (sh okulogüratsioon) <sup>11</sup> Tardiivdüskineesia <sup>11</sup>  Amneesia <sup>9</sup>  Düsartria	Maliigne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4) <sup>12</sup>  Ravi katkestamise sümptomid <sup>7,12</sup>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			
		Epistaksis <sup>9</sup>	
<b>Südame häired</b>			
		Bradükardia QTc-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) <sup>11</sup>
<b>Vaskulaarsed häired</b>			
Ortostaatiline hüpotensioon <sup>10</sup>		Trombembolia (sh kopsuarteri embolia ja süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)	
<b>Seedetrakti häired</b>			
	Kerged, mööduvad antikolinergilised toimed, sh kõhukinnisus ja suukuivus	Kõhuseina pingsus <sup>9</sup>	Pankreatiit <sup>11</sup>
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4)		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) <sup>11</sup>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia	
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>			
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomüolüüs <sup>11</sup>
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			
		Uriini inkontinents, Uriiniretentsioon <sup>11</sup> Uriinijoa nõrkus	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			
	Erektiilne düsfunktsioon meestel Vähenenud libiido meestel ja naistel	Amenorröa Rindade suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/rindade suurenemine meestel	Priapism <sup>12</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
	Asteenia Väsimus		



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

<sup>1</sup>Kliiniliselt 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%).

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

<sup>3</sup>Täheldati 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.

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

<sup>5</sup>Täheldati 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.

<sup>6</sup>Parkinsonismi 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.

<sup>7</sup>Olansapiinravi järsul lõpetamisel on täheldatud selliseid ägedaid sümptomeid nagu higistamine, unetus, treemor, ärevus, iiveldus ja oksendamine.

<sup>8</sup>Kuni 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.

<sup>9</sup>Kõrvaltoime on identifitseeritud kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

<sup>10</sup>Hinnatuna mõõdetud väärtusega kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

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

<sup>12</sup>Kõrvaltoime 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 neutroopenia 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 tõus<sup>13</sup>, triglütseriidide sisalduse tõus<sup>14</sup>, suurenenud söögiisu.

*Sage:* Kolesteroolitaseme tõus<sup>15</sup>.

#### **Närvisüsteemi häired**

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

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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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](http://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 tsirkuloorse 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 katalepsiat (st motoorsetele kõrvaltoimetele viitav efekt). Erinevalt mõnest teisest antipsühhootilisest ainest 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 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 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  $\alpha_1$ -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. Tsütopeenistel koertel ei avastatud kõrvaltoimeid luuüdi eel- ega proliferatsioonirakkudele.

### *Reproduktsioonitoksilisus*

Olansapiiinil 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  
Hüdroksüpropüültselluloos (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**