

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg olansapiini.
INN. *Olanzapinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: aspartaam vastavalt 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg; 6 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett
Kollased ümmargused tabletid, mille üks külg on kumer ja teine lame.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Skisofreenia.

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

Keskmise raskusega kuni raske mania episoodi ravi.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Skisofreenia

Olansapiini soovituslik algannus on 10 mg ööpäevas.

Mania episood

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

Retsidiivide profülaktika bipolaarse meeleoluhäire korral

Soovitav algannus on 10 mg ööpäevas. Patsientidel, kes on saanud olansapiini mania episoodi raviks, jätkatakse retsidiivi profülaktikat sama annusega. Uue mania, segatüüpi või depressiooni episoodi esinemisel tuleb olansapiinravi jätkata (vajadusel annust kohandades), millele vastavalt kliinilistele näidustustele lisatakse meeleolusümptomite ravi.

Skisofreenia või mania episoodi ravis kui ka bipolaarse meeleoluhäire retsidiivide profülaktikas võib lähtudes konkreetse patsiendi kliinilisest seisundist annust kohandada vahemikus 5...20 mg ööpäevas. Annuse tõstmist suuremaks kui soovitatav algannus soovitatakse alles pärast kliinilise seisundi uuesti hindamist ning see peaks toimuma vähemalt 24-tunniliste intervallidega. Olansapiini võib manustada söögiaegadest sõltumatult, kuna toit ei mõjusta toimeaine imendumist. Olansapiinravi lõpetamisel tuleb arvestada annuse järk-järgulise vähendamise vajadusega.

Olanzapine Orion suus dispergeeruv tablett tuleb asetada suhu, kus see kiiresti süljes laguneb, mistõttu on seda kerge neelata. Suus dispergeeruvat tabletti on suust raske tervena eemaldada. Kuna suus dispergeeruv tablett on rabe, tuleb see sisse võtta kohe pärast blisterpakendi avamist. Teise võimalusena võib seda vahetult enne manustamist lahustada ka klaasitäies vees või mõnes muus sobivas joogis (apelsinimahl, õunamahl, piim või kohv).

Lapsed

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

Eakad patsiendid

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

Neeru- ja/või maksakahjustusega patsiendid

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

Sugu

Tavaliselt jäävad algannus ja annusevahemik naispatsientidel võrreldes meespatsientidega samaks.

Suitsetajad

Tavaliselt jäävad algannus ja annusevahemik mittersuitsetajatel võrreldes suitsetajatega samaks.

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

Sellistel juhtudel, kui peetakse vajalikuks annuse tõstmist 2,5 mg kaupa, tuleb kasutada Olanzapine Orion õhukese polümeerikattega tablette.
(Vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Dementsusega seotud psühhooos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei ole kinnitatud dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäirete raviks ja seda ei soovitata kasutada selles patsientide rühmas seoses suremuse ja ajuveresoonkonna juhtude riski tõusuga. Dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäiretega eakaid patsiente (keskmine vanus 78 aastat) hõlmanud platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes (kestusega 6...12 nädalat)

registreeriti olansapiiniga ravitud patsientidel kahekordset suremuse tõusu võrreldes platseeboga (3,5 % *versus* 1,5 % vastavalt). Surmajuhtude suurem sagedus ei olnud seotud olansapiini annusega (keskmine ööpäevane annus 4,4 mg) ega ravi kestusega. Riskifaktorid, mis võivad soodustada selle populatsiooni suuremat suremust seoses olansapiinraviga, on vanus üle 65 aasta, düsfaagia, sedatsioon, alatoitumine ja dehüdratsioon, kopsuhaigused (nt pneumoonia kas koos aspiratsiooniga või ilma), või samaaegne bensodiasepiinravi. Sõltumata nendest riskifaktoritest oli suremus olansapiinravi saanud patsientidel siiski suurem kui platseebo rühmas.

Samades kliinilistes uuringutes täheldati ajuveresoonkonna kõrvaltoimeid (AVKT, nt ajuinsult, transitoorne isheemiline atakk), sh surmajuhtumeid. Olansapiiniga ravitud patsientidel esines kolm korda rohkem AVKT-id kui platseebo patsientidel (vastavalt 1,3 % vs 0,4 %). Kõigil olansapiini ja platseeboga ravitud patsientidel, kel tekkis AVKT, täheldati eelnevalt riskifaktorite olemasolu. Vanust üle 75 eluaasta ja vaskulaarset/segatüüpi dementsust määratleti olansapiinravi korral AVKT riskifaktoritena. Olansapiini efektiivsust nendes uuringutes ei tõestatud.

Parkinsoni tõbi

Olansapiini ei soovitata kasutada Parkinsoni tõbe põdevatel patsientidel dopamiini agonistide poolt esile kutsutud psühhooside raviks. Kliinilistes uuringutes on väga sageli täheldatud Parkinsoni tõve sümptomaatika ja hallutsinatsioonide süvenemist, neid juhte on olnud sagedamini kui platseebo puhul (vt lõiku 4.8). Samas ei olnud olansapiin psühhootilise sümptomaatika ravimisel platseebost efektiivsem. Neis uuringutes stabiliseeriti patsientide seisund esmalt parkinsonismivastase ravimi (dopamiini agonistid) madalaima toimiva annusega ning seejärel kasutati terve uuringu kestel sama parkinsonismivastast ravimit ja annust. 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 potentsiaalselt eluohtlik seisund, mida seostatakse antipsühhootiliste ravimitega. Seoses olansapiiniga on harva täheldatud MNS-na registreeritud juhtumeid. 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, müoglobinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Juhul kui patsiendil tekivad MNS-le viitavad sümptomid või tal tõuseb seletamatul põhjusel kõrge palavik ilma muude MNS-i kliiniliste nähtudeta, tuleb kõik antipsühhootilised ravimid, kaasa arvatud olansapiin, ära jätta.

Hüperglükeemia ja diabeet

Harva on teatatud hüperglükeemia ja/või diabeedi või selle ägenemise (millega on vahel kaasnenud ketoatsidoos või kooma) tekkest, kaasa arvatud mõned surmajuhtumid (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on täheldatud eelnevat kehakaalu tõusu, mis võib olla soodustavaks teguriks. Soovitav on vastav kliiniline jälgimine vastavalt kasutatavate antipsühhootikumide kasutamisujuhiste, nt mõõta vere glükoosisisaldust enne ravi alustamist, 12 nädalat pärast olansapiinravi alustamist ja seejärel üks kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas Olanzapine Orion'iga 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 vere glükoosisisalduse üle. Kehakaalu tuleb kontrollida regulaarselt, nt ravieelselt, 4, 8 ja 12 nädalat pärast olansapiinravi alustamist ja seejärel üks kord kvartalis.

Lipiidide muutused

Platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati olansapiiniga ravitud patsientidel soovimatuid muutusi lipiidide näitajates (vt lõik 4.8). Lipiidide muutusi tuleks käsitleda vastavalt kliinilistele asjaoludele, eriti düslipideemilistel patsientidel ja patsientidel, kellel esineb lipiidide häirete tekke riskifaktoreid. Patsientidel, keda ravitakse antipsühhootikumide, sealhulgas Olanzapine Orion'iga, tuleb regulaarselt kontrollida lipiidide sisaldust vastavalt kasutatavate antipsühhootikumide kasutamisujuhiste; nt ravieelselt, 12 nädalat pärast olansapiinravi alustamist ja seejärel iga 5 aasta järel.

Antikolinergiline toime

Kuigi olansapiinil ilmnes *in vitro* antikolinergiline toime, on kliinilistes uuringutes sellega seotud juhtude esinemissagedus olnud madal. Siiski kuna kaasuva patoloogiaga patsientidel on olansapiini kasutamise kliiniline kogemus piiratud, tuleb olla ettevaatlik ravimi väljakirjutamisel esnäärme hüpertroofia, paralüütilise iileuse ja muude sellesarnaste seisunditega patsientidele.

Maksafunktsioon

Sageli, eriti ravi varajases faasis, on esinenud maksa aminotransferaaside ALAT ja ASAT aktiivsuse mööduvat, asümptomaatilist tõusu. Ettevaatlik tuleb olla ning tagada jälgimine patsientidel, kellel on ALAT ja/või ASAT aktiivsus tõusnud, kellel esinevad maksakahjustuse sümptomid, kellel esinevad eelnevalt piiratud maksafunktsiooni reserviga seotud seisundid ning patsientidega, keda ravitakse potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega. Hepatiidi (ka hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) diagnoosimisel tuleb olansapiinravi lõpetada.

Neutropeenia

Olansapiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel esineb leukopeenia ja/või neutropeenia, kes kasutavad teadaolevalt neutropeeniat põhjustavaid ravimeid, kellel on anamneesis ravimindutseeritud luuüdi depressioon/toksilisus, kellel on kaasuvast haigusest, kiiritusravist või keemiaravist põhjustatud luuüdi depressioon ning patsientide puhul, kellel esineb hüpereosinofiilia või müeloproliferatiivne haigus. Olansapiini ja valproaatide samaaegsel kasutamisel on sageli teatatud neutropeenia tekkest (vt lõik 4.8).

Ravi katkestamine

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

QT-intervall

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

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ kuni < 1%) on teatatud olansapiinravi ja venoosse trombemboolia vahelisest ajalisest seosest. Venoosse trombemboolia tekke põhjuslik seos olansapiinraviga ei ole tõestatud. Kuna skisofreeniaga patsientidel esineb tihti venoosse trombemboolia omandatud riskitegureid, tuleb kõik võimalikud VTE riskitegurid, nt patsiendi immobilisatsioon, välja selgitada ja rakendada vastavaid ennetavaid meetmeid..

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

Krambid

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

Tardiivne düskineesia

Üheaastase või lühema kestusega võrdlevates uuringutes selgus, et olansapiin oli statistiliselt tunduvalt vähem seotud ravi vajavate düskineesia juhtude tekkega. Sellegipoolest suureneb olansapiini pikaajalisel kasutamisel tardiivse düskineesia oht ning seetõttu tuleb tardiivse düskineesia sümptomite

ilmnemisel kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Need sümptomid võivad pärast ravi lõppu ajutiselt süveneda või isegi alles siis tekkida.

Posturaalne hüpotensioon

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

Kardiaalne äkksurm

Olansapiini turuletulekujärgsetes teadetes on teatatud südame äkksurmast olansapiinravi saanud patsientidel. Retrospektiivses jälgimise kohortuuringus oli eeldatav kardialse äkksurma risk olansapiinravi saavatel patsientidel ligikaudu kahekordne võrreldes vastava riskiga antipsühhootikumide mittekasutavatel patsientidel. Uuringus oli olansapiini kasutamisega kaasnev risk võrreldav koondanalüüsi teiste atüüpiliste antipsühhootikumidega.

Lapsed

Olansapiin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. 13...17 aastaste patsientide seas läbiviidud uuringutes täheldati mitmeid erinevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas kehakaalu tõusu, muutusi metaboolsetes parameetrites ning prolaktiini taseme tõusu. Pikaajaliste uuringute tulemusi nende juhtude kohta pole analüüsitud ja seega on need teadmata (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Fenüülalaniin

Olanzapine Orion suus dispergeeruvad tabletid sisaldavad aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. See võib-olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lapsed

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Olansapiini mõjutavad võimalikud koostoimed

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

CYP1A2 induksioon

Suitsetamine ja karbamasepiin võivad indutseerida olansapiini metabolismi, mille tagajärjel võib olansapiini kontsentratsioon väheneda. On täheldatud ainult vähest kuni mõõdukat olansapiini kliirensi tõusu. Selle koostoime kliinilised tagajärjed on tõenäoliselt piiratud, kuid soovitatav on patsienti kliiniliselt jälgida ning vajadusel olansapiini annust suurendada (vt lõik 4.2).

CYP1A2 pärssimine

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

Biosaadavuse vähenemine

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

Fluoksetiin (CYP2D6 inhibiitor), antatsiidide (alumiinium, magneesium) ja tsimetidiini üksikannused ei mõjuta oluliselt olansapiini farmakokineetikat.

Olansapiini potentsiaal mõjutada teiste ravimite toimeid

Olansapiin võib toimida otseste ja kaudsete dopamiini agonistide antagonistina.

Olansapiin ei pärsi *in vitro* peamisi CYP450 isoenzyme (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 (peamiselt CYP2D6 metabolismitee), varfariin (CYP2C9), teofülliin (CYP1A2) ja 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

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

Parkinsoni tõbe põdevatele ja dementsusega patsientidele ei ole soovitatav manustada olansapiini samaaegselt koos parkinsonismivastaste ravimitega (vt lõik 4.4).

QTc-intervall

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatega ei ole adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid läbi viidud. Patsiente tuleb juhendada, et nad teavitaksid oma arsti, kui nad rasestuvad või kavatsevad rasestuda olansapiini kasutamise ajal. Siiski, piiratud uuringute tõttu inimestel tohib olansapiini raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Raseduse kolmanda trimestri ajal antipsühhootikume (sh olansapiin) saanud vastsündinutel on oht kõrvaltoimete tekkeks, nagu ekstrapüramidaalsed reaktsioonid ja/või ärajätunähud, mis võivad sünnijärgselt oma raskusastme ja kestvuse poolest erineda. Teatatud on agiteeritust, hüpertooniat, hüpotooniat, treemorit, unisust, respiratoorset distressi või söömishäiret. Mistõttu tuleb vastsündinuid jälgida hoolikalt.

Imetamine

Tervete, imetavate naistega läbiviidud uuringus tuvastati, et olansapiin eritub rinnapiima. Aine 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, kaasa arvatud autojuhtimise eest.

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (tähteldatud $\geq 1/100$ 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 (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikolinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus (vt lõik 4.4), lööve, astenia, väsimus ja tursed.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnev tabel loetleb kõrvaltoimed ja laboratoorsed leiud, mis on saadud spontaansetest teatistest ja kliiniliste uuringute käigus. 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 ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
	Eosinofiilia	Leukopeenia Neutropeen	Trombotsütopeen
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
			Allergiline reaktsioon
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			
Kehakaalu tõus ¹	Kolesteroolitaseme tõus ^{2,3} Glükoosisisalduse tõus ⁴ Triglütseriidide sisalduse tõus ^{2,5} Glükosuuria Söögiisu suurenemine		Suhkurtõve ägenemine või tekkimine, millega on mõnikord kaasnenud ketoatsidoos või kooma, sh mõned letaalne lõppena juhud (vt lõik 4.4) Hüpotermia
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Unisus	Pearinglus Akatiisia ⁶ Parkinsonism ⁶ Düskineesia ⁶		Krambid, kusjuures enamusel juhtudest esinesid anamneesis krambid või krampide riskifaktorid. Maliigne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4) Düstoonia (sh okulogüüratsioon) Tardiivdüskineesia Ravi katkestamise sümptomid ⁷
<i>Südame häired</i>			
		Bradükardia QTc intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/ fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4)
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
	Ortostaatiline hüpotensioon	Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)	
<i>Seedetrakti häired</i>			
	Kerged, mööduvad antikolinergilised toimed, sh kõhukinnisus ja suukuivus		Pankreatiit

<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4)		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
	Lööve	Valgustundlikkusreaktsioon Alopeetsia	
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>			
			Rabdomüolüüs
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			
		Kusepidamatus, uriini retentsioon	Uriinijoa nõrkus
<i>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</i>			
			Ravimi ärajätunähud vastündinutel (vt lõik 4.6)
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			
	Ereksioonihäire meestel Libido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rinnanäärmete suurenemine Rinnapiima eritumine naistel Günekomastia/rinnanäärmete suurenemine meestel	Priapism
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
	Asteenia Väsimus Tursed		
<i>Uuringud</i>			
Prolaktiinisalduse suurenemine plasmas ⁸		Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus Suurenenud üldbilirubiini hulk	Suurenenud alkaalne fosfataas

¹ Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriates. Lühiajalise ravi (keskmise kestusega 47 päeva) järel oli kehakaalu suurenemine ravieelsega võrreldes vähemalt 7% võrra väga sage (22,2%); suurenemine $\geq 15\%$ oli sage (4,2%) ja suurenemist $\geq 25\%$ esines aeg-ajalt (0,8%). Pikaajalisel ravil suurenes patsientide kehakaal ravieelsega võrreldes $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ või $\geq 25\%$ väga sageli (vastavalt 64,4%, 31,7% ja 12,3% patsientidest).

² Keskmise tühja kõhu lipiidide väärtuste tõus (üldkolesterool, LDL kolesterool ja triglütseriidid) oli suurem neil patsientidel, kel ei olnud esialgselt lipiidide regulatsiooni häiret.

³ 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.

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

⁵ Täheldati neil, 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.

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

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

⁸ Kliinilistes uuringutes kestusega kuni 12 nädalat ületasid prolaktiini kontsentratsioonid plasmas normi ülempiiri ligikaudu 30%-l olansapiinravi saanud patsientidest, kellel ravieelselt oli prolaktiini tase normis. Enamikul patsientidest oli prolaktiini tõus valdavalt kergekujuline ning selle väärtus ei ulatanud kahekordse normi ülempiirini.

Pikaajaline avaldumine (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kel esines soovimatuid kliiniliselt olulisi muutusi kehakaalu tõus, glükoositasemetes, üld-/LDL/HDL kolesterooli või triglütseriidide tasemetes, tõusis aja jooksul. Täiskasvanud patsientidel, kes läbisid 9...12-kuulise ravi, aeglustus keskmine vere glükoositaseme tõus ligikaudu 6 kuu möödumisel ravi algusest.

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakate dementsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes oli olansapiinravi seotud suurema suremuse ja ajuveresoonkonna häirete esinemissagedusega võrreldes platseeboga (vt ka lõik 4.4). Selles patsiendirühmas täheldati seoses olansapiini kasutamisega väga sageli kõrvaltoimetena ebakindlat kõnnakut ja kukkumisi. Sageli täheldati kõrvaltoimetena pneumooniat, hüpertermiat, letargiat, erüteemi, nägemishallutsinatsioone ja kusepidamatust.

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

Ühes 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 esinemissagedust (≥ 10 %). Ka kõnehäiret registreeriti sageli. Olansapiinravi kombineerimisel liitiumi või divalproeksiga täheldati akuutse ravi ajal (kuni 6 nädalat) 17,4 %-l patsientidest vähemalt 7 %-list kehakaalu tõusu algnäitaja suhtes.. Pikaajalist (kuni 12 kuud) profülaktilist olansapiinravi bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel retsidiivide vältimiseks seostati vähemalt 7 %-lise kehakaalu tõusuga 39,9 %-l patsientidest, võrreldes esialgsega.

Lapsed

Olsapiin 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 noorte patsientide (vanuses 13...17 aastat) seas täheldatud suurema sagedusega kui täiskasvanute puhul või kõrvaltoimed, mis on registreeritud ainult noorukitega läbiviidud lühiajalistest uuringutest. Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu (≥ 7 %) esineb sagedamini noorukite populatsioonis kui täiskasvanutel võrreldava ravi kestuse korral. Kehakaalu

tõusu ulatus ning kliiniliselt olulise kehakaalu tõusuga noorukieas patsientide osakaal oli pikaajalise ravimi kasutamise korral (vähemalt 24 nädalat) suurem kui lühiajalise ravi puhul.

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: Kehakaalu tõus⁹, triglütseriidide sisalduse tõus¹⁰, suurenenud söögiisu.

Sage: Kolesteroolitaseme tõus¹¹.

Närvisüsteemi häired

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

Seedetrakti häired

Sage: Suukuivus.

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus (ALAT/ASAT; vt lõik 4.4).

Uuringud

Väga sage: Vähenenud üldbilirubiini tase, suurenenud GGT, prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas¹².

⁹ Lühiajalise ravi (keskmise kestusega 22 päeva) järel esines kehakaalu suurenemist ravieelsega võrreldes $\geq 7\%$ väga sageli (40,6%), $\geq 15\%$ sageli (7,1%) ja $\geq 25\%$ aeg-ajalt (2,5%). Pikaajalisel ekspositsioonil (vähemalt 24 nädalat) võttis 89,4% patsientidest ravieelse kehakaaluga võrreldes juurde $\geq 7\%$, 55,3% võttis juurde $\geq 15\%$ ja 29,1% võttis juurde $\geq 25\%$.

¹⁰ Tähteldati neil, kel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ($< 1,016$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 1,467$ mmol/l) ja tühja kõhu triglütseriidide taseme muutus esialgselt piiripealsest tasemest ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) kõrgeks ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹¹ Sageli tähteldati, et tühja kõhu seisundi üldkolesterooli tasemed muutusid esialgsetest normaalsetest ($< 4,39$ mmol/l) kõrgeteks ($\geq 5,17$ mmol/l). Tühja kõhu üldkolesterooli taseme muutumine esialgselt piiripealsest ($\geq 4,39$... $< 5,17$ mmol/l) kõrgeks ($\geq 5,17$ mmol/l) oli väga sage.

¹² Prolaktiini sisalduse suurenemist plasmas registreeriti 47,4 %-l noorukieas patsientidel.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

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

Muude meditsiiniliselt tähtsate üleannustamise tagajärgede hulka kuuluvad deliirium, krambid, kooma, võimalik maliigne 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 samas on registreeritud ellujäämist pärast ligikaudu 2 g olansapiini suukaudset manustamist.

Ravi

Olansapiinile puudub spetsiifiline antidoot. Oksendamise esilekutsumine ei ole soovitatav.

Üleannustamise 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.

Tuleb alustada sümptomaatilist ravi ja elutähtsate funktsioonide jälgimist vastavalt kliinilisele pildile, kaasa arvatud hüpotensiooni ja tsirkulatoorse kollapsi ravi ning hingamisfunktsiooni toetamine. Mitte kasutada adrenaliini, dopamiini ega muid beeta-agonistliku toimega sümptomimeetikume, kuna

beeta-stimulatsioon võib halvendada hüpotensiooni. Võimalike arütmiateavastamiseks on vaja rakendada kardiovaskulaarset monitooringut. Pidev meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antipsühhootilised ained: diasepiinid, oksasepiinid ja tiasepiinid, ATC-kood: N05AH03.

Farmakodünaamilised toimed

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

Prekliinilistes uuringutes on olansapiinil ilmnenud hulk afiinsusi (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 $M_1...M_5$, α_1 -adrenergiliste ja histamiini H_1 retseptorite suhtes. Loomade käitumisuurinud olansapiiniga on näidanud $5HT$, dopamiini ja kolinergilist antagonismi kooskõlas retseptoritega seondumise profiiliga. Olansapiini korral esines suurem *in vitro* afiinsus serotoniini $5HT_2$ kui dopamiini D_2 retseptorite suhtes ja suurem $5HT_2$ kui D_2 aktiivsus *in vivo* mudelites. Elektrofüsioloogilised uuringud näitasid, et olansapiin vähendab selektiivselt mesolimbiliste (A_{10}) dopamiinergiliste neuronite aktivatsiooni, omades samal ajal vaid nõrka toimet motoorse funktsiooniga seotud striataalsetele (A_9) juhteteedele. Olansapiin vähendas tingitud vältimisreaktsiooni (antipsühhootilist aktiivsust väljendav test) annustes, mis ei põhjusta katalepsiat (st motoorsetele kõrvaltoimetele viitav efekt). Erinevalt mõnest teisest antipsühhootilisest aineist tõstab olansapiin tundlikkust “anksiolüütilisele” testile.

Ühekordse suukaudse annuse (10 mg) positronemissioontomograafia (PET) uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et olansapiin hõivas rohkem $5HT_{2A}$ kui dopamiini D_2 retseptoreid. Lisaks sellele näitas skisofreeniapatsientidel läbi viidud üksikfootoniemissiooni kompuutertomograafiline (SPECT) uuring, et olansapiinravile alluvatel patsientidel esines madalam striataalsete D_2 retseptorite hõivatus kui mõnele muule antipsühhootilisele ravimile ja risperidoonile alluvatel patsientidel, kuid see oli võrreldav klosapiinile reageerivate patsientidega.

Kliiniline efektiivsus

Kahest platseebokontrollitud uuringust kahes ja kolmest võrdluspreparaadiga kontrollitud uuringust kahes, milles vaadeldi kokku rohkem kui 2900 positiivset ja negatiivset sümptomaatikat omavat skisofreeniahaiget, seostati olansapiini statistiliselt tunduvalt paremate tulemustega nii negatiivsete kui positiivsete sümptomite osas.

Skisofreenia, skisoafektiivsete ning sellega seotud häirete rahvusvahelisele, topeltpimedale võrdlusuuringule, milles vaadeldi 1481 patsienti, kellel kaasnesid mitmesuguste raskusastmetega depressiooni sümptomid (keskmine punktisumma enne ravi oli 16,6 Montgomery-Asbergi depressiooniskaala järgi), tehti prospektiivne sekundaarne analüüs, kus hinnati meeleolu punktisumma muutust ravi algusest kuni lõpuni. Analüüs näitas olansapiini (-6,0) statistiliselt olulist paremust ($p=0,001$) haloperidooliga (-3,1) võrreldes.

Bipolaarse häire mania või segatüüpi episoodidega patsientidel vähendas olansapiin mania sümptomaatikat 3 nädala jooksul efektiivsemalt kui platseebo ja valproaatseminaatium (divalproeks). Samuti ilmnesis olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad, kui võrrelda 6. ja 12. nädalal hinnatud mania ja depressiooni sümptomaatilise remissiooniga patsientide osakaalu. Kaasneva ravi uuringus, kus patsientidele, keda oli eelnevalt vähemalt kaks nädalat ravitud kas liitiumi või valproaadiga, manustati lisaks 10 mg olansapiini (kombineerituna liitiumi või valproaadiga) selgus, et kuue nädala möödudes olid mania sümptomid vähenenud enam kui liitiumi või valproaadi monoterapiaga 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 ilmutas ka statistiliselt olulist eelist platseeboga võrreldes nii mania kui depressiooni retsidiveerumise vältimises.

Ühes teises 12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus mania episoodidega patsientidel, kes olid saavutanud remissiooni olansapiini ja liitiumi kombinatsiooniga ning keda 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 kaasneva ravi uuringus mania või segatüüpi episoodidega patsientidel, kes olid stabiliseeritud olansapiini ja meeleolu stabiliseeriva ravimiga (liitium või valproaat), ei olnud pikaajaline olansapiini kombineeritud ravi liitiumi või valproaadiga statistiliselt oluliselt parem kui liitiumi või valproaadi monoteerapia, võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Olansapiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi, saavutades maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 5...8 tunni jooksul. Toit imendumist ei mõjuta. Absoluutset suukaudset biosaadavust intravenoosse manustamise suhtes ei ole määratud.

Jaotumine

Kontsentratsioonide vahemikus ligikaudu 7 kuni 1000 nanogrammi/ml oli olansapiini seonduvus plasmavalkudele ligikaudu 93%. Olansapiin seondub peamiselt albumiinile ja α_1 -happe glükoproteiinile.

Biotransformatsioon

Olansapiin metaboliseerub maksas konjugatiivseid ja oksüdatiivseid teid pidi. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on 10-N-glükuroniid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Tsütokroomid P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 aitavad kaasa N-desmetüül- ja 2-hüdroksümetüülmetaboliitide moodustumisele, mõlemad metaboliidid ilmutasid loomkatsetes olansapiinist tunduvalt nõrgemat farmakoloogilist aktiivsust *in vivo*. Domineeriv farmakoloogiline toime on pärit esialgselt olansapiinilt. Pärast suukaudset manustamist varieerus keskmine lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel inimestel vastavalt vanusele ja soole.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist varieerus keskmine lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel inimestel vastavalt vanusele ja soole.

Tervetel eakatel (65-aastased ja vanemad) oli võrreldes nooremate inimestega keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (51,8 *versus* 33,8 tundi) ja kliirens aeglustunud (17,5 *versus* 18,2 l/h). Farmakokineetilised erinevused, mida täheldati eakate seas, jäid samasse vahemikku nagu mitte-eakatel. 44 üle 65 aastasel skisofreeniahaigel ei olnud annused 5...20 mg ööpäevas 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). Ometi ilmnes, et olansapiin (5...20 mg) omab nii nais- (n=467) kui meespatsientidel (n=869) võrreldavat ohutusprofiili.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) ei ilmnenu tervete inimestega võrreldes mingit olulist erinevust keskmises eliminatsiooni poolväärtusajas (37,7 *versus* 32,4 tundi) ega kliirensis (21,2 *versus* 25,0 l/h). Massi tasakaalu uuringust näitas, et ligikaudu 57 % radioaktiivselt märgistatud olansapiinist esines uriinis, 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 (mehed ja naised), oli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (38,6 *versus* 30,4 tundi) ja kliirens vähenenud (18,6 *versus* 27,7 l/h).

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

Uuringust, milles hinnati olansapiini farmakokineetikat kaukaaslastel, jaapanlastel ja hiinlastel, ei ilmnenu 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

Akuutne (üksikannuse) toksilisus

Suukaudse toksilisuse nähud närilistel olid iseloomulikud tugevatoimelistele neuroleptikumidele: hüpokaatiivsus, kooma, treemor, kloonilised krambid, süljevoolus ja pärstid kehakaalu tõus. Keskmine surmav annus oli ligikaudu 210 mg/kg (hiired) ja 175 mg/kg (rotid). 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 kuni 3 kuud hiirtel ja kuni 1 aasta rottidel ja koertel, ilmnusid valdavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised häired. KNS pärssimisele kujunes välja tolerantsus. Suurtes annustes korral kasvu parameetrid vähenesid. Kõrgenenud prolaktiini sisaldusega seotud mööduvateks nähtudeks rottidel olid munasarjade ja emaka massi vähenemine ning vaginaalepiteeli ja piimanäärmete morfoloogilised muutused.

Hematoloogiline toksilisus

Toimeid hematoloogilistele parameetritele avastati kõigil liikidel. Nende hulka kuulusid annusest sõltuv tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine hiirtel ja mittespetsiifiline tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine rottidel, kuid mingeid tõendeid luuüdi tsütotoksilisuse kohta ei leitud. 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. Tsütopeenilistel koortel ei avastatud kõrvaltoimeid luuüdi eel- ega proliferatsioonirakkudele.

Reproduktsoonitoksilisus

Olansapiin ei ole avaldanud teratogeenset toimet. Sedatsioon pärssis isaste rottide paaritumisaktiivsust. Indlustsüklitele mõjusid annused 1,1 mg/kg (3-kordne inimese maksimaalne annus) ning reproduktiooni parameetreid mõjutasid rottidel annused 3 mg/kg (9-kordne inimese maksimaalne annus). Olansapiini saanud rottide järglaskonnas on täheldatud loote arengu peetust ning järglaste aktiivsusetaseme ajutist langust.

Mutageensus

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

Kantserogeensus

Hiirtel ja rottidel tehtud uuringu tulemustest järeldati, et olansapiin ei ole kantserogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos (E460a)
Mannitool (E421)
Preželatiniseeritud maisitärklis
Krospovidoon
Naatriumlaaurüülsulfaat
Aspartaam (E951)
Guarkummi (E412)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E572)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC/Al perforatsiooniga blistrid

Pakendis 14, 28, 30, 35, 56, 70, 98 suus dispergeeruvat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 652909
10 mg: 652709
15 mg: 652609
20 mg: 652809

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.11.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2013