

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOOSTAVALD

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Cipla 2,5 mg kaetud tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kaetud tablett sisaldab 2,5 mg olansapiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained: Iga kaetud tablett sisaldab 80.7 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett

Valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaetud tabletid, mille ühele poolele on pressitud "2.5" ja teisele küljele "OLZ".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Olanapiin on näidustatud skisofreenia raviks.

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

Olanapiin on näidustatud keskmise raskusega või raske maania episoodi raviks.

Bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel, kellel maania episood on allunud olansapiinravile, on olansapiin näidustatud retsidiivide profülaktikaks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Skisofreenia: Olanapiini soovituslik algannus on 10 mg/ööpäevas.

Maania episood: Algannuseks monoterapia korral on 15 mg ööpäevase üksikannusena või 10 mg ööpäevas kombineeritud ravi korral (vt lõik 5.1).

Retsidiivide profülaktika bipolaarse meeleoluhäire korral: Soovitatav algannus on 10 mg/ööpäevas. Patsientidel, kes on saanud olansapiini maania episoodi raviks, jätkake retsidiivi profülaktikat sama annusega. Uue maania, segatüüpi või depressiooni episoodi esinemisel tuleb olansapiinravi jätkata (vajadusel annust kohandades), millele vastavalt kliinilistele näidustustele lisatakse meeleolusümptomite ravi.

Nii skisofreenia, maania episoodi kui ka bipolaarse meeleoluhäire profülaktilise ravi jooksul võib ööpäevast annust pärastpoole 5 ... 20 mg piirides individuaalse kliinilise seisundi põhjal korrigeerida. Annuse tõstmist suuremaks kui soovitatav algannus soovitatakse alles pärast vastavat kliinilise seisundi hindamist ning see peaks toimuma vähemalt 24-tunniliste intervallidega. Olanapiini võib manustada söögiaegadest olenemata, kuna toit ei mõjusta imendumist. Olanapiinravi lõpetamisel tuleb arvestada annuse järk-järgulise vähendamise vajadusega.

Pediaatriline populatsioon

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 kaalutõusu 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/ööpäev) tingimata näidustatud, kuid seda tuleks kaaluda, kui kliinilised tegurid seda õigustavad (vt 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 erilise ettevaatusega.

Sugu

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

Suitsetajad

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

Kui esineb rohkem kui üks aeglasemat metabolismi põhjustav tegur (naissugu, kõrge iga, mitesuitsetamine), tuleks kaaluda algannuse alandamist. Annuse tõstmist peab nendel juhtudel eelnevalt tõsiselt kaaluma.

(Vt lõike 4.5 ja 5.2)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Teadaolev kitsanurgaga glaukoomi oht.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Dementsusega seotud psühhooos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei ole kinnitatud dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäirete raviks, mistõttu teda ei soovitata kasutada sellel eripopulatsioonil 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). Suurem suremus 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 > 65 aasta, düsfaagia, sedatsioon, alatoitumine ja dehüdratsioon, kopsuhaigused (nt pneumoonia kas koos aspiratsiooniga või ilma), või samaaegne bensodiasepiinravi. Siiski vaatamata riskifaktoritele oli suremus olansapiinravi saanud patsientidel suurem kui platseebo rühmas.

Samades kliinilistes uuringutes täheldati ajuveresoonkonna kõrvaltoimeid (AVKT, nt ajuinfarkt, transitoorne ajuisheemia), sh surmajuhtumeid. Olansapiiniga ravitud patsientidel esines kolm korda rohkem AVKT-id kui platseebo patsientidel (vastavalt 1,3 % ja 0,4 %). Kõigil olansapiini või platseeboga ravitud patsientidel, kel tekkis AVKT, täheldati eelnevalt riskifaktorite olemasolu. Vanust

üle 75 eluaasta ja vaskulaarset/sega tüüpi dementsust määratleti olansapiinravi korral AVKT riskifaktoritena. Olansapiini efektiivsus ei leidnud tõestust nendes uuringutes.

Parkinsoni tõbi

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

Maliigne neuroleptikumisündroom (MNS)

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

Hüperglükeemia ja diabeet

Aeg-ajalt on teateid hüperglükeemiast ja/või eelneva diabeeti arengemisest, millega on vahel kaasnenud ketoatsidoos või kooma, kaasa arvatud mõned suhkruhaiguse juhtumid (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on täheldatud eelnevat ülekaalulisust, mis võib olla seda soodustavaks teguriks. Soovitatav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamisharjetele, nt vere suhkrusisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas OLANZAPINE CIPLA'ga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia tunnuste ja sümptomite suhtes (nagu polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning diabeedi või diabeedi riskifaktoritega patsiente tuleb regulaarselt jälgida kontrolli halvenemise suhtes veresuhkru väärtuste üle. Regulaarselt tuleb kontrollida kehakaalu, nt algväärtus, 4, 8 ja 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord kvartalis.

Lipiidide muutused

Platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati olansapiiniga ravitud patsientidel soovimatuid lipiidide muutusi (vt lõik 4.8). Lipiidide muutusi tuleks käsitleda kliiniliselt asjakohastena, eriti üli- või alilipiideemilistel ja lipiidide häirete riskifaktoritega patsientidel. Antipsühhootikumide, sealhulgas OLANZAPINE CIPLA'ga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida lipiidide sisaldust vastavalt antipsühhootikumide kasutamisharjetele, nt algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord iga 5 aasta järel.

Antikoliinergiline toime

Kaasuvad haigused: Samal ajal kui olansapiinil ilmnes *in vitro* antikoliinergiline 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

Tavaliselt, eriti ravi varajases faasis, on esinenud maksa aminotransferaaside ALAT ja ASAT aktiivsuse mööduvat, asümptomaatilist tõusu. Patsientidega, kellel on ALAT ja/või ASAT tõusnud, kellel esinevad maksakahjustuse sümptomid, kellel esinevad eelnevalt piiratud maksafunktsiooni reserviga seotud seisundid ning patsientidega, keda ravitakse potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega, tuleb olla ettevaatlik ning neid tuleb jälgida. Hepatiidi (ka hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatud maksakahjustus) diagnoosimisel tuleb olansapiinravi lõpetada.

Neutropeenia

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

Ravi katkestamine

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

QT intervall

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

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$) on registreeritud olansapiinravi ajalise kokkulangemist venoossete trombembooliatega. Venoossete trombembooliate ja olansapiinravi kausaalset seost ei ole tõestatud. Siiski kuna skisofreenia patsientidel esineb sageli venoossete trombembooliate omandatud riskifaktoreid, tuleb kindlaks teha kõik võimalikud VTE riskifaktorid, nt patsiendi immobilisatsioon, ning rakendada profülaktilisi meetmeid.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

Krambid

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

Tardiivne düskineesia

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

Posturaalne hüpotensioon

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

Kardiaalne äkksurm

Olansapiini turustusjärgsetes raportides 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 antipsühhootikumidega.

mittesaavate patsientidega. Uuringus olansapiiniga oli kaasuv risk võrreldav ühendanalüüsi kaasatud atüüpiliste antipsühhootikumide riskiga.

Pediaatriline populatsioon

Olansapiin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. 13-17 aastaste patsientide seas läbiviidud uuringutes täheldati mitmeid erinevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas kaalutõus, 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).

Laktoos

OLANZAPINE CIPLA tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohiks manustada patsientidele, kel on harva esinevaid pärilikke probleeme galaktoosi taluvuse suhtes, Lapp puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pediaatriline populatsioon

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toimet

Kuna olansapiin metaboliseeritakse CYP1A2 poolt, siis ravimid, mis indutseerivad või inhibeervad spetsiifiliselt seda isoensoümi, 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. Sellega ei kaasne tõenäoliselt olulisi kliinilisi tagajärgi, kuid soovitatatakse 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} tõusis pärast fluvoksamiini manustamist naissoost mittersuitsetajatel keskmiselt 54 % ja meessoost suitsetajatel 77 % võrra. Olansapiini AUC tõusis keskmiselt vastavalt 52 % ja 108 % võrra. Patsientidel kes kasutavad fluvoksamiini või teisi CYP1A2 inhibiitoreid nagu tsiprofloksatsiin, tuleb kaaluda olansapiini madalama algannuse kasutamist. Ravi alustamisel CYP1A2 inhibiitoriga tuleb kaaluda olansapiini annuse vähendamist.

Biosaadavuse vähenemine

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

Fluoksetiin (CYP2D6 inhibiitor), antatsiidide (alumiiniumi, magneesiumi) ja tsimetidiini üksikannused ei mõjusta 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 isoensoüme (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 olansapiinravi alustamist samal ajal vajaks valproaadi annus korrigeerimist.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

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

QTc intervall

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatega ei ole läbi viidud adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid. Naised peaksid teavitama oma arsti, kui nad rasestuvad või kavatsevad rasestuda olansapiini kasutamise ajal. Pärast uuringute tõttu inimestel peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

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

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud

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

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

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

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired			
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeen ¹⁰		Trombotsütopeen ¹¹
Immuunsüsteemi häired			
		Ülitundlikkus ¹¹	
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Kaalutõus ¹	Kolesteroollitaseme 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 letaalse lõppega juhud (vt lõik 4.4) ¹¹	Hüpotermia ¹²
Närvisüsteemi häired			
Unisus	Pearinglus Akatiisia ⁶ Parkinsonism ⁶ Düskineesia ⁶	Enamikel juhtudel esinesid anamneesis krambid või kramplike riskifaktorid ¹¹ Düstoonia (sh okulogüatsioon) ¹¹ Tardiivdüskineesia ¹¹ Amneesia ⁹ Düsartria	Maligne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ravi katkestamise sümptomid ^{7, 12}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
		Epistaksis ⁹	
Südame häired			
		Bradükardia QT _c intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) ¹¹
Vaskulaarsed häired			
Ortostaatiline hüpotensioon ¹⁰		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired			
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh. kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus ⁹	Pankreatiit ¹¹
Maksa- ja sapiteede häired			
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv,		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi

	asüptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		maksakahjustus) ¹¹ .
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia	
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused			
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹
Neeru- ja kuseteede häired			
		Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
	Erektsioonihäired meestel Libiido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rinnanäärmete suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/rinnanäärmete suurenemine meestel	Priapism
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
	Asteenia Väsimus Tursed Pürektsia ¹⁰		
Uuringud			
Prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ⁸	Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ⁸ Suurenenud alkalaarne fosfataas ⁸ Suurenenud gamma glutamüültransferaasi hulk ¹⁰ Kõrge kusi happetase ¹⁰	Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus Suurenenud bilirubiini hulk	Suurenenud alkaliinfosfataas
			Pole teada
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			
			Ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)

¹ Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriates. Pärast 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 %).

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

³ Täheledatai 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 ($\geq 5,17 \dots < 6,2$ mmol/l) muutumine kõrgeks ($\geq 6,2$ mmol/l) oli väga sage.

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

⁵ Täheledatai 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 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 tardiivdüsüneesiat 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 Kuni 12-nädalases kliinilises uuringus ületas plasma prolaktiini sisaldus normväärtuse ülemise piiri ligikaudu 30 % olansapiiniga ravitud patsientidest, kellel prolaktiini algväärtus oli normipiires. Enamikul nendest patsientidest oli suurenemine üldiselt väheke ja jäi allapoole kahekordsest normväärtuse ülemisest piirist.

⁹ Kõrvaltoime on identifitseeritud kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

¹⁰ Hinnatuna mõõdetud väärtusega kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

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

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

Pikaajaline avaldamine (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kel esines kliiniliselt olulisi muutusi kaalutõusus, glükoositasemetes, üld-/LDL/HDL kolesterooli või triglütseriidide tasemetes, tõusis aja jooskul. Täiskasvanud patsientidel, kes läbisid 12-kuulise ravi, aeglustus keskmise veresuhkru taseme tõus pärast umbes 6 kuu möödumist.

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakate dementsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes kaasnesid olansapiinraviga suurem suremus, ajuveresoonkonna häirete esinemissagedus ja kognitiivse funktsiooni märgatavam langus kui platseebo korral (vt lõik 4.4). Selles patsiendirühmas täheldati seoses olansapiiniga väga sagedaste kõrvaltoimetena ebakindlat kõnnakut ja kukkumisi. Sagedaste kõrvaltoimetena registreeriti pneumooniat, hüpertermiat, letargiat, erüteemi, nägemishallutsinatsioonid ja uriinipidamatust.

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

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

Pediaatriline populatsioon

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

Järgnev tabel loetleb kõrvaltoimed, mida on noorte patsientide (vanuses 13-17 aastat) seas täheldatud suurema sagedusega kui täiskasvanute seas või kõrvaltoimed, mis on registreeritud ainult noorukitega läbiviidud lühiajalistest uuringutest. Kliiniliselt oluline kaalutõus ($\geq 7\%$) esineb sagedamini noorukite populatsioonis võrreldes vastavate avaldumistega täiskasvanute seas. Kaalutõus, kaalutalus 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 ($\geq 1/10$), Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Kaalutõus ¹³ , triglütseriidide sisalduse tõus ¹⁴ , suurenenud söögiisu. Sage: Kolesteroolitaseme tõus ¹⁵
Närvisüsteemi häired Väga sage: Sedatsioon (sh: liiguniskus, letargia, unisus).
Seedetrakti häired Sage: Suukuivus
Maksa- ja sapiteede häired Väga sage: Maksa aminotransferaside tõus (ALAT/ASAT; vt lõik 4.4).
Uuringud Väga sage: Vähenenud üldbilirubiini tase, suurenenud GGT, prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ¹⁶ .

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

¹⁴ Vaadeldi esialgselt normaalset taset tühja kõhu seisundis ($< 1,016$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 1,467$ mmol/l) ja esialgse piiripealse tühja kõhu triglütseriidide taseme ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) muutumist kõrgeks ($\geq 1,467$ mmol/l).

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

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Muude meditsiiniliselt tähtsate tagajärgede hulka kuuluvad deliirium, krambid, kooma, võimalik maliigne neuroleptikumisündroom, hingamistegevuse pärssimine, (võõrkehade, vedelike) aspiratsioon, vererõhu tõus või langus, südamearütmiaid (< 2 % üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast umbes 2 g 1500 mg-list 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 kuni 60 % võrra.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tiasepiinid, oksasepiinid ja tiasepiinid, ATC-kood: N05AH03.

Farmakodünaamilised omadused

Olansapiin on antipsühhootiline, maaniavastane 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}-, 5HT₃-, 5HT₆-, dopamiini D₁-, D₂-, D₃-, D₄-, D₅-, koliinergiliste muskariini M₁-M₅, α 1-adrenergiliste ja histamiini H₁-retseptorite suhtes. Loomade käitumise uuringud olansapiiniga on näidanud 5HT, dopamiini ja koliinergilist antagonismi kooskõlas retseptoritega seondumise profiiliga. Olansapiini korral esines suurem *in vitro* afiinsus serotoniini 5HT₂ kui dopamiini D₂-retseptorite suhtes ja suurem 5HT₂- kui D₂-aktiivsus *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. Psühhosümpaatilise aktiivsuse näitavas testis vähendas olansapiin tingitud vältimisreaktsiooni katalapsiat tekitavatest annustest väiksemates annustes, mis osutab motoorsetele kõrvaltoimetele. 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 D₂-retseptoreid. Lisaks

eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest (SPECT) uuringust, et olansapiinravile alluvatel patsientidel esines madalam juttkeha D₂ retseptorite hõivatus kui mõnele muule antipsühhootilisele ravimile ja risperidoonile alluvatel patsientidel, kuid olles 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, oli olansapiin seotud statistiliselt tunduvalt paremate tulemustega nii negatiivsete kui positiivsete sümptomite osas.

Viidi läbi rahvusvaheline, topeltpime võrdlev uuring, milles vaadeldi 1481 patsienti skisofreenia, skisoafektiivsete ning nendega seotud häiretega, kellel kaasnesid mitmesuguse raskusastmega depressiooni sümptomid (keskmine punktisumma enne ravi oli 16,6 Montgomery-Asbergi depressiooniskaala järgi). Selle uuringu prospektiivne sekundaarne analüüs, mis hindas meeleolu punktisumma muutust ravi algusest kuni lõpuni, näitas olansapiini (-6,0) statistiliselt olulist paremust ($p=0,001$) haloperidooliga (-3,1) võrreldes.

Bipolaarse häire maania või segatüüpi episoodidega patsientidel näitas olansapiin maania sümptomaatika vähendamises 3 nädala jooksul paremat efektiivsust kui platseeb ja seminaatriumvalproaat (divalproeks). Samuti ilmneseid olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nendel patsientidel, kellel saabus maania ja depressiooni sümptomaatiline remissioon 6 ja 12 nädala jooksul. 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 maania sümptomite suurem vähenemine kui liitiumi või valproaadi monoterapiaga korral.

12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania episoodidega patsientidel, kes olid saavutanud remissiooni olansapiini abil ning randomiseeriti seejärel olansapiinile või platseebale, ilmnese olansapiinil statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes bipolaarse retsidiivi vältimise esmase tulemusnäitajana. Olansapiin ilmutas ka statistiliselt olulist eelist platseeboga võrreldes nii maania kui depressiooni retsidiveerumise vältimise osas.

Ühes teises 12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania 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 kaasneva ravi uuringus maania või segatüüpi episoodidega patsientidel, kes olid stabiliseeritud olansapiini ja meeleolu stabiliseerijaga (liitiumi või valproaadiga), ei näidanud pikaajaline olansapiini kombinatsioon liitiumi või valproaadiga statistiliselt olulist paremust liitiumi või valproaadi monoterapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

Pediaatriline populatsioon

Kogemus noorukitega (vanuses 13-17 aastat) on piiratud skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse maania 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 kaal oluliselt rohkem, võrreldes täiskasvanutega. Muudatuste ulatus tühja kõhu puhuse üldkolesterooli, LDL kolesterooli, triglütseriidide ja prolaktiini tasemetes (vt lõigud 4.4 ja 4.8) olid noorukitel suuremad, võrreldes täiskasvanutega. Puuduvad andmed tõhususe säilitamise osas ning andmed pikaajalise ohutuse kohta on piiratud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Olansapiini plasmavalkude seonduvus oli umbes 93 % kontsentratsioonide vahemikus ~ 7...1000 ng/ml. Olansapiin seondub peamiselt albumiini ja happelise α_1 -glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Olansapiin metaboliseerub maksas konjugatiivseid ja oksüdatiivseid teid pidi. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on 10 N-glükuroniid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Tsütokroomid P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 aitavad kaasa N-desmetüül- ja 2-hüdroksümetüülmetaboliitide moodustumisele, kusjuures mõlemad metaboliidid ilmutasid loomkatsetes olansapiinist tunduvalt nõrgemat farmakoloogilist aktiivsust *in vivo*. Domineeriv farmakoloogiline toime on pärit esialgselt olansapiinilt.

Eliminatsioon

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

Tervetel vanuritel (65-aastased ja vanemad) oli võrreldes nooremate inimestega keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (51,8 versus 33,8 tundi) ja kliirens oli aeglustunud (17,5 versus 18,2 l/t). Vanuritel võivad farmakokineetilised parameetrid varieeruda samades piirides nagu noorematel inimestel. 44 skisofreeniahaigel (üle 65 aasta vanal) on olnud 5...20 mg-sed annused seotud ühegi märkimisväärse kõrvaltoimega.

Naistel oli meespatsientidega võrreldes keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg mõnevõrra pikenenud (36,7 versus 32,3 tundi) ja kliirens vähenenud (18,8 versus 27,3 l/t). Ometi ilmnes, et olansapiin (5...20 mg) omab nii nais- (n=467) kui meespatsientide (n=869) võrreldavat ohutusprofiili.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) ei ilmnunud tervete inimestega võrreldes mingit olulist erinevust keskmises eliminatsiooni poolväärtusajas (37,7 versus 32,4 tundi) ega kliirensis (21,2 versus 25,0 l/t). Massi tasakaalu uuringust nähtus, et ligikaudu 57 % radioaktiivselt märgistatud olansapiinist esines uriinis, peamiselt metaboliitidena.

Suitsetajad

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

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

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

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

Pediaatiline populatsioon

Noorukid (vanuses 13-17 aastat): Olansapiini farmakokineetika noorukite ja täiskasvanute vahel on sarnane. Noorukitel oli kliinilistes uuringutes olansapiini keskmine ekspositsioon ligikaudu 27 % kõrgem. Demograafilised erinevused noorukite ja täiskasvanute vahel on keskmine kehakaal ning

noorukite seas esineb vähem suitsetajaid. Need faktorid põhjustavad tõenäoselt noorukitel täheldatud kõrgemat toimeaine ekspositsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutne (üksikannuse) toksilisus

Peroraalse toksilisuse nähud närilistel olid iseloomulikud tugevatele neuroleptikumidele ja nende hulka kuulusid hüpoaktiivsus, kooma, treemor, kloonilised krambid, süljevoolus ja pärsitud kaalutõus. Keskmine surmav annus oli ligikaudu 210 mg/kg (hiirtel) ja 175 mg/kg (rottidel). Koerad talusid ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 100 mg/kehakaalu kg, ilma et oleks esinenud surmajuhtumeid. Kliinilisteks nähtudeks olid sedatsioon, ataksia, treemor, südame löögisageduse tõus, raskenenud hingamine, pupillide kitsenemine ja isutus. Ahvidel kutsusid ühekordsed suukaudsed annused kuni 100 mg/kehakaalu kg esile üleväsimust ning suuremad annused – teadvuse häireid.

Korduvannuse toksilisus

Uuringutes, mis kestsid kuni 3 kuud hiirtel ja kuni 1 aasta rottidel ja koertel, ilmnemisele viidavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. 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, ja nende hulka kuulusid annusest sõltuv tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine hiirtel ja inimespetsiifiline tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine rottidel, kuid mingeid tõendeid luuüdi tsütotoksilisuse kohta ei avastatud. Vähestel koertel, keda raviti annustega 8 või 10 mg/kehakaalu kg/ööpäevas (tsirkuleeriva olansapiini koguhulk [AUC] on 12 kuni 15 korda suurem kui inimesel, kes on saanud 12 mg annuse), arenesid neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia, mis olid mööduvad. Tsütopeenilistel koertel 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/kehakaalu kg (3-kordne inimese maksimaalne annus) ning reproduktiooni parameetreid mõjustasid rottidel annused 3 mg/kehakaalu 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 standardsetes testides, mille hulka kuulusid bakterioloogilised mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

Lähtudes uuringutulemustest hiirte ja rottidega järeldati, et olansapiin ei ole kantserogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat,
maisitärklis,
hüdrosüpropüültselluloos,
magneesiumstearaat.

Tableti kate

Valge Opadry II-kate sisaldab:
Hüpromelloosi (E464),
titaandioksiidi (E171),
laktoosmonohüdraati,
polüetüleenglükool 3000,
glütserooltriatsetaati.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Külmstantsitud alumiiniumblisterpakendis karpides, mis sisaldavad 28 või 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/426/001 – Olanzapine Cipla – 2.5 mg – kaetud tabletid – 28 tabletti karbis.
EU/1/07/426/002 – Olanzapine Cipla – 2.5 mg – kaetud tabletid – 56 tabletti karbis.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo kuupäev: 14 November 2007

Müügiloo uuendamise kuupäev: 01. oktoober 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Cipla 5 mg kaetud tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kaetud tablett sisaldab 5 mg olansapiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained Iga kaetud tablett sisaldab 161.3 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett

Valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaetud tabletid, mille ühele poolele on pressitud "OLZ 5" ja teisele küljele "NEO".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Olanapiin on näidustatud skisofreenia raviks.

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

Olanapiin on näidustatud keskmise raskuse või raske maania episoodi raviks.

Bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel, kellel maania episood on allunud olansapiinravile, on olansapiin näidustatud retsidiivide profülaktikaks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Skisofreenia: Olanapiini soovituslik algannus on 10 mg/ööpäevas.

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

Retsidiivide profülaktika bipolaarse meeleoluhäire korral: Soovitatav algannus on 10 mg/ööpäevas. Patsientidel, kes on saanud olansapiini maania episoodi raviks, jätkake retsidiivi profülaktikat sama annusega. Uue maania, segatüüpi või depressiooni episoodi esinemisel tuleb olansapiinravi jätkata (vajadusel annust kohandades), millele vastavalt kliinilistele näidustustele lisatakse meeleolusümptomite ravi.

Nii skisofreenia, maania episoodi kui ka bipolaarse meeleoluhäire profülaktilise ravi jooksul võib ööpäevast annust pärastpoole 5 ... 20 mg piirides individuaalse kliinilise seisundi põhjal korrigeerida. Annuse tõstmist suuremaks kui soovitatav algannus soovitatakse alles pärast vastavat kliinilise seisundi hindamist ning see peaks toimuma vähemalt 24-tunniliste intervallidega. Olanapiini võib manustada söögiaegadest olenemata, kuna toit ei mõjusta imendumist. Olanapiinravi lõpetamisel tuleb arvestada annuse järk-järgulise vähendamise vajadusega.

Pediaatriline populatsioon

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 kaalutõusu 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/ööpäev) tingimata näidustatud, kuid seda tuleks kaaluda, kui kliinilised tegurid seda õigustavad (vt 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 erilise ettevaatusega.

Sugu

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

Suitsetajad

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

Kui esineb rohkem kui üks aeglasemat metabolismi põhjustav tegur (naissugu, kõrge iga, mitesuitsetamine), tuleks kaaluda algannuse alandamist. Annuse tõstmist peab nendel juhtudel eelnevalt tõsiselt kaaluma.

(Vt lõike 4.5 ja 5.2)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Teadaolev kitsanurgaga glaukoomi oht.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Dementsusega seotud psühhooos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei ole kinnitatud dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäirete raviks, mistõttu teda ei soovitata kasutada sellel eripopulatsioonis 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). Suurem suremus 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 > 65 aasta, düsfaagia, sedatsioon, alatoitumine ja dehüdratsioon, kopsuhaigused (nt pneumoonia kas koos aspiratsiooniga või ilma), või samaaegne bensodiasepiini ravi. Siiski vaatamata riskifaktoritele oli suremus olansapiinravi saanud patsientidel suurem kui platseebo rühmas.

Samades kliinilistes uuringutes täheldati ajuveresoonkonna kõrvaltoimeid (AVKT, nt ajuinfarkt, transitoorne ajuisheemia), sh surmajuhtumeid. Olansapiiniga ravitud patsientidel esines kolm korda rohkem AVKT-id kui platseebo patsientidel (vastavalt 1,3 % ja 0,4 %). Kõigil olansapiini või platseeboga ravitud patsientidel, kel tekkis AVKT, täheldati eelnevalt riskifaktorite olemasolu. Vanust

üle 75 eluaasta ja vaskulaarset/sega tüüpi dementsust määratleti olansapiinravi korral AVKT riskifaktoritena. Olansapiini efektiivsus ei leidnud tõestust nendes uuringutes.

Parkinsoni tõbi

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

Maliigne neuroleptikumisündroom (MNS)

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

Hüperglükeemia ja diabeet

Aeg-ajalt on teateid hüperglükeemiast ja/või eelneva diabeeti arengemisest, millega on vahel kaasnenud ketoatsidoos või kooma, kaasa arvatud mõned suhkruhaiguse juhtumid (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on täheldatud eelnevat ülekaalulisust, mis võib olla seda soodustavaks teguriks. Soovitatakse kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamisharjumistele, nt vere suhkrusisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas OLANZAPINE CIPLA'ga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia tunnuste ja sümptomite suhtes (nagu polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning diabeedi või diabeedi riskifaktoritega patsiente tuleb regulaarselt jälgida kontrolli halvenemise suhtes veresuhkru väärtuste üle. Regulaarselt tuleb kontrollida kehakaalu, nt algväärtus, 4, 8 ja 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord kvartalis.

Lipiidide muutused

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

Antikoliinergiline toime

Kaasuvad haigused: Samal ajal kui olansapiinil ilmnes *in vitro* antikoliinergiline 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

Tavaliselt, eriti ravi varajases faasis, on esinenud maksa aminotransferaaside ALAT ja ASAT aktiivsuse mööduvat, asümptomaatilist tõusu. Patsientidega, kellel on ALAT ja/või ASAT tõusnud, kellel esinevad maksakahjustuse sümptomid, kellel esinevad eelnevalt piiratud maksafunktsiooni reserviga seotud seisundid ning patsientidega, keda ravitakse potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega, tuleb olla ettevaatlik ning neid tuleb jälgida. Hepatiidi (ka hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatud maksakahjustus) diagnoosimisel tuleb olansapiinravi lõpetada.

Neutropeenia

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

Ravi katkestamine

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

QT intervall

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

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$) on registreeritud olansapiinravi ajalise kokkulangemise venoossete trombembooliatega. Venoossete trombembooliate ja olansapiinravi kausaalset seost ei ole tõestatud. Siiski kuna skisofreenia patsientidel esineb sageli venoossete trombembooliate omandatud riskifaktoreid, tuleb kindlaks teha kõik võimalikud VTE riskifaktorid, nt patsiendi immobilisatsioon, ning rakendada profülaktilisi meetmeid.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

Krambid

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

Tardiivne düskineesia

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

Posturaalne hüpotensioon

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

Kardiaalne äkksurm

Olansapiini turustusjärgsetes raportides 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 antipsühhootikumidega.

mittesaavate patsientidega. Uuringus olansapiiniga oli kaasuv risk võrreldav ühendanalüüsi kaasatud atüüpiliste antipsühhootikumide riskiga.

Pediaatriline populatsioon

Olansapiin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. 13-17 aastaste patsientide seas läbiviidud uuringutes täheldati mitmeid erinevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas kaalutõus, 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).

Laktoos

OLANZAPINE CIPLA tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohiks manustada patsientidele, kel on harva esinevaid pärilikke probleeme galaktoosi taluvuse suhtes, Lapp puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pediaatriline populatsioon

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toimet

Kuna olansapiin metaboliseeritakse CYP1A2 poolt, siis ravimid, mis indutseerivad või inhibeervad spetsiifiliselt seda isoensoümi, 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. Sellega ei kaasne tõenäoliselt olulisi kliinilisi tagajärgi, kuid soovitatatakse 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} tõusis pärast fluvoksamiini manustamist naissoost mittersuitsetajatel keskmiselt 54 % ja meessoost suitsetajatel 77 % võrra. Olansapiini AUC tõusis keskmiselt vastavalt 52 % ja 108 % võrra. Patsientidel kes kasutavad fluvoksamiini või teisi CYP1A2 inhibiitoreid nagu tsiprofloksatsiin, tuleb kaaluda olansapiini madalama algannuse kasutamist. Ravi alustamisel CYP1A2 inhibiitoriga tuleb kaaluda olansapiini annuse vähendamist.

Biosaadavuse vähenemine

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

Fluoksetiin (CYP2D6 inhibiitor), antatsiidide (alumiiniumi, magneesiumi) ja tsimetidiini üksikannused ei mõjusta 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 isoensoüme (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 olansapiinravi alustamist samal ajal vajaks valproaadi annus korrigeerimist.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

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

QTc intervall

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatega ei ole läbi viidud adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid. Naised peaksid teavitama oma arsti, kui nad rasestuvad või kavatsevad rasestuda olansapiini kasutamise ajal. Pärast uuringute tõttu inimestel peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

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

Imetamine

Ühes tervete, imetavate naistega läbiviidud uuringust vastati, et olansapiin eritub rinnapiima. Keskmise aine 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 (tähelestatud $\geq 1\%$ patsientidest) registreeritud kõrvaltoimed olansapiini kasutamisel olid unisus, kehakaalu tõus, eosinofiilia, prolaktiini, kolesterooli, glükoosi ja triglütseriidide tasemete suurenemine (vt lõik 4.4), glükosuuria, söögiisu suurenemine, peeringlus, akatiisia, parkinsonism, leukopeenia, neutropeenia (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikoliinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, lööve, asteenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamüültransferaasi, kusihaape, kreatiniin fosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

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

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired			
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeen ¹⁰		Trombotsütopeen ¹¹
Immuunsüsteemi häired			
		Ülitundlikkus ¹¹	
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Kaalutõus ¹	Kolesteroollitaseme 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 letaalse lõppega juhud (vt lõik 4.4) ¹¹	Hüpotermia ¹²
Närvisüsteemi häired			
Unisus	Pearinglus Akatiisia ⁶ Parkinsonism ⁶ Düskineesia ⁶	Enamikel juhtudel esinesid anamneesis krambid või kramplike riskifaktorid ¹¹ Düstoonia (sh okulogüraatsioon) ¹¹ Tardiivdüskineesia ¹¹ Amneesia ⁹ Düsartria	Maligne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ravi katkestamise sümptomid ^{7,12}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
		Epistaksis ⁹	
Südame häired			
		Bradükardia QT _c intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) ¹¹
Vaskulaarsed häired			
Ortostaatiline hüpotensioon ¹⁰		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired			
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh. kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus ⁹	Pankreatiit ¹¹
Maksa- ja sapiteede häired			
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv,		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi) ¹¹

	asüptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		maksakahjustus).
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia	
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused			
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹
Neeru- ja kuseteede häired			
		Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
	Erektsioonihäired meestel Libiido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rinnanäärmete suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/rinnanäärmete suurenemine meestel	Priapism
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
	Asteenia Väsimus Tursed Pürektsia ¹⁰		
Uuringud			
Prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ⁸	Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ⁹ Suurenenud alkaalne fosfataas ⁹ Suurenenud gamma glutamüültransferaasi tase ¹⁰ Kõrge kusihaape tase ¹⁰	Suurenenud bilirubiini hulk	
			Pole teada
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			
			Ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)

¹ Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriates. Pärast 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 %).

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

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 glükoositasemetes ($< 5,56$ 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 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.

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

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

⁹ Kõrvaltoime on identifitseeritud kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

¹⁰ Hinnatuna mõõdetud väärtusega kliinilistes uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

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

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

Pikaajaline avastamine (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kel esines kliiniliselt olulisi muutusi kaalutõus, glükoositasemetes, üld-/LDL/HDL kolesterooli või triglütseriidide tasemetes, tõusis aja jooskul. Täiskasvanud patsientidel, kes läbisid 9-12-kuulise ravi, aeglustus keskmise veresuhkru taseme tõus pärast umbes 6 kuu möödumist.

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakate dementsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes kaasnesid olansapiinraviga suurem suremus, ajuveresoonkonna häirete esinemissagedus ja kognitiivse funktsiooni märgatavam langus kui platseebo korral (vt lõik 4.4). Selles patsiendirühmas täheldati seoses olansapiiniga väga sagedaste kõrvaltoimetena ebakindlat kõnnakut ja kukkumisi. Sagedaste kõrvaltoimetena registreeriti pneumooniat, hüpertermiat, letargiat, erüteemi, nägemishallutsinatsioonid ja uriinipidamatust.

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

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

Pediaatriline populatsioon

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

Järgnev tabel loetleb kõrvaltoimed, mida on noorte patsientide (vanuses 13-17 aastat) seas täheldatud suurema sagedusega kui täiskasvanute seas või kõrvaltoimed, mis on registreeritud ainult noorukitega läbiviidud lühiajalistest uuringutest. Kliiniliselt oluline kaalutõus ($\geq 7\%$) esineb sagedamini noorukite populatsioonis võrreldes vastavate avaldumistega täiskasvanute seas. Kaalutõus, kaalutalus 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 ($\geq 1/10$), Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Kaalutõus ¹³ , triglütseriidide sisalduse tõus ¹⁴ , suurenenud söögiisu. Sage: Kolesteroolitaseme tõus ¹⁵
Närvisüsteemi häired Väga sage: Sedatsioon (sh: liigunisus, letargia, unisus).
Seedetrakti häired Sage: Suukuivus
Maksa- ja sapiteede häired Väga sage: Maksa aminotransferaside tõus (ALAT/ASAT; vt lõik 4.4).
Uuringud Väga sage: Vähenenud üldbilirubiini tase, suurenenud GGT, prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ¹⁶ .

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

¹⁴ Vaadeldi esialgselt normaalset taset tühja kõhu seisundis ($< 1,016$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 1,467$ mmol/l) ja esialgse piiripealse tühja kõhu triglütseriidide taseme ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) muutumist kõrgeks ($\geq 1,467$ mmol/l).

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

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Muude meditsiiniliselt tähtsate tagajärgede hulka kuuluvad deliirium, krambid, kooma, võimalik maliigne neuroleptikumisündroom, hingamistegevuse pärssimine, (võõrkehade, vedelike) aspiratsioon, vererõhu tõus või langus, südamearütmiaid (< 2 % üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast umbes 2 g 1500 mg-list 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 kuni 60 % võrra.

Tuleb alustada sümptomaatilist ravi ja elutähtsate funktsioonide jälgimist vastavalt kliinilisele pildile, millega peab kaasnema 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 arütmiate avastamiseks on vaja rakendada kardiovaskulaarse monitoringu. Tähelepanelik meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tiasepiinid, oksasepiinid ja tiasepiinid, ATC-kood: N05AH03.

Farmakodünaamilised omadused

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

Prekliinilistes uuringutes on olansapiinil ilmnenu hulk afiinsusi (K_i ; < 100 nM) – serotoniini 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃-, 5HT₆-, dopamiini D₁-, D₂-, D₃-, D₄-, D₅-, koliinergiliste muskariini M₁-M₅, α 1-adrenergiliste ja histamiini H₁-retseptorite suhtes. Loomade käitumise uuringud olansapiiniga on näidanud 5HT, dopamiini ja koliinergilist antagonismi kooskõlas retseptoritega seondumise profiiliga. Olansapiini korral esines suurem *in vitro* afiinsus serotoniini 5HT₂ kui dopamiini D₂-retseptorite suhtes ja suurem 5HT₂- kui D₂-aktiivsus *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. Psühhosümpaatilise aktiivsuse näitavas testis vähendas olansapiin tingitud vältimisreaktsiooni katalapsiat tekitavatest annustest väiksemates annustes, mis osutab motoorsetele kõrvaltoimetele. 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 D₂-retseptoreid. Lisaks

eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest (SPECT) uuringust, et olansapiinravile alluvatel patsientidel esines madalam juttkeha D₂ retseptorite hõivatus kui mõnele muule antipsühhootilisele ravimile ja risperidoonile alluvatel patsientidel, kuid olles 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, oli olansapiin seotud statistiliselt tunduvalt paremate tulemustega nii negatiivsete kui positiivsete sümptomite osas.

Viidi läbi rahvusvaheline, topeltpime võrdlev uuring, milles vaadeldi 1481 patsienti skisofreenia, skisoafektiivsete ning nendega seotud häiretega, kellel kaasnesid mitmesuguse raskusastmega depressiooni sümptomid (keskmine punktisumma enne ravi oli 16,6 Montgomery-Asbergi depressiooniskaala järgi). Selle uuringu prospektiivne sekundaarne analüüs, mis hindas meeleolu punktisumma muutust ravi algusest kuni lõpuni, näitas olansapiini (-6,0) statistiliselt olulist paremust ($p=0,001$) haloperidooliga (-3,1) võrreldes.

Bipolaarse häire maania või segatüüpi episoodidega patsientidel näitas olansapiin maania sümptomaatika vähendamises 3 nädala jooksul paremat efektiivsust kui platseeb ja seminaatriumvalproaat (divalproeks). Samuti ilmneseid olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nendel patsientidel, kellel saabus maania ja depressiooni sümptomaatiline remissioon 6 ja 12 nädala jooksul. 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 maania sümptomite suurem vähenemine kui liitiumi või valproaadi monoterapiaga korral.

12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania episoodidega patsientidel, kes olid saavutanud remissiooni olansapiini abil ning randomiseeriti seejärel olansapiinile või platseebale, ilmnese olansapiinil statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes bipolaarse retsidiivi vältimise esmase tulemusnäitajana. Olansapiin ilmutas ka statistiliselt olulist eelist platseeboga võrreldes nii maania kui depressiooni retsidiveerumise vältimise osas.

Ühes teises 12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania 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 kaasneva ravi uuringus maania või segatüüpi episoodidega patsientidel, kes olid stabiliseeritud olansapiini ja meeleolu stabiliseerijaga (liitiumi või valproaadiga), ei näidanud pikaajaline olansapiini kombinatsioon liitiumi või valproaadiga statistiliselt olulist paremust liitiumi või valproaadi monoterapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

Pediaatriline populatsioon

Kogemus noorukitega (vanuses 13-17 aastat) on piiratud skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse maania 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 kaal oluliselt rohkem, võrreldes täiskasvanutega. Muudatuste ulatus tühja kõhu puhuse üldkolesterooli, LDL kolesterooli, triglütseriidide ja prolaktiini tasemetes (vt lõigud 4.4 ja 4.8) olid noorukitel suuremad, võrreldes täiskasvanutega. Puuduvad andmed tõhususe säilitamise osas ning andmed pikaajalise ohutuse kohta on piiratud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Olansapiini plasmavalkude seonduvus oli umbes 93 % kontsentratsioonide vahemikus ~ 7...1000 ng/ml. Olansapiin seondub peamiselt albumiini ja happelise α_1 -glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Olansapiin metaboliseerub maksas konjugatiivseid ja oksüdatiivseid teid pidi. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on 10 N-glükuroniid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Tsütokroomid P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 aitavad kaasa N-desmetüül- ja 2-hüdroksümetüülmetaboliitide moodustumisele, kusjuures mõlemad metaboliidid ilmutasid loomkatsetes olansapiinist tunduvalt nõrgemat farmakoloogilist aktiivsust *in vivo*. Domineeriv farmakoloogiline toime on pärit esialgselt olansapiinilt.

Eliminatsioon

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

Tervetel vanuritel (65-aastased ja vanemad) oli võrreldes nooremate inimestega keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (51,8 *versus* 33,8 tundi) ja kliirens oli aeglustunud (17,5 *versus* 18,2 l/t). Vanuritel võivad farmakokineetilised parameetrid varieeruda samades piirides nagu noorematel inimestel. 44 skisofreeniahaigel (üle 65 aasta vanal) on olnud 5...20 mg-sed annused seotud ühegi märkimisväärse kõrvaltoimega.

Naistel oli meespatsientidega võrreldes keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg mõnevõrra pikenenud (36,7 *versus* 32,3 tundi) ja kliirens vähenenud (18,6 *versus* 27,3 l/t). Ometi ilmnes, et olansapiin (5...20 mg) omab nii nais- (n=467) kui meespatsientide (n=869) võrreldavat ohutusprofiili.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) ei ilmnunud tervete inimestega võrreldes mingit olulist erinevust keskmises eliminatsiooni poolväärtusajas (37,7 *versus* 32,4 tundi) ega kliirensis (21,2 *versus* 25,0 l/t). Massi tasakaalu uuringust nähtus, et ligikaudu 57 % radioaktiivselt märgistatud olansapiinist esines uriinis, peamiselt metaboliitidena.

Suitsetajad

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

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

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

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

Pediaatiline populatsioon

Noorukid (vanuses 13-17 aastat): Olansapiini farmakokineetika noorukite ja täiskasvanute vahel on sarnane. Noorukitel oli kliinilistes uuringutes olansapiini keskmine ekspositsioon ligikaudu 27 % kõrgem. Demograafilised erinevused noorukite ja täiskasvanute vahel on keskmine kehakaal ning

noorukite seas esineb vähem suitsetajaid. Need faktorid põhjustavad tõenäoselt noorukitel täheldatud kõrgemat toimeaine ekspositsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutne (üksikannuse) toksilisus

Peroraalse toksilisuse nähud närilistel olid iseloomulikud tugevatele neuroleptikumidele ja nende hulka kuulusid hüpoaktiivsus, kooma, treemor, kloonilised krambid, süljevoolus ja pärsitud kaalutõus. Keskmine surmav annus oli ligikaudu 210 mg/kg (hiirtel) ja 175 mg/kg (rottidel). Koerad talusid ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 100 mg/kehakaalu kg, ilma et oleks esinenud surmajuhtumeid. Kliinilisteks nähtudeks olid sedatsioon, ataksia, treemor, südame löögisageduse tõus, raskenenud hingamine, pupillide kitsenemine ja isutus. Ahvidel kutsusid ühekordsed suukaudsed annused kuni 100 mg/kehakaalu kg esile üleväsimust ning suuremad annused – teadvuse häireid.

Korduvannuse toksilisus

Uuringutes, mis kestsid kuni 3 kuud hiirtel ja kuni 1 aasta rottidel ja koertel, ilmnemisele viidavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. 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, ja nende hulka kuulusid annusest sõltuv tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine hiirtel ja interspetsiifiline tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine rottidel, kuid mingeid tõendeid luuüdi tsütotoksilisuse kohta ei avastatud. Vähestel koertel, keda raviti annustega 8 või 10 mg/kehakaalu kg/ööpäevas (tsirkuleeriva olansapiini koguhulk [AUC] on 12 kuni 15 korda suurem kui inimesel, kes on saanud 12 mg annuse), arenesid neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia, mis olid mööduvad. Tsütopeenilistel koertel 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/kehakaalu kg (3-kordne inimese maksimaalne annus) ning reproduktiooni parameetreid mõjustasid rottidel annused 3 mg/kehakaalu 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 standardsetes testides, mille hulka kuulusid bakterioloogilised mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

Lähtudes uuringutulemustest hiirte ja rottidega järeldati, et olansapiin ei ole kantserogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat,
maisitärklis,
hüdrosüpropüültselluloos,
magneesiumstearaat.

Tableti kate

Valge Opadry II-kate sisaldab:
Hüpromelloosi (E464),
titaandioksiidi (E171),
laktoosmonohüdraati,
polüetüleenglükool 3000,
glütserooltriatsetaati.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Külmstantsitud alumiiniumblisterpakendis karpides, mis sisaldavad 28 või 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/426/003 - Olanzapine Cipla – 5 mg – kaetud tabletid – 28 tabletti karbis
EU/1/07/426/004 - Olanzapine Cipla – 5 mg – kaetud tabletid – 28 tabletti karbis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo kuupäev: 14 November 2007

Müügiloo uuendamise kuupäev: 01. oktoober 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Cipla 7,5 mg kaetud tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kaetud tablett sisaldab 7,5 mg olansapiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained: Iga kaetud tablett sisaldab 242 mg laktoosmonohüdraate.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett

Valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaetud tabletid, mille ühele poolele on pressitud "OLZ 7.5" ja teisele küljele "NEO".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Olanapiin on näidustatud skisofreenia raviks.

Olanapiin on tõhus kliinilise toime säilitamiseks kestvat ravi ajal patsientidel, kellel on esinenud esialgne ravivastus.

Olanapiin on näidustatud keskmise raskusega või raske maania episoodi raviks.

Bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel, kellel maania episood on allunud olansapiinravile, on olansapiin näidustatud retsidiivide profülaktikaks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Skisofreenia: Olanapiini soovituslik algannus on 10 mg/ööpäevas.

Maania episood: Algannuseks monoterapia korral on 15 mg ööpäevase üksikannusena või 10 mg ööpäevas kombineeritud ravi korral (vt lõik 5.1).

Retsidiivide profülaktika bipolaarse meeleoluhäire korral: Soovitatav algannus on 10 mg/ööpäevas. Patsientidel, kes on saanud olansapiini maania episoodi raviks, jätkake retsidiivi profülaktikat sama annusega. Uue maania, segatüüpi või depressiooni episoodi esinemisel tuleb olansapiinravi jätkata (vajadusel annust kohandades), millele vastavalt kliinilistele näidustustele lisatakse meeleolusümptomite ravi.

Nii skisofreenia, maania episoodi kui ka bipolaarse meeleoluhäire profülaktilise ravi jooksul võib ööpäevast annust pärastpoole 5 ... 20 mg piirides individuaalse kliinilise seisundi põhjal korrigeerida. Annuse tõstmist suuremaks kui soovitatav algannus soovitatakse alles pärast vastavat kliinilise seisundi hindamist ning see peaks toimuma vähemalt 24-tunniste intervallidega. Olanapiini võib manustada söögiaegadest olenemata, kuna toit ei mõjusta imendumist. Olanapiinravi lõpetamisel tuleb arvestada annuse järk-järgulise vähendamise vajadusega.

Pediaatriline populatsioon

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 kaalutõusu 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/ööpäev) tingimata näidustatud, kuid seda tuleks kaaluda, kui kliinilised tegurid seda õigustavad (vt 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 erilise ettevaatusega.

Sugu

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

Suitsetajad

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

Kui esineb rohkem kui üks aeglasemat metabolismi põhjustav tegur (naissugu, kõrge iga, mitesuitsetamine), tuleks kaaluda algannuse alandamist. Annuse tõstmist peab nendel juhtudel eelnevalt tõsiselt kaaluma.

(Vt lõike 4.5 ja 5.2)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Teadaolev kitsanurgaga glaukoomi oht.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Dementsusega seotud psühhoo ja/või käitumishäired

Olansapiini ei ole kinnitatud dementsusega seotud psühhoo ja/või käitumishäirete raviks, mistõttu teda ei soovitata kasutada sellel eripopulatsioonil seoses suremuse ja ajuveresoonkonna juhtude riski tõusuga. Dementsusega seotud psühhoo 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). Suurem suremus 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 > 65 aasta, düsfaagia, sedatsioon, alatoitumine ja dehüdratsioon, kopsuhaigused (nt pneumoonia kas koos aspiratsiooniga või ilma), või samaaegne bensodiasepiinravi. Siiski vaatamata riskifaktoritele oli suremus olansapiinravi saanud patsientidel suurem kui platseebo rühmas.

Samades kliinilistes uuringutes täheldati ajuveresoonkonna kõrvaltoimeid (AVKT, nt ajuinfarkt, transitoorne ajuisheemia), sh surmajuhtumeid. Olansapiiniga ravitud patsientidel esines kolm korda rohkem AVKT-id kui platseebo patsientidel (vastavalt 1,3 % ja 0,4 %). Kõigil olansapiini või platseeboga ravitud patsientidel, kel tekkis AVKT, täheldati eelnevalt riskifaktorite olemasolu. Vanust

üle 75 eluaasta ja vaskulaarset/sega tüüpi dementsust määratleti olansapiinravi korral AVKT riskifaktoritena. Olansapiini efektiivsus ei leidnud tõestust nendes uuringutes.

Parkinsoni tõbi

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

Maliigne neuroleptikumisündroom (MNS)

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

Hüperglükeemia ja diabeet

Aeg-ajalt on teateid hüperglükeemiast ja/või eelneva diabeedi arengemisest, 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. Soovitatav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamisharjetele, nt vere sukrusisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas OLANZAPINE CIPLA'ga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia tunnuste ja sümptomite suhtes (nagu polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning diabeedi või diabeedi riskifaktoritega patsiente tuleb regulaarselt jälgida kontrolli halvenemise suhtes veresuhkru väärtuste üle. Regulaarselt tuleb kontrollida kehakaalu, nt algväärtus, 4, 8 ja 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord kvartalis.

Lipiidide muutused

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

Antikoliinergiline toime

Kaasuvad haigused: Samal ajal kui olansapiinil ilmnes *in vitro* antikoliinergiline 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

Tavaliselt, eriti ravi varajases faasis, on esinenud maksa aminotransferaaside ALAT ja ASAT aktiivsuse mööduvat, asümptomaatilist tõusu. Patsientidega, kellel on ALAT ja/või ASAT tõusnud, kellel esinevad maksakahjustuse sümptomid, kellel esinevad eelnevalt piiratud maksafunktsiooni reserviga seotud seisundid ning patsientidega, keda ravitakse potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega, tuleb olla ettevaatlik ning neid tuleb jälgida. Hepatiidi (ka hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatud maksakahjustus) diagnoosimisel tuleb olansapiinravi lõpetada.

Neutropeenia

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

Ravi katkestamine

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

QT intervall

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

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$) on registreeritud olansapiinravi ajalise kokkulangemise venoossete trombembooliatega. Venoossete trombembooliate ja olansapiinravi kausaalset seost ei ole tõestatud. Siiski kuna skisofreenia patsientidel esineb sageli venoossete trombembooliate omandatud riskifaktoreid, tuleb kindlaks teha kõik võimalikud VTE riskifaktorid, nt patsiendi immobilisatsioon, ning rakendada profülaktilisi meetmeid.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

Krambid

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

Tardiivne düskineesia

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

Posturaalne hüpotensioon

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

Kardiaalne äkksurm

Olansapiini turustusjärgsetes raportides 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 antipsühhootikumidega.

mittesaavate patsientidega. Uuringus olansapiiniga oli kaasuv risk võrreldav ühendanalüüsi kaasatud atüüpiliste antipsühhootikumide riskiga.

Pediaatriline populatsioon

Olansapiin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. 13-17 aastaste patsientide seas läbiviidud uuringutes täheldati mitmeid erinevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas kaalutõus, 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).

Laktoos

OLANZAPINE CIPLA tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohiks manustada patsientidele, kel on harva esinevaid pärilikke probleeme galaktoosi taluvuse suhtes, Lapp puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pediaatriline populatsioon

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toimet

Kuna olansapiin metaboliseeritakse CYP1A2 poolt, siis ravimid, mis indutseerivad või inhibeervad 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. Sellega ei kaasne tõenäoliselt olulisi kliinilisi tagajärgi, kuid soovitatatakse 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} tõusis pärast fluvoksamiini manustamist naissoost mittersuitsetajatel keskmiselt 54 % ja meessoost suitsetajatel 77 % võrra. Olansapiini AUC tõusis keskmiselt vastavalt 52 % ja 108 % võrra. Patsientidel kes kasutavad fluvoksamiini või teisi CYP1A2 inhibiitoreid nagu tsiprofloksatsiin, tuleb kaaluda olansapiini madalama algannuse kasutamist. Ravi alustamisel CYP1A2 inhibiitoriga tuleb kaaluda olansapiini annuse vähendamist.

Biosaadavuse vähenemine

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

Fluoksetiin (CYP2D6 inhibiitor), antatsiidide (alumiiniumi, magneesiumi) ja tsimetidiini üksikannused ei mõjusta 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 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 (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 olansapiinravi alustamist samal ajal vajaks valproaadi annus korrigeerimist.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

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

QTc intervall

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatega ei ole läbi viidud adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid. Naised peaksid teavitama oma arsti, kui nad rasestuvad või kavatsevad rasestuda olansapiini kasutamise ajal. Pärast uuringute tõttu inimestel peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

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

Imetamine

Ühes tervete, imetavate naistega läbiviidud uuringust vastati, et olansapiin eritub rinnapiima. Keskmine aine 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 $\geq 1\%$ patsientidest) registreeritud kõrvaltoimed olansapiini kasutamisel olid unisus, kehakaalu tõus, eosinofiilia, prolaktiini, kolesterooli, glükoosi ja triglütseriidide tasemete suurenemine (vt lõik 4.4), glükosuuria, söögiisu suurenemine, peeringlus, akatiisia, parkinsonism, leukopeenia, neutropeenia (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikoliinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, lööve, asteenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamüültransferaasi, kusihaape, kreatiniin fosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

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

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired			
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeen ¹⁰		Trombotsütopeen ¹¹
Immuunsüsteemi häired			
		Ülitundlikkus ¹¹	
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Kaalutõus ¹	Kolesteroollitaseme 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 letaalse lõppega juhud (vt lõik 4.4) ¹¹	Hüpotermia ¹²
Närvisüsteemi häired			
Unisus	Pearinglus Akatiisia ⁶ Parkinsonism ⁶ Düskineesia ⁶	Enamikel juhtudel esinesid anamneesis krambid või kramplike riskifaktorid ¹¹ Düstoonia (sh okulogüatsioon) ¹¹ Tardivdüskineesia ¹¹ Amneesia ⁹ Düsartria	Maligne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ravi katkestamise sümptomid ^{7,12}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
		Epistaksis ⁹	
Südame häired			
		Bradükardia QT _c intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) ¹¹
Vaskulaarsed häired			
Ortostaatiline hüpotensioon ⁹		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired			
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh. kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus ⁹	Pankreatiit ¹¹
Maksa- ja sapiteede häired			
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus,		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) ¹¹ .

	eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹
Neeru- ja kuseteede häired			
		Kusepidamatus, Kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
	Erektsioonihäired meestel Libiido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rinnanäärmete suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/rinnanäärmete suurenemine meestel	Priapism ¹²
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
	Asteenia Väsimus Tursed Pürektsia ¹⁰		
Uuringud			
Prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ⁸	Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹⁰ Suurenenud alfaamülofosfataas ¹¹ Suurenenud gamma glutamüültransferaasi hulk ¹⁰ Kõrge kusihappe tase ¹⁰	Suurenenud bilirubiini hulk	
			Pole teada
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			
			Ravimi ärajätusündroom vastündinul (vt lõik 4.6)

¹ Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriates. Pärast 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 %).

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

³ Täheledatai 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 Täheledatai esialgsete normaalsete tühja kõhu glükoositasemetes ($< 5,56$ 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 Täheledatai 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 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 tardiivdüsüneesiaat 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 Kuni 12-nädalases kliinilises uuringus ületas plasma prolaktiini sisaldus normväärtuse ülemise piiri ligikaudu 30 % olansapiiniga ravitud patsientidest, kellel prolaktiini algväärtus oli normipiires. Enamikul nendest patsientidest oli suurenemine üldiselt väheke ja jäi allapoole kahekordsest normväärtuse ülemisest piirist.

⁹ Kõrvaltoime on identifitseeritud kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

¹⁰ Hinnatuna mõõdetud väärtusega kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

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

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

Pikaajaline avaldamine (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kel esines kliiniliselt olulisi muutusi kaalutõusus, glükoositasemetes, üld-/LDL/HDL kolesterooli või triglütseriidide tasemetes, tõusis aja jooskul. Täiskasvanud patsientidel, kes läbisid 12-kuulise ravi, aeglustus keskmise veresuhkru taseme tõus pärast umbes 6 kuu möödumist.

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakate dementsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes kaasnesid olansapiinraviga suurem suremus, ajuveresoonekonna häirete esinemissagedus ja kognitiivse funktsiooni märgatavam langus kui platseebo korral (vt lõik 4.4). Selles patsiendirühmas täheldati seoses olansapiiniga väga sagedaste kõrvaltoimetena ebakindlat kõnnakut ja kukkumisi. Sagedaste kõrvaltoimetena registreeriti pneumooniat, hüpertermiat, letargiat, erüteemi, nägemishallutsinatsioonid ja uriinipidamatust.

Ravimite (dopamiini agonistide) poolt esile kutsutud psühhootilise Parkinsoni tõbe põhdevate patsientide kliinilises uuringus täheldati väga sageli Parkinsoni tõbe sümptomaatika süvenemist ja hallutsinatsioonid, sagedamini kui platseebo korral.

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

Pediaatriline populatsioon

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

Järgnev tabel loetleb kõrvaltoimed, mida on noorte patsientide (vanuses 13-17 aastat) seas täheldatud suurema sagedusega kui täiskasvanute seas või kõrvaltoimed, mis on registreeritud ainult noorukitega läbiviidud lühiajalistest uuringutest. Kliiniliselt oluline kaalutõus ($\geq 7\%$) esineb sagedamini noorukite populatsioonis võrreldes vastavate avaldumistega täiskasvanute seas. Kaalutõus, kaalutõus ja kaalutõus 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 ($\geq 1/10$), Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Kaalutõus ¹³ , triglütseriidide sisalduse tõus ¹⁴ , suurenenud söögiisu. Sage: Kolesteroolitaseme tõus ¹⁵
Närvisüsteemi häired Väga sage: Sedatsioon (sh: liigunisus, letargia, unisus).
Seedetrakti häired Sage: Suukuivus
Maksa- ja sapiteede häired Väga sage: Maksa aminotransferaside tõus (ALAT/ASAT; vt lõik 4.4).
Uuringud Väga sage: Vähenenud üldbilirubiini tase, suurenenud GGT, prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ¹² .

⁹ Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestvus 22 päeva), oli kehakaalutõus $\geq 7\%$ 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.

¹⁰ 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).

¹¹ Muutuseid esialgselt normaalse üldkolesterooli tasemetes tühja kõhu seisundis ($< 4,39$ mmol/l), mis tõusid kõrgele ($\geq 5,17$ mmol/l) täheldati sagedasti. Esialgse piiripealse tühja kõhu üldkolesterooli taseme ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) muutumine kõrgeks ($\geq 5,17$ mmol/l) oli väga sage.

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Muude meditsiiniliselt tähtsate tagajärgede hulka kuuluvad deliirium, krambid, kooma, võimalik maliigne neuroleptikumisündroom, hingamistegevuse pärssimine, (võõrkehade, vedelike) aspiratsioon, vererõhu tõus või langus, südamearütmiaid (< 2 % üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast umbes 2 g 1500 mg-list 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 kuni 60 % võrra.

Tuleb alustada sümptomaatilist ravi ja elutähtsate funktsioonide jälgimist vastavalt kliinilisele pildile, millega peab kaasnema hüpotensiooni ja tsirkulaatorse kollapsi ravi ning hingamisfunktsiooni toetamine. Mitte kasutada adrenaliini, dopamiini ega muid beeta-agonistliku toimega sümptomimeetikume, kuna beeta-stimulatsioon võib halvendada hüpotensiooni. Võimalike arütmiate avastamiseks on vaja rakendada kardiovaskulaarse monitoringu. Tähelepanelik meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tiasepiinid, oksasepiinid ja tiasepiinid, ATC-kood: N05AH03.

Farmakodünaamilised omadused

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

Prekliinilistes uuringutes on olansapiinil ilmnenu hulk afiinsusi (K_i ; < 100 nM) – serotoniini 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃-, 5HT₆-, dopamiini D₁-, D₂-, D₃-, D₄-, D₅-, koliinergiliste muskariini M₁-M₅, α 1-adrenergiliste ja histamiini H₁-retseptorite suhtes. Loomade käitumise uuringud olansapiiniga on näidanud 5HT, dopamiini ja koliinergilist antagonismi kooskõlas retseptoritega seondumise profiiliga. Olansapiini korral esines suurem *in vitro* afiinsus serotoniini 5HT₂ kui dopamiini D₂-retseptorite suhtes ja suurem 5HT₂- kui D₂-aktiivsus *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. Psühhosümpaatilise aktiivsuse näitavas testis vähendas olansapiin tingitud vältimisreaktsiooni katalapsiat tekitavatest annustest väiksemates annustes, mis osutab motoorsetele kõrvaltoimetele. 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 D₂-retseptoreid. Lisaks

eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest (SPECT) uuringust, et olansapiinravile alluvatel patsientidel esines madalam juttkeha D₂ retseptorite hõivatus kui mõnele muule antipsühhootilisele ravimile ja risperidoonile alluvatel patsientidel, kuid olles 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, oli olansapiin seotud statistiliselt tunduvalt paremate tulemustega nii negatiivsete kui positiivsete sümptomite osas.

Viidi läbi rahvusvaheline, topeltpime võrdlev uuring, milles vaadeldi 1481 patsienti skisofreenia, skisoafektiivsete ning nendega seotud häiretega, kellel kaasnesid mitmesuguse raskusastmega depressiooni sümptomid (keskmine punktisumma enne ravi oli 16,6 Montgomery-Asbergi depressiooniskaala järgi). Selle uuringu prospektiivne sekundaarne analüüs, mis hindas meeleolu punktisumma muutust ravi algusest kuni lõpuni, näitas olansapiini (-6,0) statistiliselt olulist paremust ($p=0,001$) haloperidooliga (-3,1) võrreldes.

Bipolaarse häire maania või segatüüpi episoodidega patsientidel näitas olansapiin maania sümptomaatika vähendamises 3 nädala jooksul paremat efektiivsust kui platseeb ja seminaatriumvalproaat (divalproeks). Samuti ilmneseid olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nendel patsientidel, kellel saabus maania ja depressiooni sümptomaatiline remissioon 6 ja 12 nädala jooksul. 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 maania sümptomite suurem vähenemine kui liitiumi või valproaadi monoterapiaga korral.

12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania episoodidega patsientidel, kes olid saavutanud remissiooni olansapiini abil ning randomiseeriti seejärel olansapiinile või platseebale, ilmneseid olansapiinil statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes bipolaarse retsidiivi vältimise esmase tulemusnäitajana. Olansapiin ilmutas ka statistiliselt olulist eelist platseeboga võrreldes nii maania kui depressiooni retsidiveerumise vältimise osas.

Ühes teises 12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania 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 kaasneva ravi uuringus maania või segatüüpi episoodidega patsientidel, kes olid stabiliseeritud olansapiini ja meeleolu stabiliseerijaga (liitiumi või valproaadiga), ei näidanud pikaajaline olansapiini kombinatsioon liitiumi või valproaadiga statistiliselt olulist paremust liitiumi või valproaadi monoterapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

Pediaatriline populatsioon

Kogemus noorukitega (vanuses 13-17 aastat) on piiratud skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse maania 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 kaal oluliselt rohkem, võrreldes täiskasvanutega. Muudatuste ulatus tühja kõhu puhuse üldkolesterooli, LDL kolesterooli, triglütseriidide ja prolaktiini tasemetes (vt lõigud 4.4 ja 4.8) olid noorukitel suuremad, võrreldes täiskasvanutega. Puuduvad andmed tõhususe säilitamise osas ning andmed pikaajalise ohutuse kohta on piiratud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Olansapiini plasmavalkude seonduvus oli umbes 93 % kontsentratsioonide vahemikus ~ 7...1000 ng/ml. Olansapiin seondub peamiselt albumiini ja happelise α_1 -glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Olansapiin metaboliseerub maksas konjugatiivseid ja oksüdatiivseid teid pidi. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on 10 N-glükuroniid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Tsütokroomid P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 aitavad kaasa N-desmetüül- ja 2-hüdroksümetüülmetaboliitide moodustumisele, kusjuures mõlemad metaboliidid ilmutasid loomkatsetes olansapiinist tunduvalt nõrgemat farmakoloogilist aktiivsust *in vivo*. Domineeriv farmakoloogiline toime on pärit esialgselt olansapiinilt.

Eliminatsioon

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

Tervetel vanuritel (65-aastased ja vanemad) oli võrreldes nooremate inimestega keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (51,8 *versus* 33,8 tundi) ja kliirens oli aeglustunud (17,5 *versus* 18,2 l/t). Vanuritel võivad farmakokineetilised parameetrid varieeruda samades piirides nagu noorematel inimestel. 44 skisofreeniahaigel (üle 65 aasta vanal) on olnud 5...20 mg-sed annused seotud ühegi märkimisväärse kõrvaltoimega.

Naistel oli meespatsientidega võrreldes keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg mõnevõrra pikenenud (36,7 *versus* 32,3 tundi) ja kliirens vähenenud (18,6 *versus* 27,3 l/t). Ometi ilmnes, et olansapiin (5...20 mg) omab nii nais- (n=467) kui meespatsientide (n=869) võrreldavat ohutusprofiili.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniin kliirens < 10 ml/min) ei ilmnunud tervete inimestega võrreldes mingit olulist erinevust keskmises eliminatsiooni poolväärtusajas (37,7 *versus* 32,4 tundi) ega kliirensis (21,2 *versus* 25,0 l/t). Massi tasakaalu uuringust nähtus, et ligikaudu 57 % radioaktiivselt märgistatud olansapiinist esines uriinis, peamiselt metaboliitidena.

Suitsetajad

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

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

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

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

Pediaatiline populatsioon

Noorukid (vanuses 13-17 aastat): Olansapiini farmakokineetika noorukite ja täiskasvanute vahel on sarnane. Noorukitel oli kliinilistes uuringutes olansapiini keskmine ekspozitsioon ligikaudu 27 % kõrgem. Demograafilised erinevused noorukite ja täiskasvanute vahel on keskmine kehakaal ning

noorukite seas esineb vähem suitsetajaid. Need faktorid põhjustavad tõenäoselt noorukitel täheldatud kõrgemat toimeaine ekspositsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutne (üksikannuse) toksilisus

Peroraalse toksilisuse nähud närilistel olid iseloomulikud tugevatele neuroleptikumidele ja nende hulka kuulusid hüpoaktiivsus, kooma, treemor, kloonilised krampid, süljevoolus ja pärsitud kaalutõus. Keskmine surmav annus oli ligikaudu 210 mg/kg (hiirtel) ja 175 mg/kg (rottidel). Koerad talusid ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 100 mg/kehakaalu kg, ilma et oleks esinenud surmajuhtumeid. Kliinilisteks nähtudeks olid sedatsioon, ataksia, treemor, südame löögisageduse tõus, raskenenud hingamine, pupillide kitsenemine ja isutus. Ahvidel kutsusid ühekordsed suukaudsed annused kuni 100 mg/kehakaalu kg esile üleväsimust ning suuremad annused – teadvuse häireid.

Korduvannuse toksilisus

Uuringutes, mis kestsid kuni 3 kuud hiirtel ja kuni 1 aasta rottidel ja koertel, ilmnemisele viidavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. 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, ja nende hulka kuulusid annusest sõltuv tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine hiirtel ja inimespetsiifiline tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine rottidel, kuid mingeid tõendeid luuüdi tsütotoksilisuse kohta ei avastatud. Vähestel koertel, keda raviti annustega 8 või 10 mg/kehakaalu kg/ööpäevas (tsirkuleeriva olansapiini koguhulk [AUC] on 12 kuni 15 korda suurem kui inimesel, kes on saanud 12 mg annuse), arenesid neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia, mis olid mööduvad. Tsütopeenilistel koertel 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/kehakaalu kg (3-kordne inimese maksimaalne annus) ning reproduktiooni parameetreid mõjustasid rottidel annused 3 mg/kehakaalu 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 standardsetes testides, mille hulka kuulusid bakterioloogilised mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

Lähtudes uuringutulemustest hiirte ja rottidega järeldati, et olansapiin ei ole kantserogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat,
maisitärklis,
hüdrosüpropüültselluloos,
magneesiumstearaat.

Tableti kate

Valge Opadry II-kate sisaldab:
Hüpromelloosi (E464),
titaandioksiidi (E171),
laktoosmonohüdraati,
polüetüleenglükool 3000,
glütserooltriatsetaati.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Külmstantsitud alumiiniumblisterpakendis karpides, mis sisaldavad 28 või 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW

Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/426/005-Olanzapine Cipla–7.5 mg – coated tablets– kaetud tabletid – 28 tabletti karbis
EU/1/07/426/006-Olanzapine Cipla–7.5 mg – coated tablets– kaetud tabletid – 56 tabletti karbis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloe kuupäev: 14 November 2007

Müügiloe uuendamise kuupäev: 01. oktoober 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Cipla 10 mg kaetud tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kaetud tablett sisaldab 10 mg olansapiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained: Iga kaetud tablett sisaldab 322.6 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett

Valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaetud tabletid, mille ühele poolele on pressitud "OLZ 10" ja teisele küljele "NEO".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Olanapiin on näidustatud skisofreenia raviks.

Olanapiin on tõhus kliinilise toime säilitamiseks kestvat ravi ajal patsientidel, kellel on esinenud esialgne ravivastus.

Olanapiin on näidustatud keskmise raskusega või raske maania episoodi raviks.

Bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel, kellel maania episood on allunud olansapiinravile, on olansapiin näidustatud retsidiivide profülaktikaks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Skisofreenia: Olanapiini soovituslik algannus on 10 mg/ööpäevas.

Maania episood: Algannuseks monoterapia korral on 15 mg ööpäevase üksikannusena või 10 mg ööpäevas kombineeritud ravi korral (vt lõik 5.1).

Retsidiivide profülaktika bipolaarse meeleoluhäire korral: Soovitatav algannus on 10 mg/ööpäevas. Patsientidel, kes on saanud olansapiini maania episoodi raviks, jätkake retsidiivi profülaktikat sama annusega. Uue maania, segatüüpi või depressiooni episoodi esinemisel tuleb olansapiinravi jätkata (vajadusel annust kohandades), millele vastavalt kliinilistele näidustustele lisatakse meeleolusümptomite ravi.

Nii skisofreenia, maania episoodi kui ka bipolaarse meeleoluhäire profülaktilise ravi jooksul võib ööpäevast annust pärastpoole 5 ... 20 mg piirides individuaalse kliinilise seisundi põhjal korrigeerida. Annuse tõstmist suuremaks kui soovitatav algannus soovitatakse alles pärast vastavat kliinilise seisundi hindamist ning see peaks toimuma vähemalt 24-tunniste intervallidega. Olanapiini võib manustada söögiaegadest olenemata, kuna toit ei mõjusta imendumist. Olanapiinravi lõpetamisel tuleb arvestada annuse järk-järgulise vähendamise vajadusega.

Pediaatriline populatsioon

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 kaalutõusu 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/ööpäev) tingimata näidustatud, kuid seda tuleks kaaluda, kui kliinilised tegurid seda õigustavad (vt 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 erilise ettevaatusega.

Sugu

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

Suitsetajad

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

Kui esineb rohkem kui üks aeglasemat metabolismi põhjustav tegur (naissugu, kõrge iga, mitesuitsetamine), tuleks kaaluda algannuse alandamist. Annuse tõstmist peab nendel juhtudel eelnevalt tõsiselt kaaluma.

(Vt lõike 4.5 ja 5.2)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Teadaolev kitsanurgaga glaukoomi oht.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Dementsusega seotud psühhooos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei ole kinnitatud dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäirete raviks, mistõttu teda ei soovitata kasutada sellel eripopulatsioonis 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). Suurem suremus 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 > 65 aasta, düsfaagia, sedatsioon, alatoitumine ja dehüdratsioon, kopsuhaigused (nt pneumoonia kas koos aspiratsiooniga või ilma), või samaaegne bensodiasepiinravi. Siiski vaatamata riskifaktoritele oli suremus olansapiinravi saanud patsientidel suurem kui platseebo rühmas.

Samades kliinilistes uuringutes täheldati ajuveresoonkonna kõrvaltoimeid (AVKT, nt ajuinfarkt, transitoorne ajuisheemia), sh surmajuhtumeid. Olansapiiniga ravitud patsientidel esines kolm korda rohkem AVKT-id kui platseebo patsientidel (vastavalt 1,3 % ja 0,4 %). Kõigil olansapiini või platseeboga ravitud patsientidel, kel tekkis AVKT, täheldati eelnevalt riskifaktorite olemasolu. Vanust

üle 75 eluaasta ja vaskulaarset/sega tüüpi dementsust määratleti olansapiinravi korral AVKT riskifaktoritena. Olansapiini efektiivsus ei leidnud tõestust nendes uuringutes.

Parkinsoni tõbi

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

Maliigne neuroleptikumisündroom (MNS)

MNS on antipsühhootilise raviga kaasnev seisund, mis võib olla eluohtlik. Seoses olansapiiniga on harva täheldatud MNS-na registreeritud juhtumeid. MNS-i kliinilisteks ilminguteks on kõrge palavik, lihasjäikus, vaimse seisundi muutus ja autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsuse tunnused (ebaregulaarne pulss või vererõhk, tahhükardia, higistamine ja südame rütmihäired). Veel võivad esineda kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus, müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja neerupuudulikkus. Juhul kui patsiendil tekivad MNS-le viitavad sümptomid või tal tõuseb seletamatu 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 eelneva diabeeti arengemisest, 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. Soovitatav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamisharjetele, nt vere sukrusisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas OLANZAPINE CIPLA'ga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia tunnuste ja sümptomite suhtes (nagu polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning diabeedi või diabeedi riskifaktoritega patsiente tuleb regulaarselt jälgida kontrolli halvenemise suhtes veresuhkru väärtuste üle. Regulaarselt tuleb kontrollida kehakaalu, nt algväärtus, 4, 8 ja 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord kvartalis.

Lipiidide muutused

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

Antikoliinergiline toime

Kaasuvad haigused: Samal ajal kui olansapiinil ilmnes *in vitro* antikoliinergiline 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

Tavaliselt, eriti ravi varajases faasis, on esinenud maksa aminotransferaaside ALAT ja ASAT aktiivsuse mööduvat, asümptomaatilist tõusu. Patsientidega, kellel on ALAT ja/või ASAT tõusnud, kellel esinevad maksakahjustuse sümptomid, kellel esinevad eelnevalt piiratud maksafunktsiooni reserviga seotud seisundid ning patsientidega, keda ravitakse potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega, tuleb olla ettevaatlik ning neid tuleb jälgida. Hepatiidi (ka hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatud maksakahjustus) diagnoosimisel tuleb olansapiinravi lõpetada.

Neutropeenia

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

Ravi katkestamine

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

QT intervall

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

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$) on registreeritud olansapiinravi ajalise kokkulangemist venoossete trombembooliatega. Venoossete trombembooliate ja olansapiinravi kausaalset seost ei ole tõestatud. Siiski kuna skisofreenia patsientidel esineb sageli venoossete trombembooliate omandatud riskifaktoreid, tuleb kindlaks teha kõik võimalikud VTE riskifaktorid, nt patsiendi immobilisatsioon, ning rakendada profülaktilisi meetmeid.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

Krambid

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

Tardiivne düskineesia

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

Posturaalne hüpotensioon

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

Kardiaalne äkksurm

Olansapiini turustusjärgsetes raportides 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 antipsühhootikumidega.

mittesaavate patsientidega. Uuringus olansapiiniga oli kaasuv risk võrreldav ühendanalüüsi kaasatud atüüpiliste antipsühhootikumide riskiga.

Pediaatriline populatsioon

Olansapiin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. 13-17 aastaste patsientide seas läbiviidud uuringutes täheldati mitmeid erinevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas kaalutõus, 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).

Laktoos

OLANZAPINE CIPLA tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohiks manustada patsientidele, kel on harva esinevaid pärilikke probleeme galaktoosi taluvuse suhtes, Lapp puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pediaatriline populatsioon

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toimet

Kuna olansapiin metaboliseeritakse CYP1A2 poolt, siis ravimid, mis indutseerivad või inhibeervad 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. Sellega ei kaasne tõenäoliselt olulisi kliinilisi tagajärgi, kuid soovitatatakse 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} tõusis pärast fluvoksamiini manustamist naissoost mittersuitsetajatel keskmiselt 54 % ja meessoost suitsetajatel 77 % võrra. Olansapiini AUC tõusis keskmiselt vastavalt 52 % ja 108 % võrra. Patsientidel kes kasutavad fluvoksamiini või teisi CYP1A2 inhibiitoreid nagu tsiprofloksatsiin, tuleb kaaluda olansapiini madalama algannuse kasutamist. Ravi alustamisel CYP1A2 inhibiitoriga tuleb kaaluda olansapiini annuse vähendamist.

Biosaadavuse vähenemine

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

Fluoksetiin (CYP2D6 inhibiitor), antatsiidide (alumiiniumi, magneesiumi) ja tsimetidiini üksikannused ei mõjusta 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 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 (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 olansapiinravi alustamist samal ajal vajaks valproaadi annus korrigeerimist.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

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

QTc intervall

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatega ei ole läbi viidud adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid. Naised peaksid teavitama oma arsti, kui nad rasestuvad või kavatsevad rasestuda olansapiini kasutamise ajal. Pärast uuringute tõttu inimestel peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

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

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud

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

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

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

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired			
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeen ¹⁰		Trombotsütopeen ¹¹
Immuunsüsteemi häired			
		Ülitundlikkus ¹¹	
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Kaalutõus ¹	Kolesteroollitaseme 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 letaalse lõppega juhud (vt lõik 4.4) ¹¹	Hüpotermia ¹²
Närvisüsteemi häired			
Unisus	Pearinglus Akatiisia ⁶ Parkinsonism ⁶ Düskineesia ⁶	Enamikel juhtudel esinesid anamneesis krampid või krambid riskifaktorid ¹¹ Düstoonia (sh okulogüatsioon) ¹¹ Tardivdüskineesia ¹¹ Anneesia ⁹ Düsartria	Maligne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ravi katkestamise sümptomid ^{7,12}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
		Epistaksis ⁹	
Südame häired			
		Bradükardia QT _c intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) ¹¹
Vaskulaarsed häired			
Ortostaatiline hüpotensioon ⁹		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired			
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh. kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus ⁹	Pankreatiit
Maksa- ja sapiteede häired			
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus,		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus). ¹¹

	eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹
Neeru- ja kuseteede häired			
		Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
	Erektsioonihäired meestel Libiido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rinnanäärmete suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/rinnanäärmete suurenemine meestel	Priapism ¹²
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
	Asteenia Väsimus Tursed Pürektsia ¹⁰		
Uuringud			
Prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ⁸	Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹⁰ Suurenenud alkaline fosfataas ¹¹ Suurenenud gamma glutamüültransferaasi hulk ¹⁰ Kõrge kusihappe tase ¹⁰	Suurenenud bilirubiini hulk	
			Pole teada
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			
			Ravimi ärajätusündroom vastündinul (vt lõik 4.6)

¹ Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriates. Pärast 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 %).

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

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 glükoositasemetes ($< 5,56$ 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 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 tardiivdüsüneesiat 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 Kuni 12-nädalases kliinilises uuringus ületas plasma prolaktiini tase normväärtuse ülemise piiri ligikaudu 30 % olansapiiniga ravitud patsientidest, kellel prolaktiini algväärtus oli normipiires. Enamikul nendest patsientidest oli suurenemine üldiselt väheke ja jäi allapoole kahekordsest normväärtuse ülemisest piirist.

⁹ Kõrvaltoime on identifitseeritud kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

¹⁰ Hinnatuna mõõdetud väärtusega kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

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

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

Pikaajaline avaldamine (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kel esines kliiniliselt olulisi muutusi kaalutõusus, glükoositasemetes, üld-/LDL/HDL kolesterooli või triglütseriidide tasemetes, tõusis aja jooskul. Täiskasvanud patsientidel, kes läbisid 12-kuulise ravi, aeglustus keskmise veresuhkru taseme tõus pärast umbes 6 kuu möödumist.

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakate dementsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes kaasnesid olansapiinraviga suurem suremus, ajuveresoonkonna häirete esinemissagedus ja kognitiivse funktsiooni märgatavam langus kui platseebo korral (vt lõik 4.4). Selles patsiendirühmas täheldati seoses olansapiiniga väga sagedaste kõrvaltoimetena ebakindlat kõnnakut ja kukkumisi. Sagedaste kõrvaltoimetena registreeriti pneumooniat, hüpertermiat, letargiat, erüteemi, nägemishallutsinatsioonid ja uriinipidamatust.

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

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

Pediaatriline populatsioon

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

Järgnev tabel loetleb kõrvaltoimed, mida on noorte patsientide (vanuses 13-17 aastat) seas täheldatud suurema sagedusega kui täiskasvanute seas või kõrvaltoimed, mis on registreeritud ainult noorukitega läbiviidud lühiajalistest uuringutest. Kliiniliselt oluline kaalutõus ($\geq 7\%$) esineb sagedamini noorukite populatsioonis võrreldes vastavate avaldumistega täiskasvanute seas. Kaalutõusulatus 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 ($\geq 1/10$), Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Kaalutõus ¹³ , triglütseriidide sisalduse tõus ¹⁴ , suurenenud söögiisu. Sage: Kolesteroolitaseme tõus ¹⁵
Närvisüsteemi häired Väga sage: Sedatsioon (sh: liigunisus, letargia, unisus).
Seedetrakti häired Sage: Suukuivus
Maksa- ja sapiteede häired Väga sage: Maksa aminotransferaside tõus (ALAT/ASAT; vt lõik 4.4).
Uuringud Väga sage: Vähenenud üldbilirubiini tase, suurenenud GGT, prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ¹⁶ .

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

¹⁴ Vaadeldi esialgselt normaalset taset tühja kõhu seisundis ($< 1,016$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 1,467$ mmol/l) ja esialgse piiripealse tühja kõhu triglütseriidide taseme ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) muutumist kõrgeks ($\geq 1,467$ mmol/l).

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

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Muude meditsiiniliselt tähtsate tagajärgede hulka kuuluvad deliirium, krambid, kooma, võimalik maliigne neuroleptikumisündroom, hingamistegevuse pärssimine, (võõrkehade, vedelike) aspiratsioon, vererõhu tõus või langus, südamearütmiaid (< 2 % üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast umbes 2 g 1500 mg-list 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 kuni 60 % võrra.

Tuleb alustada sümptomaatilist ravi ja elutähtsate funktsioonide jälgimist vastavalt kliinilisele pildile, millega peab kaasnema 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 arütmiate avastamiseks on vaja rakendada kardiovaskulaarse monitoringu. Tähelepanelik meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tiasepiinid, oksasepiinid ja tiasepiinid, ATC-kood: N05AH03.

Farmakodünaamilised omadused

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

Prekliinilistes uuringutes on olansapiinil ilmnenu hulk afiinsusi (K_i ; < 100 nM) – serotoniini 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃-, 5HT₆-, dopamiini D₁-, D₂-, D₃-, D₄-, D₅-, koliinergiliste muskariini M₁-M₅, α 1-adrenergiliste ja histamiini H₁-retseptorite suhtes. Loomade käitumise uuringud olansapiiniga on näidanud 5HT, dopamiini ja koliinergilist antagonismi kooskõlas retseptoritega seondumise profiiliga. Olansapiini korral esines suurem *in vitro* afiinsus serotoniini 5HT₂ kui dopamiini D₂-retseptorite suhtes ja suurem 5HT₂- kui D₂-aktiivsus *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. Psühhosümpaatilise aktiivsuse näitavas testis vähendas olansapiin tingitud vältimisreaktsiooni katalapsiat tekitavatest annustest väiksemates annustes, mis osutab motoorsetele kõrvaltoimetele. 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 D₂-retseptoreid. Lisaks

eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest (SPECT) uuringust, et olansapiinravile alluvatel patsientidel esines madalam juttkeha D₂ retseptorite hõivatus kui mõnele muule antipsühhootilisele ravimile ja risperidoonile alluvatel patsientidel, kuid olles 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, oli olansapiin seotud statistiliselt tunduvalt paremate tulemustega nii negatiivsete kui positiivsete sümptomite osas.

Viidi läbi rahvusvaheline, topeltpime võrdlev uuring, milles vaadeldi 1481 patsienti skisofreenia, skisoafektiivsete ning nendega seotud häiretega, kellel kaasnesid mitmesuguse raskusastmega depressiooni sümptomid (keskmine punktisumma enne ravi oli 16,6 Montgomery-Asbergi depressiooniskaala järgi). Selle uuringu prospektiivne sekundaarne analüüs, mis hindas meeleolu punktisumma muutust ravi algusest kuni lõpuni, näitas olansapiini (-6,0) statistiliselt olulist paremust ($p=0,001$) haloperidooliga (-3,1) võrreldes.

Bipolaarse häire maania või segatüüpi episoodidega patsientidel näitas olansapiin maania sümptomaatika vähendamises 3 nädala jooksul paremat efektiivsust kui platseeb ja seminaatriumvalproaat (divalproeks). Samuti ilmneseid olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nendel patsientidel, kellel saabus maania ja depressiooni sümptomaatiline remissioon 6 ja 12 nädala jooksul. 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 maania sümptomatika suurem vähenemine kui liitiumi või valproaadi monoterapiaga korral.

12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania episoodidega patsientidel, kes olid saavutanud remissiooni olansapiini abil ning randomiseeriti seejärel olansapiinile või platseebale, ilmneseid olansapiinil statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes bipolaarse retsidiivi vältimise esmase tulemusnäitajana. Olansapiin ilmutas ka statistiliselt olulist eelist platseeboga võrreldes nii maania kui depressiooni retsidiiveerumise vältimise osas.

Ühes teises 12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania 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 kaasneva ravi uuringus maania või segatüüpi episoodidega patsientidel, kes olid stabiliseeritud olansapiini ja meeleolu stabiliseerijaga (liitiumi või valproaadiga), ei näidanud pikaajaline olansapiini kombinatsioon liitiumi või valproaadiga statistiliselt olulist paremust liitiumi või valproaadi monoterapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

Pediaatriline populatsioon

Kogemus noorukitega (vanuses 13-17 aastat) on piiratud skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse maania 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 kaal oluliselt rohkem, võrreldes täiskasvanutega. Muudatuste ulatus tühja kõhu puhuse üldkolesterooli, LDL kolesterooli, triglütseriidide ja prolaktiini tasemetes (vt lõigud 4.4 ja 4.8) olid noorukitel suuremad, võrreldes täiskasvanutega. Puuduvad andmed tõhususe säilitamise osas ning andmed pikaajalise ohutuse kohta on piiratud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Olansapiini plasmavalkude seonduvus oli umbes 93 % kontsentratsioonide vahemikus ~ 7...1000 ng/ml. Olansapiin seondub peamiselt albumiini ja happelise α_1 -glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Olansapiin metaboliseerub maksas konjugatiivseid ja oksüdatiivseid teid pidi. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on 10 N-glükuroniid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Tsütokroomid P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 aitavad kaasa N-desmetüül- ja 2-hüdroksümetüülmetaboliitide moodustumisele, kusjuures mõlemad metaboliidid ilmutasid loomkatsetes olansapiinist tunduvalt nõrgemat farmakoloogilist aktiivsust *in vivo*. Domineeriv farmakoloogiline toime on pärit esialgselt olansapiinilt.

Eliminatsioon

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

Tervetel vanuritel (65-aastased ja vanemad) oli võrreldes nooremate inimestega keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (51,8 versus 33,8 tundi) ja kliirens oli aeglustunud (17,5 versus 18,2 l/t). Vanuritel võivad farmakokineetilised parameetrid varieeruda samades piirides nagu noorematel inimestel. 44 skisofreeniahaigel (üle 65 aasta vanal) on olnud 5...20 mg-sed annused seotud ühegi märkimisväärse kõrvaltoimega.

Naistel oli meespatsientidega võrreldes keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg mõnevõrra pikenenud (36,7 versus 32,3 tundi) ja kliirens vähenenud (18,6 versus 27,3 l/t). Ometi ilmnes, et olansapiin (5...20 mg) omab nii nais- (n=467) kui meespatsientide (n=869) võrreldavat ohutusprofiili.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) ei ilmnunud tervete inimestega võrreldes mingit olulist erinevust keskmises eliminatsiooni poolväärtusajas (37,7 versus 32,4 tundi) ega kliirensis (21,2 versus 25,0 l/t). Massi tasakaalu uuringust nähtus, et ligikaudu 57 % radioaktiivselt märgistatud olansapiinist esines uriinis, peamiselt metaboliitidena.

Suitsetajad

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

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

Olansapiini plasmakliirens on vanuritel 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 eurooplastel, jaapanlastel ja hiinlastel, ei ilmnunud mingit farmakokineetiliste parameetrite erinevust nimetatud populatsioonide vahel.

Pediaatriline populatsioon

Noorukid (vanuses 13-17 aastat): Olansapiini farmakokineetika noorukite ja täiskasvanute vahel on sarnane. Noorukitel oli kliinilistes uuringutes olansapiini keskmine ekspozitsioon ligikaudu 27 % kõrgem. Demograafilised erinevused noorukite ja täiskasvanute vahel on keskmine kehakaal ning

noorukite seas esineb vähem suitsetajaid. Need faktorid põhjustavad tõenäoselt noorukitel täheldatud kõrgemat toimeaine ekspositsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutne (üksikannuse) toksilisus

Peroraalse toksilisuse nähud närilistel olid iseloomulikud tugevatele neuroleptikumidele ja nende hulka kuulusid hüpoaktiivsus, kooma, treemor, kloonilised krambid, süljevoolus ja pärsitud kaalutõus. Keskmine surmav annus oli ligikaudu 210 mg/kg (hiirtel) ja 175 mg/kg (rottidel). Koerad talusid ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 100 mg/kehakaalu kg, ilma et oleks esinenud surmajuhtumeid. Kliinilisteks nähtudeks olid sedatsioon, ataksia, treemor, südame löögisageduse tõus, raskenenud hingamine, pupillide kitsenemine ja isutus. Ahvidel kutsusid ühekordsed suukaudsed annused kuni 100 mg/kehakaalu kg esile üleväsimust ning suuremad annused – teadvuse häireid.

Korduvannuse toksilisus

Uuringutes, mis kestsid kuni 3 kuud hiirtel ja kuni 1 aasta rottidel ja koertel, ilmnemisele viidavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. 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, ja nende hulka kuulusid annusest sõltuv tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine hiirtel ja inimespetsiifiline tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine rottidel, kuid mingeid tõendeid luuüdi tsütotoksilisuse kohta ei avastatud. Vähestel koertel, keda raviti annustega 8 või 10 mg/kehakaalu kg/ööpäevas (tsirkuleeriva olansapiini koguhulk [AUC] on 12 kuni 15 korda suurem kui inimesel, kes on saanud 12 mg annuse), arenesid neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia, mis olid mööduvad. Tsütopeenilistel koertel 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/kehakaalu kg (3-kordne inimese maksimaalne annus) ning reproduktiooni parameetreid mõjustasid rottidel annused 3 mg/kehakaalu 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 standardsetes testides, mille hulka kuulusid bakterioloogilised mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

Lähtudes uuringutulemustest hiirte ja rottidega järeldati, et olansapiin ei ole kantserogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat,
maisitärklis,
hüdrosüpropüültselluloos,
magneesiumstearaat.

Tableti kate

Valge Opadry II-kate sisaldab:
Hüpromelloosi (E464),
titaandioksiidi (E171),
laktoosmonohüdraati,
polüetüleenglükool 3000,
glütserooltriatsetaati.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Külmstantsitud alumiiniumblisterpakendis karpides, mis sisaldavad 7, 28 või 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/426/007-Olanzapine Cipla – 10 mg – coated tablets – kaetud tabletid – 7 tabletti karbis
EU/1/07/426/008-Olanzapine Cipla – 10 mg – coated tablets – kaetud tabletid – 28 tabletti karbis
EU/1/07/426/009-Olanzapine Cipla – 10 mg – coated tablets – kaetud tabletid – 56 tabletti karbis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa kuupäev: 14 November 2007

Müügiloa uuendamise kuupäev: 01. oktoober 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Cipla 15 mg kaetud tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kaetud tablett sisaldab 15 mg olansapiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained: Iga kaetud tablett sisaldab 315 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett

sinised, ovaalsed, kumerad, kaetud tabletid, mille ühele poolele on pressitud "NEC" ja teine külg on tühi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Olanapiin on näidustatud skisofreenia raviks.

Olanapiin on tõhus kliinilise toime säilitamiseks kestvat ravi ajal patsientidel, kellel on esinenud esialgne ravivastus.

Olanapiin on näidustatud keskmise raskusega või raske maania episoodi raviks.

Bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel, kellel maania episood on allunud olansapiinravile, on olansapiin näidustatud retsidiivide profülaktikaks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Skisofreenia: Olanapiini soovituslik algannus on 10 mg/ööpäevas.

Maania episood: Algannuseks monoterapia korral on 15 mg ööpäevase üksikannusena või 10 mg ööpäevas kombineeritud ravi korral (vt lõik 5.1).

Retsidiivide profülaktika bipolaarse meeleoluhäire korral: Soovitatav algannus on 10 mg/ööpäevas. Patsientidel, kes on saanud olansapiini maania episoodi raviks, jätkake retsidiivi profülaktikat sama annusega. Uue maania, segatüüpi või depressiooni episoodi esinemisel tuleb olansapiinravi jätkata (vajadusel annust kohandades), millele vastavalt kliinilistele näidustustele lisatakse meeleolusümptomite ravi.

Nii skisofreenia, maania episoodi kui ka bipolaarse meeleoluhäire profülaktilise ravi jooksul võib ööpäevast annust pärastpoole 5 ... 20 mg piirides individuaalse kliinilise seisundi põhjal korrigeerida. Annuse tõstmist suuremaks kui soovitatav algannus soovatakse alles pärast vastavat kliinilise seisundi hindamist ning see peaks toimuma vähemalt 24-tunniliste intervallidega. Olanapiini võib manustada söögiaegadest olenemata, kuna toit ei mõjusta imendumist. Olanapiinravi lõpetamisel tuleb arvestada annuse järk-järgulise vähendamise vajadusega.

Pediaatriline populatsioon

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 kaalutõusu 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/ööpäev) tingimata näidustatud, kuid seda tuleks kaaluda, kui kliinilised tegurid seda õigustavad (vt 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 erilise ettevaatusega.

Sugu

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

Suitsetajad

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

Kui esineb rohkem kui üks aeglasemat metabolismi põhjustav tegur (naissugu, kõrge iga, mitesuitsetamine), tuleks kaaluda algannuse alandamist. Annuse tõstmist peab nendel juhtudel eelnevalt tõsiselt kaaluma.

(Vt lõike 4.5 ja 5.2)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Teadaolev kitsanurgaga glaukoomi oht.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Dementsusega seotud psühhooos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei ole kinnitatud dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäirete raviks, mistõttu teda ei soovitata kasutada sellel eripopulatsioonil 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). Suurem suremus 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 > 65 aasta, düsfaagia, sedatsioon, alatoitumine ja dehüdratsioon, kopsuhaigused (nt pneumoonia kas koos aspiratsiooniga või ilma), või samaaegne bensodiasepiinravi. Siiski vaatamata riskifaktoritele oli suremus olansapiinravi saanud patsientidel suurem kui platseebo rühmas.

Samades kliinilistes uuringutes täheldati ajuveresoonkonna kõrvaltoimeid (AVKT, nt ajuinfarkt, transitoorne ajuisheemia), sh surmajuhtumeid. Olansapiiniga ravitud patsientidel esines kolm korda rohkem AVKT-id kui platseebo patsientidel (vastavalt 1,3 % ja 0,4 %). Kõigil olansapiini või platseeboga ravitud patsientidel, kel tekkis AVKT, täheldati eelnevalt riskifaktorite olemasolu. Vanust

üle 75 eluaasta ja vaskulaarset/sega tüüpi dementsust määratleti olansapiinravi korral AVKT riskifaktoritena. Olansapiini efektiivsus ei leidnud tõestust nendes uuringutes.

Parkinsoni tõbi

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

Maliigne neuroleptikumisündroom (MNS)

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

Hüperglükeemia ja diabeet

Aeg-ajalt on teateid hüperglükeemiast ja/või eelneva diabeeti arengemisest, 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. Soovitatav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamisharjetele, nt vere sukrusisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas OLANZAPINE CIPLA'ga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia tunnuste ja sümptomite suhtes (nagu polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning diabeedi või diabeedi riskifaktoritega patsiente tuleb regulaarselt jälgida kontrolli halvenemise suhtes veresuhkru väärtuste üle. Regulaarselt tuleb kontrollida kehakaalu, nt algväärtus, 4, 8 ja 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord kvartalis.

Lipiidide muutused

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

Antikoliinergiline toime

Kaasuvad haigused: Samal ajal kui olansapiinil ilmnes *in vitro* antikoliinergiline 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

Tavaliselt, eriti ravi varajases faasis, on esinenud maksa aminotransferaaside ALAT ja ASAT aktiivsuse mööduvat, asümptomaatilist tõusu. Patsientidega, kellel on ALAT ja/või ASAT tõusnud, kellel esinevad maksakahjustuse sümptomid, kellel esinevad eelnevalt piiratud maksafunktsiooni reserviga seotud seisundid ning patsientidega, keda ravitakse potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega, tuleb olla ettevaatlik ning neid tuleb jälgida. Hepatiidi (ka hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatud maksakahjustus) diagnoosimisel tuleb olansapiinravi lõpetada.

Neutropeenia

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

Ravi katkestamine

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

QT intervall

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

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$) on registreeritud olansapiinravi ajalise kokkulangemist venoossete trombembooliatega. Venoossete trombembooliate ja olansapiinravi kausaalset seost ei ole tõestatud. Siiski kuna skisofreenia patsientidel esineb sageli venoossete trombembooliate omandatud riskifaktoreid, tuleb kindlaks teha kõik võimalikud VTE riskifaktorid, nt patsiendi immobilisatsioon, ning rakendada profülaktilisi meetmeid.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

Krambid

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

Tardiivne düskineesia

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

Posturaalne hüpotensioon

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

Kardiaalne äkksurm

Olansapiini turustusjärgsetes raportides 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 antipsühhootikumidega.

mittesaavate patsientidega. Uuringus olansapiiniga oli kaasuv risk võrreldav ühendanalüüsi kaasatud atüüpiliste antipsühhootikumide riskiga.

Pediaatriline populatsioon

Olansapiin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. 13-17 aastaste patsientide seas läbiviidud uuringutes täheldati mitmeid erinevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas kaalutõus, 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).

Laktoos

OLANZAPINE CIPLA tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohiks manustada patsientidele, kel on harva esinevaid pärilikke probleeme galaktoosi taluvuse suhtes, Lapp puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pediaatriline populatsioon

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toimet

Kuna olansapiin metaboliseeritakse CYP1A2 poolt, siis ravimid, mis indutseerivad või inhibeervad spetsiifiliselt seda isoensoümi, 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. Sellega ei kaasne tõenäoliselt olulisi kliinilisi tagajärgi, kuid soovitatatakse 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} tõusis pärast fluvoksamiini manustamist naissoost mittersuitsetajatel keskmiselt 54 % ja meessoost suitsetajatel 77 % võrra. Olansapiini AUC tõusis keskmiselt vastavalt 52 % ja 108 % võrra. Patsientidel kes kasutavad fluvoksamiini või teisi CYP1A2 inhibiitoreid nagu tsiprofloksatsiin, tuleb kaaluda olansapiini madalama algannuse kasutamist. Ravi alustamisel CYP1A2 inhibiitoriga tuleb kaaluda olansapiini annuse vähendamist.

Biosaadavuse vähenemine

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

Fluoksetiin (CYP2D6 inhibiitor), antatsiidide (alumiiniumi, magneesiumi) ja tsimetidiini üksikannused ei mõjusta 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 isoensoüme (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 olansapiinravi alustamist samal ajal vajaks valproaadi annus korrigeerimist.

Üldine kesknärvisüsteemi toime

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

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

QTc intervall

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatega ei ole läbi viidud adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid. Naised peaksid teavitama oma arsti, kui nad rasestuvad või kavatsevad rasestuda olansapiini kasutamise ajal. Pärast uuringute tõttu inimestel peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

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

Imetamine

Ühes tervete, imetavate naistega läbiviidud uuringust vastati, et olansapiin eritub rinnapiima. Keskmine aine 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 (tähelestatud $\geq 1\%$ patsientidest) registreeritud kõrvaltoimed olansapiini kasutamisel olid unisus, kehakaalu tõus, eosinofiilia, prolaktiini, kolesterooli, glükoosi ja triglütseriidide tasemete suurenemine (vt lõik 4.4), glükosuuria, söögiisu suurenemine, peeringlus, akatiisia, parkinsonism, leukopeenia, neutropeenia (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikoliinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, lööve, asteenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamüültransferaasi, kusihaape, kreatiniin fosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

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

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired			
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeen ¹⁰		Trombotsütopeen ¹⁰
Immuunsüsteemi häired			
		Ülitundlikkus ¹¹	
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Kaalutõus ¹	Kolesteroollitaseme 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 letaalse lõppega juhud (vt lõik 4.4) ¹¹	Hüpotermia ¹²
Närvisüsteemi häired			
Unisus	Pearinglus Akatiisia ⁶ Parkinsonism ⁶ Düskineesia ⁶	Enamikel juhtudel esinesid anamneesis krambid või kramplike riskifaktorid ¹¹ Düstoonia (sh okulogüatsioon) ¹¹ Tardüvdüskineesia ¹¹ Amneesia ⁹ Düsartria	Maligne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ravi katkestamise sümptomid ^{7,12}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
		Epistaksis ⁹	
Südame häired			
		Bradükardia QT _c intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) ¹¹
Vaskulaarsed häired			
Ortostaatiline hüpotensioon ⁹		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired			
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh. kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus ⁹	Pankreatiit
Maksa- ja sapiteede häired			
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus,		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) ¹¹ .

	eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs
Neeru- ja kuseteede häired			
		Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
	Erektsioonihäired meestel Libiido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rinnanäärmete suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/rinnanäärmete suurenemine meestel	Priapism ¹²
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
	Asteenia Väsimus Tursed Pürektsia ¹⁰		
Uuringud			
Prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ⁸	Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹⁰ Suurenenud alfaamülofosfataas ¹¹ Suurenenud gamma glutamüültransferaasi hulk ¹⁰ Kõrge kusihappe tase ¹⁰	Suurenenud bilirubiini hulk	
			Pole teada
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			
			Ravimi ärajätusündroom vastündinul (vt lõik 4.6)

¹ Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriates. Pärast 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 %).

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

³ Täheledatai 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 ($\geq 5,17 \dots < 6,2$ mmol/l) muutumine kõrgeks ($\geq 6,2$ mmol/l) oli väga sage.

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

⁵ Täheledatai 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 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 tardiivdüsüneesia 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 Kuni 12-nädalases kliinilises uuringus ületas plasma prolaktiini sisaldus normväärtuse ülemise piiri ligikaudu 30 % olansapiiniga ravitud patsientidest, kellel prolaktiini algväärtus oli normipiires. Enamikul nendest patsientidest oli suurenemine üldiselt väheke ja jäi allapoole kahekordsest normväärtuse ülemisest piirist.

⁹ Kõrvaltoime on identifitseeritud kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

¹⁰ Hinnatuna mõõdetud väärtusega kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

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

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

Pikaajaline avaldamine (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kel esines kliiniliselt olulisi muutusi kaalutõusus, glükoositasemetes, üld-/LDL/HDL kolesterooli või triglütseriidide tasemetes, tõusis aja jooskul. Täiskasvanud patsientidel, kes läbisid 12-kuulise ravi, aeglustus keskmise veresuhkru taseme tõus pärast umbes 6 kuu möödumist.

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakate dementsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes kaasnesid olansapiinraviga suurem suremus, ajuveresoonkonna häirete esinemissagedus ja kognitiivse funktsiooni märgatavam langus kui platseebo korral (vt lõik 4.4). Selles patsiendirühmas täheldati seoses olansapiiniga väga sagedaste kõrvaltoimetena ebakindlat kõnnakut ja kukkumisi. Sagedaste kõrvaltoimetena registreeriti pneumooniat, hüpertermiat, letargiat, erüteemi, nägemishallutsinatsioonid ja uriinipidamatust.

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

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

Pediaatriline populatsioon

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

Järgnev tabel loetleb kõrvaltoimed, mida on noorte patsientide (vanuses 13-17 aastat) seas täheldatud suurema sagedusega kui täiskasvanute seas või kõrvaltoimed, mis on registreeritud ainult noorukitega läbiviidud lühiajalistest uuringutest. Kliiniliselt oluline kaalutõus ($\geq 7\%$) esineb sagedamini noorukite populatsioonis võrreldes vastavate avaldumistega täiskasvanute seas. Kaalutõusulatus 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 ($\geq 1/10$), Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Kaalutõus ¹³ , triglütseriidide sisalduse tõus ¹⁴ , suurenenud söögiisu. Sage: Kolesteroolitaseme tõus ¹⁵
Närvisüsteemi häired Väga sage: Sedatsioon (sh: liiguniskus, letargia, unisus).
Seedetrakti häired Sage: Suukuivus
Maksa- ja sapiteede häired Väga sage: Maksa aminotransferaside tõus (ALAT/ASAT; vt lõik 4.4).
Uuringud Väga sage: Vähenenud üldbilirubiini tase, suurenenud GGT, prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ¹⁶ .

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

¹⁴ Vaadeldi esialgselt normaalset taset tühja kõhu seisundis ($< 1,016$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 1,467$ mmol/l) ja esialgse piiripealse tühja kõhu triglütseriidide taseme ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) muutumist kõrgeks ($\geq 1,467$ mmol/l).

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

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Muude meditsiiniliselt tähtsate tagajärgede hulka kuuluvad deliirium, krambid, kooma, võimalik maliigne neuroleptikumisündroom, hingamistegevuse pärssimine, (võõrkehade, vedelike) aspiratsioon, vererõhu tõus või langus, südamearütmiaid (< 2 % üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast umbes 2 g 1500 mg-list 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 kuni 60 % võrra.

Tuleb alustada sümptomaatilist ravi ja elutähtsate funktsioonide jälgimist vastavalt kliinilisele pildile, millega peab kaasnema 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 arütmiate avastamiseks on vaja rakendada kardiovaskulaarset monitooringut. Tähelepanelik meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tiasepiinid, oksasepiinid ja tiasepiinid, ATC-kood: N05AH03.

Farmakodünaamilised omadused

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

Prekliinilistes uuringutes on olansapiinil ilmnenu hulk afiinsusi (K_i ; < 100 nM) – serotoniini 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃-, 5HT₆-, dopamiini D₁-, D₂-, D₃-, D₄-, D₅-, koliinergiliste muskariini M₁-M₅, α 1-adrenergiliste ja histamiini H₁-retseptorite suhtes. Loomade käitumise uuringud olansapiiniga on näidanud 5HT, dopamiini ja koliinergilist antagonismi kooskõlas retseptoritega seondumise profiiliga. Olansapiini korral esines suurem *in vitro* afiinsus serotoniini 5HT₂ kui dopamiini D₂-retseptorite suhtes ja suurem 5HT₂- kui D₂-aktiivsus *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. Psühhosümpaatilise aktiivsuse näitavas testis vähendas olansapiin tingitud vältimisreaktsiooni katalapsiat tekitavatest annustest väiksemates annustes, mis osutab motoorsetele kõrvaltoimetele. 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 D₂-retseptoreid. Lisaks

eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest (SPECT) uuringust, et olansapiinravile alluvatel patsientidel esines madalam juttkeha D₂ retseptorite hõivatus kui mõnele muule antipsühhootilisele ravimile ja risperidoonile alluvatel patsientidel, kuid olles 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, oli olansapiin seotud statistiliselt tunduvalt paremate tulemustega nii negatiivsete kui positiivsete sümptomite osas.

Viidi läbi rahvusvaheline, topeltpime võrdlev uuring, milles vaadeldi 1481 patsienti skisofreenia, skisoafektiivsete ning nendega seotud häiretega, kellel kaasnesid mitmesuguse raskusastmega depressiooni sümptomid (keskmine punktisumma enne ravi oli 16,6 Montgomery-Asbergi depressiooniskaala järgi). Selle uuringu prospektiivne sekundaarne analüüs, mis hindas meeleolu punktisumma muutust ravi algusest kuni lõpuni, näitas olansapiini (-6,0) statistiliselt olulist paremust ($p=0,001$) haloperidooliga (-3,1) võrreldes.

Bipolaarse häire maania või segatüüpi episoodidega patsientidel näitas olansapiin maania sümptomaatika vähendamises 3 nädala jooksul paremat efektiivsust kui platseeb ja seminaatriumvalproaat (divalproeks). Samuti ilmneseid olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nendel patsientidel, kellel saabus maania ja depressiooni sümptomaatiline remissioon 6 ja 12 nädala jooksul. 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 maania sümptomaatika suurem vähenemine kui liitiumi või valproaadi monoterapiaga korral.

12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania episoodidega patsientidel, kes olid saavutanud remissiooni olansapiini abil ning randomiseeriti seejärel olansapiinile või platseebale, ilmnese olansapiinil statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes bipolaarse retsidiivi vältimise esmase tulemusnäitajana. Olansapiin ilmutas ka statistiliselt olulist eelist platseeboga võrreldes nii maania kui depressiooni retsidiveerumise vältimise osas.

Ühes teises 12-kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania 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 kaasneva ravi uuringus maania või segatüüpi episoodidega patsientidel, kes olid stabiliseeritud olansapiini ja meeleolu stabiliseerijaga (liitiumi või valproaadiga), ei näidanud pikaajaline olansapiini kombinatsioon liitiumi või valproaadiga statistiliselt olulist paremust liitiumi või valproaadi monoterapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

Pediaatriline populatsioon

Kogemus noorukitega (vanuses 13-17 aastat) on piiratud skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse maania 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 kaal oluliselt rohkem, võrreldes täiskasvanutega. Muudatuste ulatus tühja kõhu puhuse üldkolesterooli, LDL kolesterooli, triglütseriidide ja prolaktiini tasemetes (vt lõigud 4.4 ja 4.8) olid noorukitel suuremad, võrreldes täiskasvanutega. Puuduvad andmed tõhususe säilitamise osas ning andmed pikaajalise ohutuse kohta on piiratud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Olansapiini plasmavalkude seonduvus oli umbes 93 % kontsentratsioonide vahemikus ~ 7...1000 ng/ml. Olansapiin seondub peamiselt albumiini ja happelise α_1 -glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Olansapiin metaboliseerub maksas konjugatiivseid ja oksüdatiivseid teid pidi. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on 10 N-glükuroniid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Tsütokroomid P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 aitavad kaasa N-desmetüül- ja 2-hüdroksümetüülmetaboliitide moodustumisele, kusjuures mõlemad metaboliidid ilmutasid loomkatsetes olansapiinist tunduvalt nõrgemat farmakoloogilist aktiivsust *in vivo*. Domineeriv farmakoloogiline toime on pärit esialgselt olansapiinilt.

Eliminatsioon

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

Tervetel vanuritel (65-aastased ja vanemad) oli võrreldes nooremate inimestega keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (51,8 versus 33,8 tundi) ja kliirens oli aeglustunud (17,5 versus 18,2 l/t). Vanuritel võivad farmakokineetilised parameetrid varieeruda samades piirides nagu noorematel inimestel. 44 skisofreeniahaigel (üle 65 aasta vanal) on olnud 5...20 mg-sed annused seotud ühegi märkimisväärse kõrvaltoimega.

Naistel oli meespatsientidega võrreldes keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg mõnevõrra pikenenud (36,7 versus 32,3 tundi) ja kliirens vähenenud (18,8 versus 27,3 l/t). Ometi ilmnes, et olansapiin (5...20 mg) omab nii nais- (n=467) kui meespatsientide (n=869) võrreldavat ohutusprofiili.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens < 10 ml/min) ei ilmnunud tervete inimestega võrreldes mingit olulist erinevust keskmises eliminatsiooni poolväärtusajas (37,7 versus 32,4 tundi) ega kliirensis (21,2 versus 25,0 l/t). Massi tasakaalu uuringust nähtus, et ligikaudu 57 % radioaktiivselt märgistatud olansapiinist esines uriinis, peamiselt metaboliitidena.

Suitsetajad

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

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

Olansapiini plasmakliirens on vanuritel 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 eurooplastel, jaapanlastel ja hiinlastel, ei ilmnunud mingit farmakokineetiliste parameetrite erinevust nimetatud populatsioonide vahel.

Pediaatiline populatsioon

Noorukid (vanuses 13-17 aastat): Olansapiini farmakokineetika noorukite ja täiskasvanute vahel on sarnane. Noorukitel oli kliinilistes uuringutes olansapiini keskmine ekspositsioon ligikaudu 27 % kõrgem. Demograafilised erinevused noorukite ja täiskasvanute vahel on keskmine kehakaal ning

noorukite seas esineb vähem suitsetajaid. Need faktorid põhjustavad tõenäoselt noorukitel täheldatud kõrgemat toimeaine ekspositsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutne (üksikannuse) toksilisus

Peroraalse toksilisuse nähud närilistel olid iseloomulikud tugevatele neuroleptikumidele ja nende hulka kuulusid hüpoaktiivsus, kooma, treemor, kloonilised krambid, süljevoolus ja pärsitud kaalutõus. Keskmine surmav annus oli ligikaudu 210 mg/kg (hiirtel) ja 175 mg/kg (rottidel). Koerad talusid ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 100 mg/kehakaalu kg, ilma et oleks esinenud surmajuhtumeid. Kliinilisteks nähtudeks olid sedatsioon, ataksia, treemor, südame löögisageduse tõus, raskenenud hingamine, pupillide kitsenemine ja isutus. Ahvidel kutsusid ühekordsed suukaudsed annused kuni 100 mg/kehakaalu kg esile üleväsimust ning suuremad annused – teadvuse häireid.

Korduvannuse toksilisus

Uuringutes, mis kestsid kuni 3 kuud hiirtel ja kuni 1 aasta rottidel ja koertel, ilmnemisele viidavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. 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, ja nende hulka kuulusid annusest sõltuv tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine hiirtel ja inimespetsiifiline tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine rottidel, kuid mingeid tõendeid luuüdi tsütotoksilisuse kohta ei avastatud. Vähestel koertel, keda raviti annustega 8 või 10 mg/kehakaalu kg/ööpäevas (tsirkuleeriva olansapiini koguhulk [AUC] on 12 kuni 15 korda suurem kui inimesel, kes on saanud 12 mg annuse), arenesid neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia, mis olid mööduvad. Tsütopeenilistel koertel 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/kehakaalu kg (3-kordne inimese maksimaalne annus) ning reproduktiooni parameetreid mõjustasid rottidel annused 3 mg/kehakaalu 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 standardsetes testides, mille hulka kuulusid bakterioloogilised mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

Lähtudes uuringutulemustest hiirte ja rottidega järeldati, et olansapiin ei ole kantserogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat,
maisitärklis,
hüdrosüpropüültselluloos,
magneesiumstearaat.

Tableti kate

Sinine Opadry-kate sisaldab:
Hüpromelloosi (E464),
titaandioksiidi (E171),
polüetüleenglükool 6000,
indigokarmiinalumiiniumlakk (E132),
briljantsinine FCF-alumiiniumlakk (E133),
must raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Külmstantsitud alumiiniumblisterpakendis karpides, mis sisaldavad 28 või 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/426/010-Olanzapine Cipla – 15 mg – coated tablets – kaetud tabletid – 28 tabletti karbis
EU/1/07/426/011-Olanzapine Cipla – 15 mg – coated tablets – kaetud tabletid – 56 tabletti karbis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloe kuupäev: 14 November 2007

Müügiloe uuendamise kuupäev: 01. oktoober 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOAJALE
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja(te) nimi ja aadress

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim

C MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava (RJK)

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
 - kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügil ja lõppenud

III LISA

A. PAKENDI MÄRKISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Olanzapine Cipla 2,5 mg kaetud tabletid
Olansapiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 2,5 mg olansapiini

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kaetud tabletti
56 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD KÄTTESAAVATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Ühendkuningriik
Tel: +44 (0)1372 461407
Faks: +44 (0)1372 461401

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/426/001 28 kaetud tabletti
EU/1/07/426/002 56 kaetud tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHE**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Olanzapine Cipla 2,5 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

KÜLMSTATSITUD ALUMIINIUMBLISTER RIBAPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Cipla 2,5 mg kaetud tabletid
Olansapiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Cipla (EU) Ltd

3. KÕLBLIKUSAEG

Exp

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Olanzapine Cipla 5 mg kaetud tabletid
Olansapiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 5 mg olansapiini

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kaetud tabletti
56 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Ühendkuningriik
Tel: +44 (0)1372 461407
Faks: +44 (0)1372 461401

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/426/003 28 kaetud tabletti
EU/1/07/426/004 56 kaetud tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMatsioon BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Olanzapine Cipla 5 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

KÜLMSTATSITUD ALUMIINIUMBLISTER RIBAPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Cipla 5 mg kaetud tabletid
Olansapiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Cipla (EU) Ltd

3. KÕLBLIKUSAEG

Exp

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Olanzapine Cipla 7,5 mg kaetud tabletid
Olansapiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 7,5 mg olansapiini

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kaetud tabletti
56 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Ühendkuningriik
Tel: +44 (0)1372 461407
Faks: +44 (0)1372 461401

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/426/005 28 kaetud tabletti
EU/1/07/426/006 56 kaetud tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHE**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Olanzapine Cipla 7,5 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

KÜLMSTATSITUD ALUMIINIUMBLISTER RIBAPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Cipla 7,5 mg kaetud tabletid
Olansapiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Cipla (EU) Ltd

3. KÕLBLIKUSAEG

Exp

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Olanzapine Cipla 10 mg kaetud tabletid
Olansapiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 10 mg olansapiini

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 kaetud tabletti
28 kaetud tabletti
56 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Ühendkuningriik
Tel: +44 (0)1372 461407
Faks: +44 (0)1372 461401

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/426/007 7 kaetud tabletti
EU/1/07/426/008 28 kaetud tabletti
EU/1/07/426/009 56 kaetud tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHE**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Olanzapine Cipla 10 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

KÜLMSTATSITUD ALUMIINIUMBLISTER RIBAPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Cipla 10 mg kaetud tabletid
Olansapiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Cipla (EU) Ltd

3. KÕLBLIKUSAEG

Exp

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Olanzapine Cipla 15 mg kaetud tabletid
Olansapiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kaetud tablett sisaldab 15 mg olansapiini

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kaetud tabletti
56 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Ühendkuningriik
Tel: +44 (0)1372 461407
Faks: +44 (0)1372 461401

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/426/010 28 kaetud tabletti
EU/1/07/426/011 56 kaetud tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMatsioon BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Olanzapine Cipla 15 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

KÜLMSTATSITUD ALUMIINIUMBLISTER RIBAPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olanzapine Cipla 15 mg kaetud tabletid
Olansapiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Cipla (EU) Ltd

3. KÕLBLIK KUSAEG

Exp

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg kaetud tabletid
OLANZAPINE CIPLA 5 mg kaetud tabletid
OLANZAPINE CIPLA 7,5 mg kaetud tabletid
OLANZAPINE CIPLA 10 mg kaetud tabletid
OLANZAPINE CIPLA 15 mg kaetud tabletid
olansapiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on OLANZAPINE CIPLA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne OLANZAPINE CIPLA võtmist
3. Kuidas OLANZAPINE CIPLA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas OLANZAPINE CIPLA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on OLANZAPINE CIPLA ja milleks seda kasutatakse

OLANZAPINE CIPLA kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antipsühhootikumideks ja seda kasutatakse järgmiste seisundite raviks:

Skisofreenia, haigus, mille sümptomiteks on tegelikkusele mittevastavate asjade kuulmine, nägemine või tajumine, ekslikud tõekspidamised, ülemäärane kahtlustamine ning enesetõmbumine. Seda haigust põdevad inimesed võivad tunda ka masendust, ärevust või pinevust. Mõõdukad kuni rasked mania episoodid, seisund, mille sümptomiks on erutus või eufooria.

On teada, et OLANZAPINE CIPLA hoiab ära nende sümptomite taastekke bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel, kellel mania episoodid on allunud olansapiin-ravile.

2. Mida on vaja teada enne OLANZAPINE CIPLA võtmist

Ärge kasutage OLANZAPINE CIPLA't:

- Kui olete olansapiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Allergilist reaktsiooni võib ära tunda nahalööbe, sügeluse, nõi paistetuse, huulte paistetuse või õhupuuduse järgi. Kui teil tekib mõni neist nähtudest, rääkige sellest oma raviarstile.
- Kui teil on diagnoositud probleeme silmadega, nagu nt kindlad glaukoomi vormid (suurenenud surve silmas).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne OLANZAPINE CIPLA võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- OLANZAPINE CIPLA't ei soovitata anda dementsetele eakatele patsientidele, sest neil võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed.

- Seda tüüpi ravimid võivad põhjustada peamiselt näo või keele ebaharilikke liigutusi. Kui teil seesugused nähud pärast OLANZAPINE CIPLA manustamist esinevad, rääkige sellest raviarstile.
- Väga harva põhjustavad seda tüüpi ravimid selliste sümptomite kombinatsiooni nagu palavik, kiirenenud hingamine, higistamine, lihasjäikus ja unisus või uimasus. Kui see peaks juhtuma, võtke kohe ühendust oma raviarstiga.
 - OLANZAPINE CIPLA't kasutaval patsientidel on täheldatud kaalutõusu. Te peaksite koos arstiga regulaarselt oma kaalu jälgima.
 - OLANZAPINE CIPLA't kasutaval patsientidel on täheldatud kõrge veresuhkru ja kõrge rasva tasemeid (triglütseriidid ja kolesterool). Regulaarselt ravi ajal ning enne OLANZAPINE CIPLA võtmise alustamist peaks arst peaks teie veresuhkru ja teatud rasvade tasemeid vereanalüüside teel kontrollima.
 - Õelge oma arstile, kui teil või kellelgi teie perekonnast on esinenud verehüübeid, kuna selliseid ravimeid seostatakse verehüüvete tekkimisega.

Rääkige raviarstile võimalikult kiiresti, kui põete mõnda järgmistest haigustest:

- Ajuinsult või “mini” ajuinsult (ajutised insuldi sümptomid)
- Parkinsoni tõbi
- Eesnäärme probleemid
- Soolesulgus (paralüütiline iileus)
- Maksa- või neeruhaigus
- Verehaigused
- Südamehaigus
- Suhkurtõbi
- Krambid

Kui teil esineb dementsus, siis te ise või teie hooldaja peate rääkima arstile, et teil on olnud ajuinsult või “mini” ajuinsult.

Tavapäraselt ettevaatust silmas pidades võib arst teil vererõhku jälgida, kui olete üle 65 aasta vana.

Lapsed ja noorukid

OLANZAPINE CIPLA ei ole mõeldud alla 18-aastastele patsientidele.

Muud ravimid ja OLANZAPINE CIPLA

OLANZAPINE CIPLA't kasutades võite teisi ravimeid kasutada ainult sel juhul, kui raviarst on seda lubanud. Kui olete manustanud OLANZAPINE CIPLA't koos antidepressantidega või ärevust vähendavate ja unisustustavate ravimitega (trankvillisaatoritega), võite ennast unisena tunda.

Teatage oma raviarstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on arstile rääkida, kui te võtate:

- Parkinsonitõve vastaseid ravimeid
- Karbamasepiini (epilepsiaavastane ja meeleolu stabiliseeriv ravim), fluvoksamiini (antidepressant) või tsiprofloksatsiini (antibiootikum) – võib olla on vaja teie OLANZAPINE CIPLA annust korrigeerida.

OLANZAPINE CIPLA koos alkoholiga

Kui olete manustanud OLANZAPINE CIPLA't, siis ärge jooge mingeid alkohoolseid jooke, kuna OLANZAPINE CIPLA ja alkohol koos võivad tekitada unisust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Rinnaga toitmise perioodil ei tohi seda ravimit kasutada, kuna OLANZAPINE CIPLA väikesed kogused võivad erituda rinnapiima.

Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud OLANZAPINE CIPLA` t, võib esineda järgmisi sümptomeid: värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, rahutus, hingamisraskus ja raskused toitmisel. Kui vastsündinul tekib mõni nendest sümptomitest, tuleks võtta ühendust arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

OLANZAPINE CIPLA kasutamise ajal võite end uimasena tunda. Kui see peaks esinema, siis ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid. Rääkige sellest raviarstile.

OLANZAPINE CIPLA sisaldab laktoosi.

Kui Teie arst on Teile öelnud, et Teil esineb mõnede suhkrute suhtes talumatust, konsulteerige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

3. Kuidas võtta OLANZAPINE CIPLA` t

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst seletab teile, mitu tabletti OLANZAPINE CIPLA` t võtta ning kui kaua ravi peab jätkuma. OLANZAPINE CIPLA ööpäevane annus on 5 ja 20 mg. Sümptomite taastumisel konsulteerige arstiga, kuid ärge katkestage OLANZAPINE CIPLA` kasutamist ilma arsti korralduseta.

Te peate OLANZAPINE CIPLA tablette võtma üks kord ööpäevas, vastavalt raviarsti õpetusele. Püüdke tablett manustada iga päev ühel ja samal ajal. See ei oma tähtsust, kas võtate tabletti koos toiduga või ilma. OLANZAPINE CIPLA` kasutatavad tabletid on suukaudseks kasutamiseks. OLANZAPINE CIPLA tablett tuleb tervelt alla neelata ning juua peale vett.

Kui Te võtate OLANZAPINE CIPLA` t rohkem kui ette nähtud:

Patsientidel, kes on võtnud OLANZAPINE CIPLA` t rohkem kui ette nähtud, on esinenud järgmisi sümptomeid: kiired südamepekslused, ärevus/agressiivsus, kõnehäired, ebaharilikud liigutused (eriti näo või keele) ja vähenenud teadvuse tase. Teised sümptomid võivad olla: tugev segaduses olek, krambid (epilepsia), kõnnakuhäired, palaviku, kiirema hingamise, higistamise, lihasjäikuse ja uimasuse või unisuse kombinatsioon, hingamise sageduse aeglustumine, aspiratsioon, kõrge või madal vererõhk, südamerütmihäired. Kui teil tekib ükskõik milline ülalnimetatud sümptom, võtke koheselt ühendust oma raviarsti või haiglaga. Näidake arstile oma tablettide pakendit.

Kui Te unustate OLANZAPINE CIPLA` t võtta:

Võtke tablett niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke ühel päeval kahte annust.

Kui Te lõpetate OLANZAPINE CIPLA võtmise

Ärge lõpetage tablettide kasutamist kohe, kui tunnete ennast paremini. Tähtis on, et jätkaksite tablettide võtmist niikaua, kui arst seda nõuab.

Kui Te lõpetate OLANZAPINE CIPLA võtmise järsku, võivad ilmnedas sellised sümptomid nagu higistamine, võimatus magada, värinad, ärevus või iiveldus ja oksendamine. Teie arst võib Teil soovitada enne ravi lõpetamist annust järk-järgult vähendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nii nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge koheselt oma arstile, kui teil tekivad:

- Ebataavalised liigutused (sageliesinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 10st), need on peamiselt näo ja keele liigutused;
- Verehüübed veenides (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 100st) eriti jalaveenides (selle sümptomid on jala turse, valu ja punetus), need hüübed võivad liikuda veresooni mööda kopsudesse, põhjustades valu rindkeres ja hingamisraskusi. Kui te täheldate selliseid sümptome, kutsuge kohe esmaabi.
- Sümptomite kombinatsioon, kuhu kuuluvad palavik, hingeldamine, higistamine, lihasjäikus ja uimasus või unisus (selle kõrvaltoime esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada enam kui 1 kasutajat 10-st): kehaaalu tõus, unisus, Tprolaktiini taseme tõus veres. Ravi varajases staadiumis võivad mõned inimesed tunda pearinglust või minestada (koos südame töö aeglustumisega), eriti kui nad tõusevad üles istuvast või lamavast asendist. Tavaliselt läheb see ise üle, kui aga mitte, rääkige palun sellest arstile.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 10-st): mõnede vererakkude hulga ja ringlevate rasvade sisalduse muutused, ravi varajases staadiumis maksaensüümide aktiivsuse ajutine tõus, suhkru sisalduse tõus veres ja uriinis, kusi happe- ja kreatiini / kreatiniini taseme tõus veres; näljatunne, pearinglus, rahutus, värisemine, ebataavalised liigutused (düskeesia); kõhukinnisus, suukuivus, lööve, jõuetus, äärmine väsimus; vedelikupeetus, mis võib viia käte, pahklude või jalgade paistetuse, palavik ja liigesvalu, seksuaalsuse häired, nt hõlpsa langus meestel ja naistel või erektsioonihäired meestel.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 100-st): ülitundlikkus (nt suu- ja kõriturse, sügelus, lööve); suhkurtõbi või suhkurtõve halvenemine, millega kaasneb vahel ketoatsidoos (ketoained veres ja uriinis) või kooma; krampid, tavaliselt sellisel juhul, kui need on varem esinenud (langetõbi); lihasjäikus või spasmid (sh silma liigutused); kõneprobleemid; aeglane pulsisagedus, tundlikkus päikesekiirgusele, ninaverejooks; kõhuseina pingsus; mälukaotus või unustamine; kusepidamatus või meenus urineerida, karvakadu, menstruatsioonide puudumine või vähenemine; Muutused rinnanäärmetes nii meestel kui naistel, nt ebataavaline piimanõristus rindadest või rinnanäärmete suurenemine.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 1000-st) on ; normaalse kehatemperatuuri vähenemine; , ebaregulaarsed südamerütmid, seletamatu äkksurm, pankreatiit, mis põhjustab tugevat kõhuvalu, palavikku ja iiveldust, aksahaigus, mis ilmneb naha kollasusega ja valgete laikudega silmas, lihastehaigust, millele on iseloomulikud seletamatud valud ja kauakestev ja/või valulik erektsioon.

Eakatel dementsusega patsientidel võivad esineda ajuinsult, kopsupõletik, uriinipidamatus, kukkumine, äärmine väsimus, nägemismeelepetted, palavik, naha punetus ja kõndimisraskused. Selles patsiendigrupis on esinenud üksikuid surmajuhtumeid.

Parkinsoni tõbe põdevatel haigetel võib OLANZAPINE CIPLA sümptomeid halvendada.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas OLANZAPINE CIPLA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage OLANZAPINE CIPLA pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.
Hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Olanzapine Cipla sisaldab

- Toimeaine on olansapiin. OLANZAPINE CIPLA iga kaetud tablett sisaldab 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg või 15 mg toimeainet.
- Abiained on:
- Tableti südamik: laktoosmonohüdraat (vt ka lõiku 2 – Oluline teave mõningate Olanzapine Cipla koostisainete suhtes), maisitärklis, hüdroksüpropüülselluloos, magneesiumstearaat.
- Tableti kate:
- 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ja 10 mg tabletid: valge Opadry, mis sisaldab hüpromelloosi (E464), titaandioksiidi (E171), laktoosmonohüdraati, polüetüleenglükool 6000 ja glütserooltriatsetaati;
- 15 mg tabletid: sinine Opadry, mis sisaldab hüpromelloosi (E464), titaandioksiidi (E171), polüetüleenglükool 6000, indigokarmiinalumiiniumlakki (E132), briljantsinise FCF-alumiiniumlakki (E133) ja musta raudoksiidi (E172).

Kuidas OLANZAPINE CIPLA välja näeb ja pakendi sisu

OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg kaetud tabletid on valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaetud tabletid, mille ühele poolele on pressitud “2.5” ja teisele küljele “OLZ”.

OLANZAPINE CIPLA 5 mg kaetud tabletid on valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaetud tabletid, mille ühele poolele on pressitud “OLZ 5” ja teisele küljele “NEO”.

OLANZAPINE CIPLA 7,5 mg kaetud tabletid on valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaetud tabletid, mille ühele poolele on pressitud “OLZ 7.5” ja teisele küljele “NEO”.

OLANZAPINE CIPLA 10 mg kaetud tabletid on valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaetud tabletid, mille ühele poolele on pressitud “OLZ 10” ja teisele küljele “NEO”.

OLANZAPINE CIPLA 15 mg kaetud tabletid on sinised, ovaalsed, kumerad, kaetud tabletid, mille ühele poolele on pressitud “NEO” ja teine külg on tühi.

OLANZAPINE CIPLA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ja 15 mg kaetud tabletid on müügil 28 ja 56 tabletti sisaldavates blisterpakendites.

OLANZAPINE CIPLA 10 mg kaetud tabletid on müügil 7, 28 ja 56 tabletti sisaldavates blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja: Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Ühendkuningriik

Tel: +44 (0)1372 461407

Faks: +44 (0)1372 461401

Tootja:

Pharmadox Healthcare Limited, KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000, Malta
Tel: +356 21 808662
Faks: +356 21 808663

Infoleht on viimati koostõlastatud {KK/AAAA}.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud