

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olazax Disperzi 5 mg suus dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 5 mg olansapiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained: Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 0,23 mg aspartaami

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett

Kollast värvi ringikujulised lamedad kaldservaga tabletid, mille ühele küljele on pressitud „B”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Olansapiin on näidustatud skisofreenia raviks.

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

Olansapiin 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: Olansapiini soovituslik algannus on 10 mg/ööpäevas.

Maania episood: Algannuseks monoteraapia 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 meelesümptomite ravi.

Nii skisofreenia, maania episoodi kui ka bipolaarse meeleoluhäire retsidiivide 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. Olansapiini võib manustada söögiaegadest olenemata, kuna toit ei mõjusta imendumist. Olansapiinravi lõpetamisel tuleb arvestada annuse järk-järgulise vähendamise vajadusega.

Olazax Disperzi suus dispergeeruv tablett tuleb asetada suhu, kus see kiiresti süljes laguneb, mistõttu seda on kerge neelata. Tervet suus dispergeeruvat tabletti on suust raske eemaldada. Kuna suus dispergeeruv tablett on rabe, tuleb see sisse võtta kohe pärast blisterpakendi avamist. Samuti võib seda vahetult enne manustamist lahustada ka klaasitäies vees või mõnes muus sobivas joogis (apelsinimahlas, õunamahlas, piimas või kohvis).

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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 maksakahjustus

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.

Suitsetajad

Algannust ja annuste vahemikku ei ole tavaliselt vaja mitesuitsetajatel muuta, võrreldes suitsetajatega. Suitsetamine võib kiirendada olansapiini metabolismi. Soovitatav on kliiniline jälgimine ning vajadusel võib kaaluda olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.5).

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.

Sellistel juhtudel, kui peetakse vajalikuks annuse tõstmist 2,5 mg kaupa, tuleb kasutada ZYPREXA kaetud tablette.

(vt lõike 4.5 ja 5.2)

Lapsed

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Dementsusega seotud psühhooos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei soovitata kasutada dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäirete raviks 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, transitorne 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 psühhootilise 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 äge neerupuudulikkus. Juhul kui patsiendil tekivad MNS-le viitavad sümptomid või tal tõuseb seletamatul põhjusel kõrge palavik ilma muude MNS-i kliiniliste nähtudeta, tuleb kõik antipsühhootilised ravimid, kaasa arvatud olansapiin, ära jätta.

Hüperglükeemia ja diabeet

Aeg-ajalt on teateid hüperglükeemiast ja/või eelneva diabeedi ägenemisest, millega on vahel kaasnenud ketoatsidoos või kooma, kaasa arvatud mõned surmajuhtumid (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on täheldatud eelnevat ülekaalulisust, mis võib olla seda soodustavaks teguriks. Soovitatav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuhtele, nt vere suhkrusisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas Olazax Disperzi 'iga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia tunnuste ja sümptomite suhtes (nagu polüdüpsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning diabeedi või diabeedi riskifaktoritega patsiente tuleb regulaarselt jälgida kontrolli halvenemise suhtes 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 düslipideemilistel ja lipiidide häirete riskifaktoritega patsientidel. Antipsühhootikumide, sealhulgas Olazax Disperzi 'iga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida lipiidide sisaldust vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuhtele, 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 eesnäärme hüpertroofia, 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

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

Ravi katkestamine

Olsansapiinravi 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, kel 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 olansapiini määramisel koos QTc-intervalli pikendavate ravimitega olla ettevaatlik, eriti vanurite puhul ning patsientidel, kellel esineb kaasasündinud pikenenud QT sündroom, südame paispuudulikkus, südamelihase hüpertroofia, hüpokaleemia ja hüpomagneemia.

Trombemboolia

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

Üldine kesknärvisüsteemi toime

Olsansapiini 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

Olsansapiini tuleb kasutada erilise ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis krambid või kes on tundlikud krambiläve alandavatele faktoritele. Olsansapiiniga 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. Olansapiini kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel soovitatakse 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 antipsühhootikumide mittesaavate patsientidega. Uuringus olansapiiniga oli kaasuv risk võrreldav ühendanalüüsi kaasatud atüüpiliste antipsühhootikumide riskiga.

Pediaatiline 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 (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Fenüülalaniin

Olazax Disperzi suus dispergeeruv tablett sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga inimestele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toime:

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 soovitatakse patsiendi kliinilist jälgimist ning vajadusel olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.2).

CYP1A2 pärssimine

On tõestatud, et spetsiifiline CYP1A2 inhibiitor fluvoksamiin pärsib olulisel määral olansapiini metabolismi. Olansapiini C_{max} tõusis pärast fluvoksamiini manustamist naissoost mitesuitsetajatel 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 isoenstüüme (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. Piiratud uuringute tõttu inimestel peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh olansapiin) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude 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 uuringus tuvastati, 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.

Fertiilsus

Toime fertiilsusele ei ole teada (vt prekliinilist informatsiooni lõigust 5.3).

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

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (tähelestatud $\geq 1\%$ patsientidest) registreeritud kõrvaltoimed olansapiini kasutamisel olid unisus, kehakaalu tõus, eosinofiilia, prolaktiini, kolesterooli, glükoosi ja triglütseriidide tasemete suurenemine (vt lõik 4.4), glükosuuria, söögiisu suurenemine, pearinglus,

akatiisia, parkinsonism, leukopeenia, neutropeenia (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikoliinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, lööve, astenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamültransferaasi, kusihaape, kreatiniin fosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Järgnev kõrvaltoimete 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	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeenia ¹⁰		Trombotsütopeenia ¹	
Immuunsüsteemi häired				
		Ülitundlikkus ¹¹		
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Kaalutõus ¹	Kolesterooolitaseme 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 krampide riskifaktorid. ¹¹ Düstoonia (sh okulogüratsioon) ¹¹ Tardiivdüskineesia ¹ Amneesia ⁹ Düsartria Kogelemine ¹¹ Rahutute jalgade sündroom ¹¹	Maliigne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ravi katkestamise sümptomid ^{7, 12}	
Südame häired				
		Bradükardia QT _c intervalli pikenedamine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) ¹¹	
Vaskulaarsed häired				
Ortostaatiline hüpotensioon ¹⁰		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
		süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
		Epistaksis ⁹		
Seedetrakti häired				
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh. kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus ⁹ Hüpersalivatsioon ¹¹	Pankreatiit ¹¹	
Maksa- ja sapiteede häired				
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asüptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) ¹¹ .	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia		Ravimilööve koos eosinofiilia ja kogu organismi haaravate sümptomitega (DRESS-sündroom)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹	
Neeru- ja kuseteede häired				
		Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹		
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid				
				Ravimi ärajätusündroom vastündinul (vt lõik 4.6)
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 Palavik ¹⁰			
Uuringud				
Prolaktiini	Suurenenud	Suurenenud		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
sisalduse suurenemine plasmas ⁸	alkalaalne fosfataas ¹⁰ Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹¹ Gamma glutamüültransferaasi tõus ¹⁰ Kõrge kusihaape tase ¹⁰	bilirubiini hulk		

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

⁵ Täheldati neil, kel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ($< 1,69$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 2,26$ mmol/l). Esialgse piiripealse tühja kõhu triglütseriidide taseme ($\geq 1,69$ mmol/l... $< 2,26$ mmol/l) muutumine kõrgeks ($\geq 2,26$ mmol/l) oli väga sage.

⁶ 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 prolaktiinisaldus normväärtuse ülemise piiri ligikaudu 30 % olansapiiniga ravitud patsientidest, kellel prolaktiini algväärtus oli normipiires. Enamikul nendest patsientidest oli suurenemine üldiselt vähene ja jäi allapoole kahekordsest normväärtuse ülemisest piirist.

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 avaldumine (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 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, nägemishallutsinatsioone ja uriinipidamatust.

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

Ühes uuringus, milles jälgiti bipolaarse maaniaga patsiente, põhjustas valproaadi ja olansapiini kombineeritud ravi neutropeeniat 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

Olsansapiin 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. Kaalutõusu ulatus ning kliiniliselt olulise kaalutõusuga noorukieas patsientide suhe oli suurem pikaajalise avaldumise puhul (vähemalt 24 nädalat) kui lühiajalise avaldumise puhul.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on loetletud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise väga levinud (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, südamearütmia ($< 2\%$ üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast umbes 2 g suukaudse olansapiini akuutset üleannust.

Ravi

Olansapiinile puudub spetsiifiline antidoot. Oksendamise esilekutsumine ei ole soovitatav. Üleannuse raviks võivad olla näidustatud standardsed protseduurid (nt maoloputus, aktiveeritud söe manustamine). On kindlaks tehtud, et aktiveeritud söe samaaegne manustamine vähendab olansapiini suukaudset biosaadavust 50 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 järelvalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: psühhoaleptikumid, diasepiinid, oksasepiinid, tiasepiinid ja oksepiinid, ATC-kood: N05AH03

Farmakodünaamilised toimed

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 5-HT_{2A/2C}-, 5-HT₃-, 5-HT₆-, 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 5-HT₂ kui dopamiini D₂-retseptorite suhtes ja suurem 5-HT₂- 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 ainest tõstab olansapiin tundlikkust “anksiolüütilisele” testile.

Ühekordse suukaudse annuse (10 mg) positronemissioontomograafia (PET) uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et olansapiin hõivas rohkem 5-HT_{2A}- kui dopamiini D₂-retseptoreid. Lisaks eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest (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 platseebo ja seminaatriumvalproaat (divalproeks). Samuti ilmnesid olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nende patsientide osatähtsuses, 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 monoterapia korral.

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

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 monoteraapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

Pediaatriline populatsioon

Kontrollitud efektiivsuse andmed noorukitega (vanuses 13-17 aastat) on piiratud skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse maania I häire (3 nädalat) lühiajaliste uuringutega, 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 kontrollitud andmed tõhususe säilitamise või pikaajalise ohutuse kohta (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Andmed pikaajalise ohutuse kohta piirduvad eeskätt avatud mittekontrollitud andmetega.

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 -happe 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.

Eritumine

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) ei 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 (18,9 *versus* 27,3 l/t). Ometi ilmnes, et olansapiin (5...20 mg) omab nii nais- (n=467) kui meespatsientidel (n=869) võrreldavat ohutusprofiili.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) ei 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.

Maksakahjustus

Väikeses uuringus, kus hinnati maksafunktsiooni häirete mõju 6-l kliiniliselt olulise (Child-Pugh klass A (n = 5) ja B (n = 1)) maksatsirroosiga uuritaval, ilmnes vähene toime suukaudselt manustatud olansapiini (2,5...7,5 mg üksikannus) farmakokineetikale: kerge kuni mõõdukate maksafunktsiooni häiretega uuritavatel oli vähesel määral suurenenud süsteemne kliirens ja kiirenenud eliminatsiooni poolväärtusaeg võrreldes uuritavatega, kellel maksafunktsiooni häireid ei esinenud (n = 3). Maksatsirroosiga patsientide seas oli suitsetajaid rohkem (4/6; 67 %) kui ilma maksafunktsiooni häireteta uuritavate seas (0/3; 0 %).

Suitsetamine

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 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, ilmnusid valdavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. Kõrgenenud prolaktiini sisaldusega seotud mõõduvateks 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

mittespetsiifiline 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 neutropeeniat, trombotsütopeeniat või aneemiat, 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 bakteriaalsed mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool E421
Mikrokristalne tselluloos
Aspartaam E951
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blistrid karpides, mis sisaldavad 28 & 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/09/592/001
EU/1/09/592/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

10. detsember 2009
06. august 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olazax Disperzi 10 mg suus dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 10 mg olansapiini

Teadaolevat toimet omavad abiaine: Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 0,46 mg aspartaami

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett

Kollast värvi ringikujulised lamedad kaldservaga tabletid, mille ühele küljele on pressitud „OL” ja teisele küljele on pressitud „D”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Olansapiin on näidustatud skisofreenia raviks.

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

Olansapiin 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: Olansapiini soovituslik algannus on 10 mg/ööpäevas.

Maania episood: Algannuseks monoteraapia 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 meelesümptomite ravi.

Nii skisofreenia, maania episoodi kui ka bipolaarse meeleoluhäire retsidiivide 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. Olansapiini

võib manustada söögiaegadest olenemata, kuna toit ei mõjusta imendumist. Olansapiinravi lõpetamisel tuleb arvestada annuse järk-järgulise vähendamise vajadusega.

Olazax Disperzi suus disperseeruv tablett tuleb asetada suhu, kus see kiiresti sulles laguneb, mistõttu seda on kerge neelata. Tervet suus disperseeruvat tabletti on suust raske eemaldada. Kuna suus disperseeruv tablett on rabe, tuleb see sisse võtta kohe pärast blisterpakendi avamist. Samuti võib seda vahetult enne manustamist lahustada ka klaasitäies vees või mõnes muus sobivas joogis (apelsinimahlas, õunamahlas, piimas või kohvis).

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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 maksakahjustus

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.

Suitsetajad

Algannust ja annuste vahemikku ei ole tavaliselt vaja mitesuitsetajatel muuta, võrreldes suitsetajatega. Suitsetamine võib kiirendada olansapiini metabolismi. Soovitatav on kliiniline jälgimine ning vajadusel võib kaaluda olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.5).

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.

Sellistel juhtudel, kui peetakse vajalikuks annuse tõstmist 2,5 mg kaupa, tuleb kasutada ZYPREXA kaetud tablette.

(vt lõike 4.5 ja 5.2)

Lapsed

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Dementsusega seotud psühhooos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei soovitata kasutada dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäirete raviks 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 psühhoooside 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 äge neerupuudulikkus. Juhul kui patsiendil tekivad MNS-le viitavad sümptomid või tal tõuseb seletamatul põhjusel kõrge palavik ilma muude MNS-i kliiniliste nähtudeta, tuleb kõik antipsühhootilised ravimid, kaasa arvatud olansapiin, ära jätta.

Hüperglükeemia ja diabeet

Aeg-ajalt on teateid hüperglükeemiast ja/või eelneva diabeedi ägenemisest, millega on vahel kaasnenud ketoatsidoos või kooma, kaasa arvatud mõned surmajuhtumid (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on täheldatud eelnevat ülekaalulisust, mis võib olla seda soodustavaks teguriks. Soovitatav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele, nt vere suhkrusisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas Olazax Disperzi 'iga 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 düslipideemilistel ja lipiidide häirete riskifaktoritega patsientidel. Antipsühhootikumide, sealhulgas Olazax Disperzi 'iga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida lipiidide sisaldust vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele, 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 eesnäärme hüpertroofia, 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 leukopeenia ja/või neutropeenia, kes kasutavad teadaolevalt neutropeeniat põhjustavaid ravimeid, kellel on anamneesis ravimindutseeritud luuüdi depressioon/toksilisus või kaasuvast haigusest, kiiritusravist või keemiaravist 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, kel 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 olansapiini määramisel koos QTc-intervalli pikendavate ravimitega olla ettevaatlik, eriti vanurite puhul ning patsientidel, kellel esineb kaasasündinud pikenenud QT sündroom, südame paispuudulikkus, südamelihase hüpertroofia, hüpokaleemia ja hüpomagneemia.

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$) on registreeritud olansapiinravi ajalist 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 erilise ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis krambid või kes on tundlikud krambiläve alandavatele faktoritele. Olansapiiniga ravitud patsientidel on aeg-ajalt esinenud krampe. Neist juhtudest enamikel on täheldatud 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. Olansapiini kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel soovitatakse 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 antipsühhootikumide 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 (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Fenüülalaniin

Olazax Disperzi suus dispergeeruv tablett sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga inimestele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toime:

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

CYP1A2 induksioon

Suitsetamine ja karbamasepiin võivad indutseerida olansapiini metabolismi, mille tagajärjel võib olansapiini kontsentratsioon väheneda. On täheldatud ainult vähest või mõõdukat olansapiini kliirensi tõusu. Sellega ei kaasne tõenäoliselt olulisi kliinilisi tagajärgi, kuid soovitatakse patsiendi kliinilist jälgimist ning vajadusel olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.2).

CYP1A2 pärssimine

On tõestatud, et spetsiifiline CYP1A2 inhibiitor fluvoksamiin pärsib olulisel määral olansapiini metabolismi. Olansapiini C_{max} tõusis pärast fluvoksamiini manustamist naissoost mitesuitsetajatel 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 isoenstüüme (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. Piiratud uuringute tõttu inimestel peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh olansapiin) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude 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 uuringus tuvastati, 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.

Fertiilsus

Toime fertiilsusele ei ole teada (vt prekliinilist informatsiooni lõigust 5.3).

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

Ohutusprofili kokkuvõte

Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (tähelestatud $\geq 1\%$ patsientidest) registreeritud kõrvaltoimed olansapiini kasutamisel olid unisus, kehakaalu tõus, eosinofiilia, prolaktiini, kolesterooli, glükoosi ja triglütseriidide tasemete suurenemine (vt lõik 4.4), glükosuuria, söögiisu suurenemine, pearinglus,

akatiisia, parkinsonism, leukopeenia, neutropeenia (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikoliinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, lööve, asteenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamültransferaasi, kusihaape, kreatiniin fosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Järgnev kõrvaltoimete 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	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeenia ¹⁰		Trombotsütopeenia ¹	
Immuunsüsteemi häired				
		Ülitundlikkus ¹¹		
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Kaalutõus ¹	Kolesterooolitaseme 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 krampide riskifaktorid. ¹¹ Düstoonia (sh okulogüratsioon) ¹¹ Tardiivdüskineesia ¹ Amneesia ⁹ Düsartria Kogelemine ¹¹ Rahutute jalgade sündroom ¹¹	Maliigne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ravi katkestamise sümptomid ^{7, 12}	
Südame häired				
		Bradükardia QT _c intervalli pikenedamine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) ¹¹	
Vaskulaarsed häired				
Ortostaatiline hüpotensioon ¹⁰		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
		süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
		Epistaksis ⁹		
Seedetrakti häired				
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh. kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus ⁹ Hüpersalivatsioon ¹¹	Pankreatiit ¹¹	
Maksa- ja sapiteede häired				
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asüptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) ¹¹ .	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia		Ravimilööve koos eosinofiilia ja kogu organismi haaravate sümptomitega (DRESS-sündroom)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹	
Neeru- ja kuseteede häired				
		Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹		
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid				
				Ravimi ärajätusündroom vastündinul (vt lõik 4.6)
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 Palavik ¹⁰			
Uuringud				
Prolaktiini	Suurenenud	Suurenenud		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
sisalduse suurenemine plasmas ⁸	alkalaalne fosfataas ¹⁰ Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹¹ Gamma glutamüültransferaasi tõus ¹⁰ Kõrge kusihaape tase ¹⁰	bilirubiini hulk		

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

⁵ Täheldati neil, kel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ($< 1,69$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 2,26$ mmol/l). Esialgse piiripealse tühja kõhu triglütseriidide taseme ($\geq 1,69$ mmol/l... $< 2,26$ mmol/l) muutumine kõrgeks ($\geq 2,26$ mmol/l) oli väga sage.

⁶ 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 prolaktiinisaldus normväärtuse ülemise piiri ligikaudu 30 % olansapiiniga ravitud patsientidest, kellel prolaktiini algväärtus oli normipiires. Enamikul nendest patsientidest oli suurenemine üldiselt vähene ja jäi allapoole kahekordsest normväärtuse ülemisest piirist.

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 avaldumine (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 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, nägemishallutsinatsioone ja uriinipidamatust.

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

Ühes uuringus, milles jälgiti bipolaarse maaniaga patsiente, põhjustas valproaadi ja olansapiini kombineeritud ravi neutropeeniat 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. Kaalutõusu ulatus ning kliiniliselt olulise kaalutõusuga noorukieas patsientide suhe oli suurem pikaajalise avaldumise puhul (vähemalt 24 nädalat) kui lühiajalise avaldumise puhul.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on loetletud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise väga levinud (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, südamearütmia ($< 2\%$ üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast umbes 2 g suukaudse olansapiini akuutset üleannust.

Ravi

Olansapiinile puudub spetsiifiline antidoot. Oksendamise esilekutsumine ei ole soovitatav. Üleannuse raviks võivad olla näidustatud standardsed protseduurid (nt maoloputus, aktiveeritud söe manustamine). On kindlaks tehtud, et aktiveeritud söe samaaegne manustamine vähendab olansapiini suukaudset biosaadavust 50 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 järelvalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: psühhoaleptikumid, diasepiinid, oksasepiinid, tiasepiinid ja oksepiinid, ATC-kood: N05AH03

Farmakodünaamilised toimed

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 5-HT_{2A/2C}-, 5-HT₃-, 5-HT₆-, 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 5-HT₂ kui dopamiini D₂-retseptorite suhtes ja suurem 5-HT₂- 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 5-HT_{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 platseebo ja seminaatriumvalproaat (divalproeks). Samuti ilmnesid olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nende patsientide osatähtsuses, kellel saabus maania ja depressiooni sümptomaatilise remissiooni 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 monoterapia korral.

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

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 monoteraapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

Pediaatriline populatsioon

Kontrollitud efektiivsuse andmed noorukitega (vanuses 13-17 aastat) on piiratud skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse maania I häire (3 nädalat) lühiajaliste uuringutega, 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 kontrollitud andmed tõhususe säilitamise või pikaajalise ohutuse kohta (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Andmed pikaajalise ohutuse kohta piirduvad eeskätt avatud mittekontrollitud andmetega.

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 -happe 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.

Eritumine

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) ei 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 (18,9 *versus* 27,3 l/t). Ometi ilmnes, et olansapiin (5...20 mg) omab nii nais- (n=467) kui meespatsientidel (n=869) võrreldavat ohutusprofiili.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) ei 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.

Maksakahjustus

Väikeses uuringus, kus hinnati maksafunktsiooni häirete mõju 6-l kliiniliselt olulise (Child-Pugh klass A (n = 5) ja B (n = 1)) maksatsirroosiga uuritaval, ilmnes vähene toime suukaudselt manustatud olansapiini (2,5...7,5 mg üksikannus) farmakokineetikale: kerge kuni mõõdukate maksafunktsiooni häiretega uuritavatel oli vähesel määral suurenenud süsteemne kliirens ja kiirenenud eliminatsiooni poolväärtusaeg võrreldes uuritavatega, kellel maksafunktsiooni häireid ei esinenud (n = 3). Maksatsirroosiga patsientide seas oli suitsetajaid rohkem (4/6; 67 %) kui ilma maksafunktsiooni häireteta uuritavate seas (0/3; 0 %).

Suitsetamine

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 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, ilmnusid valdavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. Kõrgenenud prolaktiini sisaldusega seotud mõõduvateks 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

mittespetsiifiline 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 neutropeenid, trombotsütopeenid või aneemia, mis olid mööduvad. Tsütopeenilistel koertel ei avastatud kõrvaltoimeid luuüdi eel- ega proliferatsioonirakkudele.

Reproduktsioonitoksilisus

Olansapiin ei ole avaldanud teratogeenset toimet. Sedatsioon pärssis isaste rottide paaritumisaktiivsust. Indlustüklitele mõjusid annused 1,1 mg/kehakaalu kg (3-kordne inimese maksimaalne annus) ning reproduktsiooni 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 bakteriaalsed mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool E421
Mikrokristalne tselluloos
Aspartaam E951
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blistrid karpides, mis sisaldavad 28 & 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/09/592/003
EU/1/09/592/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

10. detsember 2009
06. august 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olazax Disperzi 15 mg suus dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 15 mg olansapiini.

Teadaolevat toimet omavad abiaine: Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 0,69 mg aspartaami

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett

Kollast värvi ringikujulised lamedad kaldservaga tabletid, mille ühele küljele on pressitud „OL” ja teisele küljele on pressitud „E”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Olansapiin on näidustatud skisofreenia raviks.

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

Olansapiin 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: Olansapiini soovituslik algannus on 10 mg/ööpäevas.

Maania episood: Algannuseks monoteraapia 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 meelesümptomite ravi.

Nii skisofreenia, maania episoodi kui ka bipolaarse meeleoluhäire retsidiivide 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. Olansapiini

võib manustada söögiaegadest olenemata, kuna toit ei mõjusta imendumist. Olansapiinravi lõpetamisel tuleb arvestada annuse järk-järgulise vähendamise vajadusega.

Olazax Disperzi suus disperseeruv tablett tuleb asetada suhu, kus see kiiresti süljes laguneb, mistõttu seda on kerge neelata. Tervet suus disperseeruvat tabletti on suust raske eemaldada. Kuna suus disperseeruv tablett on rabe, tuleb see sisse võtta kohe pärast blisterpakendi avamist. Samuti võib seda vahetult enne manustamist lahustada ka klaasitäies vees või mõnes muus sobivas joogis (apelsinimahlas, õunamahlas, piimas või kohvis).

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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 maksakahjustus

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.

Suitsetajad

Algannust ja annuste vahemikku ei ole tavaliselt vaja mitesuitsetajatel muuta, võrreldes suitsetajatega. Suitsetamine võib kiirendada olansapiini metabolismi. Soovitav on kliiniline jälgimine ning vajadusel võib kaaluda olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.5).

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.

Sellistel juhtudel, kui peetakse vajalikuks annuse tõstmist 2,5 mg kaupa, tuleb kasutada ZYPREXA kaetud tablette.

(vt lõike 4.5 ja 5.2)

Lapsed

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Dementsusega seotud psühhooos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei soovitata kasutada dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäirete raviks 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 psühhoooside 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 äge neerupuudulikkus. Juhul kui patsiendil tekivad MNS-le viitavad sümptomid või tal tõuseb seletamatul põhjusel kõrge palavik ilma muude MNS-i kliiniliste nähtudeta, tuleb kõik antipsühhootilised ravimid, kaasa arvatud olansapiin, ära jätta.

Hüperglükeemia ja diabeet

Aeg-ajalt on teateid hüperglükeemiast ja/või eelneva diabeedi ägenemisest, millega on vahel kaasnenud ketoatsidoos või kooma, kaasa arvatud mõned surmajuhtumid (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on täheldatud eelnevat ülekaalulisust, mis võib olla seda soodustavaks teguriks. Soovitatav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele, nt vere suhkrusisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas Olazax Disperzi 'iga 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 düslipideemilistel ja lipiidide häirete riskifaktoritega patsientidel. Antipsühhootikumide, sealhulgas Olazax Disperzi 'iga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida lipiidide sisaldust vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele, 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 eesnäärme hüpertroofia, 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

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

Ravi katkestamine

Olsansapiinravi 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, kel 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 olansapiini määramisel koos QTc-intervalli pikendavate ravimitega olla ettevaatlik, eriti vanurite puhul ning patsientidel, kellel esineb kaasasündinud pikenenud QT sündroom, südame paispuudulikkus, südamelihase hüpertroofia, hüpokaleemia ja hüpomagneemia.

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$) on registreeritud olansapiinravi ajalist 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

Olsansapiini 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

Olsansapiini tuleb kasutada erilise ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis krambid või kes on tundlikud krambiläve alandavatele faktoritele. Olsansapiiniga 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. Olansapiini kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel soovitatakse 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 antipsühhootikumide 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 (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Fenüülalaniin

Olazax Disperzi suus dispergeeruv tablett sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga inimestele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toime:

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

CYP1A2 induksioon

Suitsetamine ja karbamasepiin võivad indutseerida olansapiini metabolismi, mille tagajärjel võib olansapiini kontsentratsioon väheneda. On täheldatud ainult vähest või mõõdukat olansapiini kliirensi tõusu. Sellega ei kaasne tõenäoliselt olulisi kliinilisi tagajärgi, kuid soovitatakse patsiendi kliinilist jälgimist ning vajadusel olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.2).

CYP1A2 pärssimine

On tõestatud, et spetsiifiline CYP1A2 inhibiitor fluvoksamiin pärsib olulisel määral olansapiini metabolismi. Olansapiini C_{max} tõusis pärast fluvoksamiini manustamist naissoost mitesuitsetajatel 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 isoenstüüme (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. Piiratud uuringute tõttu inimestel peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh olansapiin) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude 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 uuringus tuvastati, 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.

Fertiilsus

Toime fertiilsusele ei ole teada (vt prekliinilist informatsiooni lõigust 5.3).

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

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (tähelestatud $\geq 1\%$ patsientidest) registreeritud kõrvaltoimed olansapiini kasutamisel olid unisus, kehakaalu tõus, eosinofiilia, prolaktiini, kolesterooli, glükoosi ja triglütseriidide tasemete suurenemine (vt lõik 4.4), glükosuuria, söögiisu suurenemine, pearinglus,

akatiisia, parkinsonism, leukopeenia, neutropeenia (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikoliinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, lööve, astenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamültransferaasi, kusihaape, kreatiniin fosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Järgnev kõrvaltoimete 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	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeenia ¹⁰		Trombotsütopeenia ¹	
Immuunsüsteemi häired				
		Ülitundlikkus ¹¹		
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Kaalutõus ¹	Kolesterooolitaseme 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 krampide riskifaktorid. ¹¹ Düstoonia (sh okulogüüratsioon) ¹¹ Tardiivdüskineesia ¹ Amneesia ⁹ Düsartria Kogelemine ¹¹ Rahutute jalgade sündroom ¹¹	Maliigne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ravi katkestamise sümptomid ^{7, 12}	
Südame häired				
		Bradükardia QT _c intervalli pikenedamine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) ¹¹	
Vaskulaarsed häired				
Ortostaatiline hüpotensioon ¹⁰		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
		süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
		Epistaksis ⁹		
Seedetrakti häired				
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh. kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus ⁹ Hüpersalivatsioon ¹¹	Pankreatiit ¹¹	
Maksa- ja sapiteede häired				
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) ¹¹ .	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia		Ravimilööve koos eosinofiilia ja kogu organismi haaravate sümptomitega (DRESS-sündroom)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹	
Neeru- ja kuseteede häired				
		Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹		
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid				
				Ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				
	Ereksioonihäired 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 Palavik ¹⁰			
Uuringud				
Prolaktiini	Suurenenud	Suurenenud		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
sisalduse suurenemine plasmas ⁸	alkalaalne fosfataas ¹⁰ Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹¹ Gamma glutamüültransferaasi tõus ¹⁰ Kõrge kusihappe tase ¹⁰	bilirubiini hulk		

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

⁵ Täheldati neil, kel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ($< 1,69$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 2,26$ mmol/l). Esialgse piiripealse tühja kõhu triglütseriidide taseme ($\geq 1,69$ mmol/l... $< 2,26$ mmol/l) muutumine kõrgeks ($\geq 2,26$ mmol/l) oli väga sage.

⁶ 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 prolaktiinisaldus normväärtuse ülemise piiri ligikaudu 30 % olansapiiniga ravitud patsientidest, kellel prolaktiini algväärtus oli normipiires. Enamikul nendest patsientidest oli suurenemine üldiselt vähene ja jäi allapoole kahekordsest normväärtuse ülemisest piirist.

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 avaldumine (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 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, ajuveresoonehaiguste 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, nägemishallutsinatsioone ja uriinipidamatust.

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

Ühes uuringus, milles jälgiti bipolaarse maania patsiente, põhjustas valproaadi ja olansapiini kombineeritud ravi neutropeeniat 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. Olansapiinraviga 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 esialgsel perioodil.

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. Kaalutõusu ulatus ning kliiniliselt olulise kaalutõusuga noorukite seas 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 <i>Väga sage:</i> Kaalutõus ¹³ , triglütseriidide sisalduse tõus ¹⁴ , suurenenud söögiisu. <i>Sage:</i> Kolesteroolitaseme tõus ¹⁵
Närvisüsteemi häired <i>Väga sage:</i> Sedatsioon (sh: liigunisuus, letargia, unisus).
Seedetrakti häired <i>Sage:</i> Suukuivus
Maksa- ja sapiteede häired <i>Väga sage:</i> Maksa aminotransferaaside tõus (ALAT/ASAT; vt lõik 4.4).
Uuringud <i>Väga sage:</i> 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.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise väga levinud (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, südamearütmia ($< 2\%$ üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast umbes 2 g suukaudse olansapiini akuutset üleannust.

Ravi

Olansapiinile puudub spetsiifiline antidoot. Oksendamise esilekutsumine ei ole soovitatav. Üleannuse raviks võivad olla näidustatud standardsed protseduurid (nt maoloputus, aktiveeritud söe manustamine). On kindlaks tehtud, et aktiveeritud söe samaaegne manustamine vähendab olansapiini suukaudset biosaadavust 50 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 järelvalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: psühhooleptikumid, diasepiinid, oksasepiinid, tiasepiinid ja oksepiinid, ATC-kood: N05AH03

Farmakodünaamilised toimed

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 5-HT_{2A/2C}-, 5-HT₃-, 5-HT₆-, 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 5-HT₂ kui dopamiini D₂-retseptorite suhtes ja suurem 5-HT₂- 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. Psühhosotsiaalselt aktiivsust näitavas testis vähendas olansapiin tingitud vältimisreaktsiooni katalepsiast tekitavatest annustest väiksemates annustes, mis osutab motoorsetele kõrvaltoimetele. Erinevalt mõnest teisest antipsühhootilisest ainest tõstab olansapiin tundlikkust “anksiolüütilisele” testile.

Ühekordse suukaudse annuse (10 mg) positronemissioontomograafia (PET) uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et olansapiin hõivas rohkem 5-HT_{2A}- kui dopamiini D₂-retseptoreid. Lisaks eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest (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 platseebo ja seminaatriumvalproaat (divalproeks). Samuti ilmnesis olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nende patsientide osatähtsuses, kellel saabus maania ja depressiooni sümptomaatilise remissiooni 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 monoterapia korral.

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

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 monoteraapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

Pediaatriline populatsioon

Kontrollitud efektiivsuse andmed noorukitega (vanuses 13-17 aastat) on piiratud skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse maania I häire (3 nädalat) lühiajaliste uuringutega, 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 kontrollitud andmed tõhususe säilitamise või pikaajalise ohutuse kohta (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Andmed pikaajalise ohutuse kohta piirduvad eeskätt avatud mittekontrollitud andmetega.

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 -happe 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.

Eritumine

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) ei 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 (18,9 *versus* 27,3 l/t). Ometi ilmnes, et olansapiin (5...20 mg) omab nii nais- (n=467) kui meespatsientidel (n=869) võrreldavat ohutusprofiili.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) ei 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.

Maksakahjustus

Väikeses uuringus, kus hinnati maksafunktsiooni häirete mõju 6-l kliiniliselt olulise (Child-Pugh klass A (n = 5) ja B (n = 1)) maksatsirroosiga uuritaval, ilmnes vähene toime suukaudselt manustatud olansapiini (2,5...7,5 mg üksikannus) farmakokineetikale: kerge kuni mõõdukate maksafunktsiooni häiretega uuritavatel oli vähesel määral suurenenud süsteemne kliirens ja kiirenenud eliminatsiooni poolväärtusaeg võrreldes uuritavatega, kellel maksafunktsiooni häireid ei esinenud (n = 3). Maksatsirroosiga patsientide seas oli suitsetajaid rohkem (4/6; 67 %) kui ilma maksafunktsiooni häiretega uuritavate seas (0/3; 0 %).

Suitsetamine

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 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, ilmnusid valdavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. Kõrgenenud prolaktiini sisaldusega seotud mõõduvateks 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

mittespetsiifiline 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 neutropeeniat, trombotsütopeeniat või aneemiat, 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 bakteriaalsed mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool E421
Mikrokristalne tselluloos
Aspartaam E951
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blistrid karpides, mis sisaldavad 28 & 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/09/592/004
EU/1/09/592/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

10. detsember 2009
06. august 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olazax Disperzi 20 mg suus dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 20 mg olansapiini

Teadaolevat toimet omavad abiaine: Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 0,92 mg aspartaami

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett

Kollast värvi ringikujulised lamedad kaldservaga tabletid, mille ühele küljele on pressitud „OL” ja teisele küljele on pressitud „F”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Olansapiin on näidustatud skisofreenia raviks.

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

Olansapiin 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: Olansapiini soovituslik algannus on 10 mg/ööpäevas.

Maania episood: Algannuseks monoteraapia 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 meelesümptomite ravi.

Nii skisofreenia, maania episoodi kui ka bipolaarse meeleoluhäire retsidiivide 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. Olansapiini

võib manustada söögiaegadest olenemata, kuna toit ei mõjusta imendumist. Olansapiinravi lõpetamisel tuleb arvestada annuse järk-järgulise vähendamise vajadusega.

Olazax Disperzi suus disperseeruv tablett tuleb asetada suhu, kus see kiiresti suljes laguneb, mistõttu seda on kerge neelata. Tervet suus disperseeruvat tabletti on suust raske eemaldada. Kuna suus disperseeruv tablett on rabe, tuleb see sisse võtta kohe pärast blisterpakendi avamist. Samuti võib seda vahetult enne manustamist lahustada ka klaasitäies vees või mõnes muus sobivas joogis (apelsinimahlas, õunamahlas, piimas või kohvis).

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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 maksakahjustus

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.

Suitsetajad

Algannust ja annuste vahemikku ei ole tavaliselt vaja mitesuitsetajatel muuta, võrreldes suitsetajatega. Suitsetamine võib kiirendada olansapiini metabolismi. Soovitav on kliiniline jälgimine ning vajadusel võib kaaluda olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.5).

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.

Sellistel juhtudel, kui peetakse vajalikuks annuse tõstmist 2,5 mg kaupa, tuleb kasutada ZYPREXA kaetud tablette.

(vt lõike 4.5 ja 5.2)

Lapsed

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Dementsusega seotud psühhooos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei soovitata kasutada dementsusega seotud psühhooosi ja/või käitumishäirete raviks 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 psühhoooside 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 äge neerupuudulikkus. Juhul kui patsiendil tekivad MNS-le viitavad sümptomid või tal tõuseb seletamatul põhjusel kõrge palavik ilma muude MNS-i kliiniliste nähtudeta, tuleb kõik antipsühhootilised ravimid, kaasa arvatud olansapiin, ära jätta.

Hüperglükeemia ja diabeet

Aeg-ajalt on teateid hüperglükeemiast ja/või eelneva diabeedi ägenemisest, millega on vahel kaasnenud ketoatsidoos või kooma, kaasa arvatud mõned surmajuhtumid (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on täheldatud eelnevat ülekaalulisust, mis võib olla seda soodustavaks teguriks. Soovitatav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele, nt vere suhkrusisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas Olazax Disperzi 'iga 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 düslipideemilistel ja lipiidide häirete riskifaktoritega patsientidel. Antipsühhootikumide, sealhulgas Olazax Disperzi 'iga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida lipiidide sisaldust vastavalt antipsühhootikumide kasutamishuistele, 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 eesnäärme hüpertroofia, 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 leukopeenia ja/või neutropeenia, kes kasutavad teadaolevalt neutropeeniat põhjustavaid ravimeid, kellel on anamneesis ravimindutseeritud luuüdi depressioon/toksilisus või kaasuvast haigusest, kiiritusravist või keemiaravist põhjustatud luuüdi depressioon ning patsientide puhul, kellel esineb hüpereosinofiilia või müeloproliiferatiivne 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 pikenedused (Fridericia QT korrigeerimine [QTcF] ≥ 500 millisekundit [msec] igal ajal peale algväärtust, patsientidel, kel 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 olansapiini määramisel koos QTc-intervalli pikendavate ravimitega olla ettevaatlik, eriti vanurite puhul ning patsientidel, kellel esineb kaasasündinud pikenenud QT sündroom, südame paispuudulikkus, südamelihase hüpertroofia, hüpokaleemia ja hüpomagneemia.

Trombemboolia

Aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$) on registreeritud olansapiinravi ajalist 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 erilise ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis krambid või kes on tundlikud krambiläve alandavatele faktoritele. Olansapiiniga ravitud patsientidel on aeg-ajalt esinenud krampe. Neist juhtudest enamikel on täheldatud 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. Olansapiini kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel soovitatakse 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 antipsühhootikumide 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 (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Fenüülalaniin

Olazax Disperzi suus dispergeeruv tablett sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga inimestele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toime:

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

CYP1A2 induksioon

Suitsetamine ja karbamasepiin võivad indutseerida olansapiini metabolismi, mille tagajärjel võib olansapiini kontsentratsioon väheneda. On täheldatud ainult vähest või mõõdukat olansapiini kliirensi tõusu. Sellega ei kaasne tõenäoliselt olulisi kliinilisi tagajärgi, kuid soovitatakse patsiendi kliinilist jälgimist ning vajadusel olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.2).

CYP1A2 pärssimine

On tõestatud, et spetsiifiline CYP1A2 inhibiitor fluvoksamiin pärsib olulisel määral olansapiini metabolismi. Olansapiini C_{max} tõusis pärast fluvoksamiini manustamist naissoost mitesuitsetajatel 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 isoenstüüme (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. Piiratud uuringute tõttu inimestel peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh olansapiin) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude 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 uuringus tuvastati, 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.

Fertiilsus

Toime fertiilsusele ei ole teada (vt prekliinilist informatsiooni lõigust 5.3).

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

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (tähelestatud $\geq 1\%$ patsientidest) registreeritud kõrvaltoimed olansapiini kasutamisel olid unisus, kehakaalu tõus, eosinofiilia, prolaktiini, kolesterooli, glükoosi ja triglütseriidide tasemete suurenemine (vt lõik 4.4), glükosuuria, söögiisu suurenemine, pearinglus,

akatiisia, parkinsonism, leukopeenia, neutropeenia (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikoliinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, lööve, asteenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamültransferaasi, kusihaape, kreatiniin fosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Järgnev kõrvaltoimete 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	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeenia ¹⁰		Trombotsütopeenia ¹	
Immuunsüsteemi häired				
		Ülitundlikkus ¹¹		
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Kaalutõus ¹	Kolesterooolitaseme 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 krampide riskifaktorid. ¹¹ Düstoonia (sh okulogüraatsioon) ¹¹ Tardiivdüskineesia ¹ Amneesia ⁹ Düsartria Kogelemine ¹¹ Rahutute jalgade sündroom ¹¹	Maliigne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) ¹² Ravi katkestamise sümptomid ^{7, 12}	
Südame häired				
		Bradükardia QT _c intervalli pikenedamine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) ¹¹	
Vaskulaarsed häired				
Ortostaatiline hüpotensioon ¹⁰		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
		süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
		Epistaksis ⁹		
Seedetrakti häired				
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh. kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus ⁹ Hüpersalivatsioon ¹¹	Pankreatiit ¹¹	
Maksa- ja sapiteede häired				
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) ¹¹ .	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia		Ravimilööve koos eosinofiilia ja kogu organismi haaravate sümptomitega (DRESS-sündroom)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹	
Neeru- ja kuseteede häired				
		Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹		
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid				
				Ravimi ärajätusündroom vastündinul (vt lõik 4.6)
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 Palavik ¹⁰			
Uuringud				
Prolaktiini	Suurenenud	Suurenenud		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
sisalduse suurenemine plasmas ⁸	alkalaalne fosfataas ¹⁰ Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹¹ Gamma glutamüültransferaasi tõus ¹⁰ Kõrge kusihaape tase ¹⁰	bilirubiini hulk		

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

⁵ Täheldati neil, kel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ($< 1,69$ mmol/l), mis tõusis kõrgele ($\geq 2,26$ mmol/l). Esialgse piiripealse tühja kõhu triglütseriidide taseme ($\geq 1,69$ mmol/l... $< 2,26$ mmol/l) muutumine kõrgeks ($\geq 2,26$ mmol/l) oli väga sage.

⁶ 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 prolaktiinisaldus normväärtuse ülemise piiri ligikaudu 30 % olansapiiniga ravitud patsientidest, kellel prolaktiini algväärtus oli normipiires. Enamikul nendest patsientidest oli suurenemine üldiselt vähene ja jäi allapoole kahekordsest normväärtuse ülemisest piirist.

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 avaldumine (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 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, nägemishallutsinatsioone ja uriinipidamatust.

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

Ühes uuringus, milles jälgiti bipolaarse maaniaga patsiente, põhjustas valproaadi ja olansapiini kombineeritud ravi neutropeeniat 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. Kaalutõusu ulatus ning kliiniliselt olulise kaalutõusuga noorukieas patsientide suhe oli suurem pikaajalise avaldumise puhul (vähemalt 24 nädalat) kui lühiajalise avaldumise puhul.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on loetletud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise väga levinud (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, südamearütmia ($< 2\%$ üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast umbes 2 g suukaudse olansapiini akuutset üleannust.

Ravi

Olansapiinile puudub spetsiifiline antidoot. Oksendamise esilekutsumine ei ole soovitatav. Üleannuse raviks võivad olla näidustatud standardsed protseduurid (nt maoloputus, aktiveeritud söe manustamine). On kindlaks tehtud, et aktiveeritud söe samaaegne manustamine vähendab olansapiini suukaudset biosaadavust 50 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 järelvalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: psühhoaleptikumid, diasepiinid, oksasepiinid, tiasepiinid ja oksepiinid, ATC-kood: N05AH03

Farmakodünaamilised toimed

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 5-HT_{2A/2C}-, 5-HT₃-, 5-HT₆-, 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 5-HT₂ kui dopamiini D₂-retseptorite suhtes ja suurem 5-HT₂- 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 5-HT_{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 platseebo ja seminaatriumvalproaat (divalproeks). Samuti ilmnesid olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nende patsientide osatähtsuses, 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 monoterapia korral.

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

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 monoteraapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

Pediaatriline populatsioon

Kontrollitud efektiivsuse andmed noorukitega (vanuses 13-17 aastat) on piiratud skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse maania I häire (3 nädalat) lühiajaliste uuringutega, 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 kontrollitud andmed tõhususe säilitamise või pikaajalise ohutuse kohta (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Andmed pikaajalise ohutuse kohta piirduvad eeskätt avatud mittekontrollitud andmetega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Olsansapiin 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

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

Biotransformatsioon

Olsansapiin 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.

Eritumine

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) ei 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 (18,9 *versus* 27,3 l/t). Ometi ilmnes, et olansapiin (5...20 mg) omab nii nais- (n=467) kui meespatsientidel (n=869) võrreldavat ohutusprofiili.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Väikeses uuringus, kus hinnati maksafunktsiooni häirete mõju 6-l kliiniliselt olulise (Child-Pugh klass A (n = 5) ja B (n = 1)) maksatsirroosiga uuritaval, ilmnes vähene toime suukaudselt manustatud olansapiini (2,5...7,5 mg üksikannus) farmakokineetikale: kerge kuni mõõdukate maksafunktsiooni häiretega uuritavatel oli vähesel määral suurenenud süsteemne kliirens ja kiirenenud eliminatsiooni poolväärtusaeg võrreldes uuritavatega, kellel maksafunktsiooni häireid ei esinenud (n = 3). Maksatsirroosiga patsientide seas oli suitsetajaid rohkem (4/6; 67 %) kui ilma maksafunktsiooni häiretega uuritavate seas (0/3; 0 %).

Suitsetamine

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 ilmnenu 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 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, ilmnusid valdavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. Kõrgenenud prolaktiini sisaldusega seotud mõõduvateks 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

mittespetsiifiline 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 neutropeeniat, trombotsütopeeniat või aneemiat, 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 bakteriaalsed mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool E421
Mikrokristalne tselluloos
Aspartaam E951
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blistrid karpides, mis sisaldavad 28 & 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/09/592/005
EU/1/09/592/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

10. detsember 2009
06. august 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o
Fibíchova 143, 566 17
Vysoké Mýto
Tšehhi Vabariik

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

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.

Ajakohastatud riskijuhtimiskva tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti 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.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Olazax Disperzi 5 mg suus dispergeeruvad tabletid

Olanzapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 5 mg olansapiini.

3. ABIAINED

Sisaldab aspartaami. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suus dispergeeruv tablett

28 suus dispergeeruvat tabletti

56 suus dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Tablett tuleb lahustada suus või joogis. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tšehhi Vabariik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/592/001
EU/1/09/592/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Olazax Disperzi 5 mg suus dispergeeruvad tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDI ALUMIINIUMBLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olazax Disperzi 5 mg suus dispergeeruvad tabletid

Olanzapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Olazax Disperzi 10 mg suus dispergeeruvad tabletid

Olanzapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 10 mg olansapiini.

3. ABIAINED

Sisaldab aspartaami. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suus dispergeeruv tablett
28 suus dispergeeruvat tabletti
56 suus dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Tablett tuleb lahustada suus või joogis. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tšehhi Vabariik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/592/003
EU/1/09/592/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Olazax Disperzi 10 mg suus disperseeruvad tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDI ALUMIINIUMBLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olazax Disperzi 10 mg suus dispergeeruvad tabletid

Olanzapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Olazax Disperzi 15 mg suus dispergeeruvad tabletid

Olanzapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 15 mg olansapiini.

3. ABIAINED

Sisaldab aspartaami. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suus dispergeeruv tablett
28 suus dispergeeruvat tabletti
56 suus dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Tablett tuleb lahustada suus või joogis. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tšehhi Vabariik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/592/004
EU/1/09/592/009

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Olazax Disperzi 15 mg suus disperseeruvad tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDI ALUMIINIUMBLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olazax Disperzi 15 mg suus dispergeeruvad tabletid

Olanzapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Olazax Disperzi 20 mg suus dispergeeruvad tabletid

Olanzapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 20 mg olansapiini

3. ABIAINED

Sisaldab aspartaami. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suus dispergeeruv tablett

28 suus dispergeeruvat tabletti

56 suus dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Tablett tuleb lahustada suus või joogis. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tšehhi Vabariik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/592/005
EU/1/09/592/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Olazax Disperzi 20 mg suus disperseeruvad tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDI ALUMIINIUMBLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olazax Disperzi 20 mg suus dispergeeruvad tabletid

Olanzapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Olazax Disperzi 5 mg suus dispergeeruvad tabletid
Olazax Disperzi 10 mg suus dispergeeruvad tabletid
Olazax Disperzi 15 mg suus dispergeeruvad tabletid
Olazax Disperzi 20 mg suus dispergeeruvad 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 oma 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. Vt lõik 4.

Infolehes issukord:

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

1. Mis ravim on Olazax Disperzi ja milleks seda kasutatakse

Olazax Disperzi sisaldab toimeainet olansapiini. Olazax Disperzi kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antipsühhootikumideks ja seda kasutatakse järgmistel seisunditel raviks:

- Skisofreenia, haigus, mille sümptomiteks on tegelikkusele mittevastavate asjade kuulmine, nägemine või tajumine, ekslikud tõekspidamised, ülemäärane kahtlustamine ning enesetõrjumine. 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 Olazax Disperzi hoiab ära nende sümptomite taastekke bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel, kellel mania episoodid on allunud olansapiin-ravile.

2. Mida on vaja teada enne Olazax Disperzi'i võtmist

Ärge kasutage Olazax Disperzi'i:

- Kui olete olansapiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Allergilist reaktsiooni võib ära tunda nahalööbe, sügeluse, naha 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 Olazax Disperzi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Olazax Disperzi'i ei soovitata eakatel dementsel patsientidel kasutada, sest neil võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed.

- Seda tüüpi ravimid võivad põhjustada peamiselt näo või keele ebaharilikke liigutusi. Kui teil seesugused nähud pärast Olazax Disperzi [®] 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.
- Olazax Disperzi [®] kasutataval patsientidel on täheldatud kaalutõusu. Te peaksite koos arstiga regulaarselt oma kaalu jälgima. Vajadusel kaaluge konsulteerimist dietoloogiga või küsige abi toitumiskava koostamisel
- Olazax Disperzi [®] kasutataval patsientidel on täheldatud kõrge veresuhkru ja kõrge rasva tasemeid (triglütseriidid ja kolesterool). Regulaarselt ravi ajal ning enne Olazax Disperzi [®] võtmise alustamist peaks arst peaks teie veresuhkru ja teatud rasvade tasemeid vereanalüüside teel kontrollima.
- Rääkige 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
- Muutused verepildis
- Südamehaigus
- Suhkurtõbi
- Krambid
- Kui te olete teadlik, et teil võib olla organismis soolakadu pikaajase raske kõhulahtisuse ja oksendamise tagajärjel või diureetikumide kasutamise tõttu.

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

Tavapärast ettevaatust silmas pidades võib arst teil vererõhku jälgida, kui olete üle 65 aastane.

Lapsed ja noorukid

Olazax Disperzi ei ole mõeldud alla 18-aastastele patsientidele.

Muud ravimid ja Olazax Disperzi

Olazax Disperzi [®] kasutades võite teisi ravimeid kasutada ainult sel juhul, kui raviarst on seda lubanud. Kui olete manustanud Olazax Disperzi [®] koos antidepressantidega või ärevust vähendavate ja und soodustavate ravimitega (trankvillisaatoritega), võite ennast unisena tunda.

Teatage oma arstile, 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 (epilepsiavastane ja meeleolu stabiliseeriv ravim), fluvoksamiini (antidepressant) või tsiprofloksatsiini (antibiootikum) – võib olla on vaja teie Olazax Disperzi [®] annust korrigeerida.

Olazax Disperzi koos alkoholiga

Kui olete manustanud Olazax Disperzi [®], siis ärge jooge mingeid alkohoolseid jooke, kuna Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi võib erituda rinnapiima.

Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud Olazax Disperzi, 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

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

Olazax Disperzi sisaldab Aspartaam

Olazax Disperzi sisaldab fenüülalaniini allikat. See võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga inimestele.

3. Kuidas võtta Olazax Disperzi

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

Arst ütleb teile, mitu Olazax Disperzi suus disperseeruvat tabletti võtta ning kui kaua te peate jätkama nende võtmist. Olazax Disperzi ööpäevane annus on 5 mg kuni 20 mg. Sümptomite taastumisel konsulteerige oma arstiga, kuid ärge katkestage Olazax Disperzi võtmist ilma arsti korralduseta.

Te peate Olazax Disperzi suus disperseeruvaid tablette võtma üks kord ööpäevas, vastavalt teie arsti soovitusel. Püüdke oma tabletid võtta iga päev samal ajal. See ei oma tähtsust, kas võtate neid koos toiduga või ilma. Olazax Disperzi suus disperseeruvad tabletid on suukaudseks kasutamiseks. Pange tablett suhu. See lahustub kohe suus ning seda on kerge alla neelata.

Te võite asetada tableti ka klaasi või tassi, mis on täidetud vee või teise sobiva joogiga (apelsinimahla, õunamahla, piim, kohv) ning segada. Jooge see kohe ära.

Kui te võtate Olazax Disperzi rohkem kui ette nähtud

Patsientidel, kes on võtnud Olazax Disperzi rohkem kui ette nähtud, on esinenud järgmisi sümptomeid: kiired südamelöögid, ärevus/agressiivsus, kõnehäired, ebaharilikud liigutused (eriti näo või keele) ja vähenenud teadvuse tase. Teised sümptomid võivad olla: akuutne segasus, krampid (epilepsia), kooma, palaviku, kiirema hingamise, higistamise, lihasjäikuse ja uimasuse või unisuse kombinatsioon, hingamissageduse aeglustumine, aspiratsioon, kõrge või madal vererõhk, südame rütmihäired. Kui teil tekib ükskõik milline ülalnimetatud sümptom, võtke koheselt ühendust oma arstiga või haiglaga. Näidake arstile oma tablettide pakendit.

Kui te unustate Olazax Disperzi võtta

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

Kui te lõpetate Olazax Disperzi võtmise

Ärge lõpetage oma tablettide võtmist ainult sellepärast, et tunnete ennast paremini. Tähtis on, et jätkaksite Olazax Disperzi võtmist niikaua, kui arst on teile öelnud.

Kui Te lõpetate Olazax Disperzi võtmise järsku, võivad ilmned sellised sümptomid nagu higistamine, võimetus 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

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

Öelge koheselt oma arstile, kui teil tekivad:

- Ebatavalised liigutused (sageli esinev 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) on kehakaalutõus, unisus, prolaktiini 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 ja ravi varajases staadiumis maksaensüümide aktiivsuse ajutine tõus; suhkru sisalduse tõus veres ja uriinis; kusi happe- ja kreatiinfosfokinaasitaseme tõus veres; näljatunne; pearinglus; rahutus; värisemine; ebatavalised liigutused (düskeesia); kõhukinnisus; suukuivus; lööve; jõuetus; äärmine väsimus; vedelikupeetus, mis võib viia käte, pahkluu või jalgade paistetuse; palavik ja liigesvalu; seksuaalsuse häired, nt libiido 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; krambid, tavaliselt sellisel juhul, kui need on varem esinenud (langetõbi); lihasjäikus või spasmid (sh silma liigutused); rahutute jalgade sündroom, kõneprobleemid; kogelemine; aeglane pulsisagedus; tundlikkus päikesekiirgusele; ninaverejooks, kõhuseina pingsus; suurenenud süljeeritus; mälukaotus või unustamine; kusepidamatus; kusepeetus; karvakadu; menstruatsioonide puudumine või vähenemine; muutused rinnanäärmetes nii meestel kui naistel, nt ebatavaline piimanõristus rindadest või rinnanäärmete suurenemine.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 1000-st): normaalse kehatemperatuuri alanemine; ebaregulaarsed südamerütmid; seletamatu äkksurm; pankreatiit, mis põhjustab tugevat kõhuvalu, palavikku ja iiveldust; maksahaigus, mis ilmneb kollasusega nahal ja silmavalgetes; lihastehaigust, millele on iseloomulikud seletamatud valud; kauakestev ja/või valulik erektsioon.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed on rasked allergilised reaktsioonid, nagu nt ravimilööve koos eosinofiilia ja kogu organismi haaravate sümptomitega (DRESS-sündroom). DRESS ilmneb algul gripilaadsete sümptomitena, millega kaasneb lööve näopiirkonnas ja seejärel ulatuslik lööve, kõrge palavik, lümfisõlmede suurenemine, maksaensüümide taseme tõus vereanalüüsides ja teatud valgete vereliblede taseme suurenemine (eosinofiilia).

Eakatel dementsusega patsientidel võivad esineda ajuinsult, kopsupõletik, uriinipidamatus, kukkumine, äärmine väsimus, nägemismeelepetted, palavik, naha punetus ja kõndimisraskused. Selles patsiendigrupis on täheldatud mõnesid fataalse lõpuga juhte.

Parkinsoni tõbe põdevatel haigetel võib Olazax Disperzi sümptomeid halvendada.

Mõnedel naistel, kes on pikemat aega seda tüüpi ravimeid kasutanud, on harva tekkinud piima eritumine ning menstruatsioon on ära jäänud või on esinenud ebaregulaarseid menstruaaltsükleid. Kui see peaks kauem püsima, siis rääkige sellest oma raviarstile.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas OLAZAX DISPERZI't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

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 Olazax Disperzi sisaldab

- Toimeaine on olansapiin
- Iga tablett sisaldab 5 mg, 10 mg, 15 mg või 20 mg olansapiini
- Abiained on mannitool (E421), mikrokristalne tselluloos, aspartaam (E951), krospovidoon, magneesiumstearaat

Kuidas Olazax Disperzi välja näeb ja pakendi sisu

Olazax Disperzi 5 mg on saadaval kollast värvi ringikujuliste lamedate kaldservaga suus disperseeruvate tablettidena, mille ühele küljele on pressitud „B”.

Olazax Disperzi 10 mg:

kollast värvi ringikujulised lamedad kaldservaga suus disperseeruvad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „OL” ja teisele küljele on pressitud „D”.

Olazax Disperzi 15 mg:

kollast värvi ringikujulised lamedad kaldservaga suus disperseeruvad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „OL” ja teisele küljele on pressitud „E”.

Olazax Disperzi 20 mg:

kollast värvi ringikujulised lamedad kaldservaga suus disperseeruvad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „OL” ja teisele küljele on pressitud „F”.

Olazax Disperzi 5 mg, 10 mg, 15 mg ja 20 mg on saadaval alumiiniumfooliumist blistrites, milles on 28 tabletti

Müügiloa hoidja ja tootja

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tšehhi Vabariik

Tootja

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Tšehhi Vabariik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

България

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Česká republika

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Danmark

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Deutschland

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Eesti

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Ελλάδα

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

España

Glenmark Farmacéutica S.L.U
Tel: + 34 911 593 944

France

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Hrvatska

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Ireland

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Ísland

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Italia

Glenmark Pharma S.r.l
Tel: +39 023538114

Κύπρος

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Latvija

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Lietuva

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Luxembourg/Luxemburg

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Magyarország

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Malta

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 800 33 555 33

Norge

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tel: + 46 (0)40 35 48 10

Österreich

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.
Tel.: +48 783 423 453

Portugal

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

România

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Slovenija

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Slovenská republika

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Suomi/Finland

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tel: + 46 (0)40 35 48 10

Sverige

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tel: + 46 (0)40 35 48 10

United Kingdom (Northern Ireland)

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o,
Czechia Tel: +420 227 629 511

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

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

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet olansapiini perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pärast Ühendkuningriigi Sentineli andmebaasis, andmebaasis EudraVigilance ja kirjanduses leiduvate haigusjuhtude ülevaatamist tuvastas Ühendkuningriigi Raviamet (MHRA) 14. veebruaril 2019 signaali olansapiiniga seotud hüpersalivatsiooni kohta, mida kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee. Tuginedes müügiloa hoidja esitatud analüüsile, sealhulgas võimalikule põhjuslikule mehhanismile, ravimi ärajätmise järgse kõrvaltoime taandumise/ravi taasosalustamise järgse kõrvaltoime taastekke juhtude arvule ning tugevale ajalisele seosele, nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee, et hüpersalivatsiooni võib seostada olansapiiniga ning ravimiteabesse tuleb kõrvaltoimena lisada hüpersalivatsioon.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Olansapiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et olansapiini sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.