

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYPREXA 2,5 mg kaetud tabletid  
ZYPREXA 5 mg kaetud tabletid  
ZYPREXA 7,5 mg kaetud tabletid  
ZYPREXA 10 mg kaetud tabletid  
ZYPREXA 15 mg kaetud tabletid  
ZYPREXA 20 mg kaetud tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### ZYPREXA 2,5 mg kaetud tabletid

Iga kaetud tablett sisaldab 2,5 mg olansapiini.

Tedaolevat toimet omavad abiained: Iga kaetud tablett sisaldab 102 mg laktoosmonohüdraati.

### ZYPREXA 5 mg kaetud tabletid

Iga kaetud tablett sisaldab 5 mg olansapiini.

Tedaolevat toimet omavad abiained: Iga kaetud tablett sisaldab 156 mg laktoosmonohüdraati.

### ZYPREXA 7,5 mg kaetud tabletid

Iga kaetud tablett sisaldab 7,5 mg olansapiini.

Tedaolevat toimet omavad abiained: Iga kaetud tablett sisaldab 234 mg laktoosmonohüdraati.

### ZYPREXA 10 mg kaetud tabletid

Iga kaetud tablett sisaldab 10 mg olansapiini.

Tedaolevat toimet omavad abiained: Iga kaetud tablett sisaldab 312 mg laktoosmonohüdraati.

### ZYPREXA 15 mg kaetud tabletid

Iga kaetud tablett sisaldab 15 mg olansapiini.

Tedaolevat toimet omavad abiained: Iga kaetud tablett sisaldab 178 mg laktoosmonohüdraati.

### ZYPREXA 20 mg kaetud tabletid

Iga kaetud tablett sisaldab 20 mg olansapiini.

Tedaolevat toimet omavad abiained: Iga kaetud tablett sisaldab 238 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kaetud tablett

### ZYPREXA 2,5 mg kaetud tabletid

Ümmargused, valged, kaetud tabletid, millele on sisse pressitud "LILLY" ja kood "4112".

### ZYPREXA 5 mg kaetud tabletid

Ümmargused, valged, kaetud tabletid, millele on sisse pressitud "LILLY" ja kood "4115".

### ZYPREXA 7,5 mg kaetud tabletid

Ümmargused, valged, kaetud tabletid, millele on sisse pressitud "LILLY" ja kood "4116".

#### ZYPREXA 10 mg kaetud tabletid

Ümmargused, valged, kaetud tabletid, millele on sisse pressitud "LILLY" ja kood "4117".

#### ZYPREXA 15 mg kaetud tabletid

Ellipsikujulised, sinised, kaetud tabletid, mis kannavad märgistust "LILLY" ja koodi "4415".

#### ZYPREXA 20 mg kaetud tabletid

Ellipsikujulised, roosad, kaetud tabletid, mis kannavad märgistust "LILLY" ja koodi "4420".

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

#### Täiskasvanud

Olansapiin on näidustatud skisofreenia raviks.

Olansapiin on tõhus kliinilise toime 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 monoterapia korral on 15 mg ööpäevase üksikannusena või 10 mg ööpäevas kombineeritud ravi korral (vt lõik 5.1).

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

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

#### 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 mittediabeetikatel muuta, võrreldes diabeetikatega. 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, mittediabeetiline), tuleks kaaluda algannuse alandamist. Annuse tõstmist peab nendel juhtudel eelnevalt tõsiselt kaaluma.

(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 kehakaalu tõusu 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 käitumishäiretega patsientide 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 olansapiiniraviga, 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/tega 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 kaasnud 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 ZYPREXA'ga 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 ZYPREXA'ga 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 suurenenud eesnäärme, paralüütilise iileuse ja muude sellesarnaste seisunditega patsientidele.

#### Maksafunktsioon

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

#### Neutropeenia

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

### Ravi katkestamine

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

### QT intervall

Kliinilistes uuringutes kliiniliselt olulised QTc – intervallide püsivad pikened (Fridericia QT korrigeerimine [QTcF]  $\geq 500$  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 hüpomagneseemia.

### Trombemboolia

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

### Laktoos

Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosigalaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda ravimit kasutada.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

### Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toimet

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

### CYP1A2 induktsioon

Suitsetamine ja karbamasepiin võivad indutseerida olansapiini metabolismi, mille tagajärjel võib olansapiini kontsentratsioon väheneda. On täheldatud ainult vähest või mõõdukat olansapiini kliirensi tõusu. 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 mittesuitsetajatel keskmiselt 54 % ja meessoost suitsetajatel 77 % võrra. Olansapiini AUC tõusis keskmiselt vastavalt 52 % ja 108 % võrra. Patsientidel, kes kasutavad fluvoksamiini või teisi CYP1A2 inhibiitoreid nagu tsiprofloksatsiin, tuleb kaaluda olansapiini madalama algannuse kasutamist. Ravi alustamisel CYP1A2 inhibiitoriga tuleb kaaluda olansapiini annuse vähendamist.

### Biosaadavuse vähenemine

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

Fluoksetiin (CYP2D6 inhibiitor), antatsiidide (alumiiniumi, magneesiumi) ja tsimetidiini üksikannused ei mõjusta oluliselt olansapiini farmakokineetikat.

### Olansapiini potentsiaal mõjutada teiste ravimite toimeid

Olansapiin võib toimida otseste ja kaudsete dopamiini agonistide antagonistina.

Olansapiin ei pärsi *in vitro* peamisi CYP450 isoensüüme (nt 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Seega ei ole erilisi koostoimeid oodata, mida tõestasid ka *in vivo* uuringud, kus ei avastatud järgmiste toimeainete metabolismi pärssimist: tritsüklilised antidepressandid (peamiselt CYP2D6 metabolismitee), varfariin (CYP2C9), teofülliin (CYP1A2) ja diasepaam (CYP3A4 ja 2C19).

Olansapiini koosmanustamisel liitiumi või biperideeniga ei ilmnenu 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 kavatsesid 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. Keskmise 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, aralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamülültransferaasi, kusihappe, kreatiniinfosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

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

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
	Eosinofiilia Leukopeenia <sup>10</sup> Neutropeenia <sup>10</sup>		Trombotsütopeenia <sup>11</sup>	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				
		Ülitundlikkus <sup>11</sup>		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>				



Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Kaalutõus <sup>1</sup>	Kolesteroolitaseme tõus <sup>2,3</sup> Glükoosisisalduse tõus <sup>4</sup> Triglütseriidide sisalduse tõus <sup>2,5</sup> Glükosuuria Söögiisu suurenemine	Suhkurtõve ägenemine või tekkimine, millega on mõnikord kaasnenud ketoatsidoos või kooma, sh mõned letaalse lõppega juhud (vt lõik 4.4) <sup>11</sup>	Hüpotermia <sup>12</sup>	
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Unisus	Pearinglus Akatiisia <sup>6</sup> Parkinsonism <sup>6</sup> Düskeesia <sup>6</sup>	Enamikel juhtudel esinesid anamneesis krampid või krampide riskifaktorid <sup>11</sup> Düstoonia (sh okulogüratsioon) <sup>11</sup> Tardiivdüskeesia <sup>11</sup> Amneesia <sup>9</sup> Düsartria Kogelemine <sup>11</sup> Rahutute jalgade sündroom <sup>11</sup>	Maliigne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) <sup>12</sup> Ravi katkestamise sümptomid <sup>7,12</sup>	
<b>Südame häired</b>				
		Bradükardia QT <sub>c</sub> intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrillatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
Ortostaatiline hüpotensioon <sup>10</sup>		Trombembolia (sh kopsuarteri embolia ja süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)		
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>				
		Epistaksis <sup>9</sup>		
<b>Seedetrakti häired</b>				
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh. kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus <sup>9</sup> Hüpersalivatsioon <sup>11</sup>	Pankreatiit <sup>11</sup>	
<b>Maksa- ja sapiteede häired</b>				
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus). <sup>11</sup>	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>				

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia		
				Ravimilööve koos eosinofiilia ja kogu organismi haaravate sümptomitega (DRESS-sündroom)
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomüolüüs <sup>11</sup>	
<b>Neeru- ja kuseteede häired</b>				
		Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus <sup>11</sup>		
<b>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</b>				
				Ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>				
	Erektsioonihäired meestel Libiido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rinnanäärmete suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/rinnanäärmete suurenemine meestel	Priapism <sup>12</sup>	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>				
	Asteenia Väsimus Tursed Pürektsia <sup>10</sup>			
<b>Uuringud</b>				
Prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas <sup>8</sup>	Suurenenud alkaalne fosfataas <sup>10</sup> Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus <sup>11</sup> Suurenenud gamma glutamültransferaasi hulk <sup>10</sup> Kõrge kusi happetase <sup>10</sup>	Suurenenud bilirubiini hulk		

<sup>1</sup> Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriates. Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestus 47 päeva) oli kehakaalutõus  $\geq 7\%$  esialgsest kehakaalust väga sage (22,2%),  $\geq 15\%$  esialgsest kaalust oli sage (4,2%) ja  $\geq 25\%$  oli aeg-ajalt (0,8%). Väga sageli esines patsientide kehakaalutõusu  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  ja  $\geq 25\%$  nende esialgsest kaalust pikaajalise ekspositsiooni (vähemalt 48 nädalat) tulemusel (vastavalt 64,4%, 31,7% ja 12,3%).

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

<sup>3</sup> Tähdeldati neil, kel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ( $< 5,17$  mmol/l), mis tõusis kõrgele ( $\geq 6,2$  mmol/l). Esialgse piiripealse tühja kõhu üldkolesterooli taseme ( $\geq 5,17 \dots < 6,2$  mmol/l) muutumine kõrgeks ( $\geq 6,2$  mmol/l) oli väga sage.

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

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

<sup>6</sup> Parkinsonismi ja düstoonia esinemissagedus olansapiiniga ravitud patsientidel oli numeroloogiliselt kõrgem, kuid ei erinenud kliinilistes uuringutes oluliselt sagedusest platseebo rühmas. Olansapiini patsientidel esines parkinsonismi, akatiisiat ja düstooniat väiksema sagedusega kui neil, kes said haloperidooli tiitritud annuseid. Kuna puudub üksikasjalik informatsioon eelnevalt esinenud individuaalsete akuutsete ja tardiiivsete ekstrapüramidaalse päritoluga liikumishäirete kohta, siis käesolevalt ei saa järeldada, et olansapiin põhjustaks vähem tardiiivdüskineesiat ja/või teisi tardiiivseid ekstrapüramidaalsündroomi.

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

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

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

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

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

<sup>12</sup> Kõrvaltoime on identifitseeritud spontaansetest turuletulekujärgsetest teatistest esinemissagedusega hinnanguliselt 95% usaldusvahemiku ülempiiril kasutades olansapiini ühendandmebaasi 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 neutropeenia 4,1 %-list esinemissagedust. Seda soodustavaks faktoriks võis olla kõrge valproaadi sisaldus plasmas. Olansapiini manustamine koos liitiumi või valproaadiga põhjustas, treemori, suukuivuse, söögiisu suurenemise ja kaalutõusu suuremat esinemissagedust ( $\geq 10\%$ ). Samuti registreeriti sageli kõnehäiret. Olansapiinravi kombineerimisel liitiumi või divalproeksiga täheldati akuutse ravi ajal (kuni 6 nädalat) 17,4 %-l patsientidest vähemalt 7 %-list kaalutõusu, võrreldes ravi algusega. Seoses pikaajalise (kuni 12 kuud) profülaktilise olansapiinraviga bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel retsidiivide vältimiseks täheldati 39,9 %-l patsientidest vähemalt 7 %-list kaalutõusu, võrreldes esialgsega.

#### 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  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestus 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.

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

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Prolaktiini sisalduse suurenemist plasmas registreeriti 47,4 %-l noorukieas patsientidel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

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

Muude meditsiiniliselt tähtsate tagajärgede hulka kuuluvad deliirium, krambid, kooma, võimalik maliigne neuroleptikumisündroom, hingamistegevuse pärssimine, (võõrkehade, vedelike) aspiratsioon, vererõhu tõus või langus, 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 tsirkuloorse kollapsi ravi ning hingamisfunktsiooni toetamine. Mitte kasutada adrenaliini, dopamiini ega muid beeta-agonistliku toimega sümpatomimeetikume, kuna beeta-stimulatsioon võib halvendada hüpotensiooni. Võimalike arütmiate avastamiseks on vaja rakendada kardiovaskulaarset monitooringut. Tähelepanelik meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsient paraneb.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholleptikumid, diasepiinid, oksasepiinid, tiasepiinid ja oksepiinid, ATC-kood: N05AH03

#### Farmakodünaamilised toimed

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

Prekliinilistes uuringutes on olansapiinil ilmnenu hulk afiinsusi ( $K_i$ ; < 100 nM) – serotoniini 5HT<sub>2A/2C</sub>-, 5HT<sub>3</sub>-, 5HT<sub>6</sub>-, dopamiini D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>-, D<sub>5</sub>-, koliinergiliste muskariini M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha$ 1-adrenergiliste ja histamiini H<sub>1</sub>-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 5HT<sub>2</sub> kui dopamiini D<sub>2</sub>-retseptorite suhtes ja suurem 5HT<sub>2</sub>- kui D<sub>2</sub>-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. Psühhoosivastast aktiivsust näitavas testis vähendas olansapiin tingitud vältimisreaktsiooni katalapsiat tekitavatest annustest väiksemates annustes, mis osutab mootorsetele 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 5HT<sub>2A</sub>- kui dopamiini D<sub>2</sub>-retseptoreid. Lisaks eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest (SPECT) uuringust, et olansapiinravile alluvatel patsientidel esines madalam juttkeha D<sub>2</sub> 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 ilmned olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nendel patsientidel, kellel saabus maania ja depressiooni sümptomaatiline remissioon 6 ja 12 nädala jooksul. Kaasneva ravi uuringus patsientidega, keda oli ravitud vähemalt 2 nädala vältel liitiumi või valproaadiga, oli 10 mg olansapiini lisamise (kombinatsioonis liitiumi või valproaadiga) tulemuseks 6 nädala pärast maania sümptomaatika suurem vähenemine kui liitiumi või valproaadi monoterapia korral.

12- kuulises retsidiivide vältimise uuringus maania episoodidega patsientidel, kes olid saavutanud remissiooni olansapiini abil ning randomiseeriti seejärel olansapiinile või platseebile, ilmned 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 monoterapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

### Lapsed

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  $\alpha_1$ -glükoproteiiniga.

### Biotransformatsioon

Olansapiin metaboliseerub maksas konjugatiivseid ja oksüdatiivseid teid pidi. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on 10 N-glükuroniid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Tsütokroomid P450-CYP1A2 ja P450-CYP2D6 aitavad kaasa N-desmetüül- ja 2-hüdrosümetüülmetaboliitide 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 ilmnenud 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: kergele kuni mõõduka 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 ilmnenud 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, ilmnisid valdavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. Kõrgenenud prolaktiini sisaldusega seotud mööduvateks nähtudeks rottidel olid munasarjade ja emaka massi vähenemine ning vaginaalepiteeli ja piimanäärmete morfoloogilised muutused.

#### Hematoloogiline toksilisus

Toimeid hematoloogilistele parameetritele avastati kõigil liikidel, ja nende hulka kuulusid annusest sõltuv tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine hiirtel ja 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 neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia, mis olid mööduvad. Tsütopeenilistel koertel ei avastatud kõrvaltoimeid luuüdi eel- ega proliferatsioonirakkudele.

#### Reproduktsoonitoksilisus

Olansapiin ei ole avaldanud teratogeenset toimet. Sedatsioon pärssis isaste rottide paaritumisaktiivsust. Indlustsükliatele 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 järeldati, et olansapiin ei ole kantserogeenne.



## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat  
Hüproloos  
Krospovidoon  
Mikrokristalne tselluloos  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

*ZYPREXA 2,5 mg , 5 mg, 7,5 mg ja 10 mg kaetud tabletid*

Hüpromelloos

Valge värvisegu (hüpromelloos, titaandioksiid E171, makrogool, polüsorbaat 80)

Karnaubavaha

Farmatseutiline sinine toiduvärv (šellak, veevaba etanool, isopropüülalkohol, butüülalkohol, propüleenglükool, ammoniumhüdrosiid, indigokarmiin E132)

*ZYPREXA 15 mg kaetud tabletid*

Hüpromelloos

Helesinine värvisegu (titaandioksiid E 171, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, triatsetiin, indigokarmiinvärv (E132)

Karnaubavaha

*ZYPREXA 20 mg kaetud tabletid*

Hüpromelloos

Roosa värvisegu (titaandioksiid E171, makrogool, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, sünteetiline punane raudoksiid)

Karnaubavaha

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

ZYPREXA 2,5 mg kaetud tabletid

2 aastat.

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ja 20 mg kaetud tabletid

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Niiskuse ja valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiiniumblisterribadel karpides, mis sisaldavad 28, 35, 56, 70 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa.

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/022/002 – ZYPREXA – 2,5 mg – kaetud tabletid – 28 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/019 – ZYPREXA – 2,5 mg – kaetud tabletid – 56 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/023 – ZYPREXA – 2,5 mg – kaetud tabletid – 35 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/029 – ZYPREXA – 2,5 mg – kaetud tabletid – 70 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/035 – ZYPREXA – 2,5 mg – kaetud tabletid – 98 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/004 - ZYPREXA - 5 mg - kaetud tabletid - 28 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/020 - ZYPREXA - 5 mg - kaetud tabletid - 56 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/024 - ZYPREXA - 5 mg - kaetud tabletid - 35 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/030 - ZYPREXA - 5 mg - kaetud tabletid - 70 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/036 - ZYPREXA - 5 mg - kaetud tabletid - 98 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/011 - ZYPREXA – 7,5 mg - kaetud tabletid - 28 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/006 - ZYPREXA – 7,5 mg - kaetud tabletid - 56 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/025 - ZYPREXA – 7,5 mg - kaetud tabletid - 35 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/031 - ZYPREXA – 7,5 mg - kaetud tabletid - 70 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/037 - ZYPREXA – 7,5 mg - kaetud tabletid - 98 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/009 - ZYPREXA - 10 mg - kaetud tabletid - 28 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/010 - ZYPREXA - 10 mg - kaetud tabletid - 56 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/026 - ZYPREXA - 10 mg - kaetud tabletid - 35 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/032 - ZYPREXA - 10 mg - kaetud tabletid - 70 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/038 - ZYPREXA - 10 mg - kaetud tabletid - 98 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/012 - ZYPREXA - 15 mg - kaetud tabletid - 28 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/021 - ZYPREXA - 15 mg - kaetud tabletid - 56 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/027 - ZYPREXA - 15 mg - kaetud tabletid - 35 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/033 - ZYPREXA - 15 mg - kaetud tabletid - 70 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/039 - ZYPREXA - 15 mg - kaetud tabletid - 98 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/014 - ZYPREXA - 20 mg - kaetud tabletid - 28 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/022 - ZYPREXA - 20 mg - kaetud tabletid - 56 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/028 - ZYPREXA - 20 mg - kaetud tabletid - 35 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/034 - ZYPREXA - 20 mg - kaetud tabletid - 70 tabletti karbis.  
EU/1/96/022/040 - ZYPREXA - 20 mg - kaetud tabletid - 98 tabletti karbis.

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. september 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. september 2006

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYPREXA 10 mg süstelahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 10 mg olansapiini. Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 5 mg olansapiini.

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks viaal sisaldab 50 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber

Kollane lüofiliseeritud pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Täiskasvanud

ZYPREXA süstelahus on näidustatud skisofreeniat põdevatel või mania episoodidega patsientidel agitatsiooni ja käitumishäirete kiireks reguleerimiseks suukaudse ravi sobimatuse korral. Niipea kui kliiniline seisund seda võimaldab, tuleb ZYPREXA süstelahuse manustamine lõpetada ning alustada suukaudset ravi olansapiiniga.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Täiskasvanud

Intramuskulaarseks kasutamiseks. Mitte manustada intravenoosselt ega subkutaanselt. ZYPREXA süstelahus on mõeldud ainult lühiajaliseks kasutamiseks, mis võib kesta maksimaalselt kuni kolm päeva järjest.

Olansapiini (sh olansapiini kõigi ravimvormide) maksimaalne ööpäevane annuse on 20 mg.

Olansapiini süstelahuse soovitatav algannus on 10 mg, mida manustatakse ühekordselt intramuskulaarse injektsioonina. Lähtuvalt patsiendi individuaalsest kliinilisest staatusest ning arvestades ravimeid, mida on juba manustatud kas säilitus- või akuutse ravina (vt lõik 4.4), võib esimene annus olla väiksem (5 mg või 7,5 mg). Individuaalsest kliinilisest staatusest olenevalt on teine annus 5...10 mg, mida võib manustada 2 tundi pärast esimest annust. Ööpäeva jooksul ei tohi teha üle 3 injektsiooni ning olansapiini maksimaalset ööpäevast annust 20 mg (arvestades kõiki ravimvorme) ei tohi ületada.

ZYPREXA süstelahuse pulber tuleb lahustada vastavalt õpetusele, mis on antud lõigus 6.6.

Täiendava informatsiooni saamiseks edaspidise olansapiini suukaudse ravi kohta (5...20 mg ööpäevas) lugege ZYPREXA kaetud tablettide või ZYPREXA VELOTAB suus dispergeerivate tablettide kohta käivat ravimi omaduste kokkuvõtet.

## Patsientide erirühmad

### *Eakad*

Soovitav algannus eakatel (üle 60 eluaasta) on 2,5...5 mg. Patsiendi kliinilisest staatuses olenevalt (vt lõik 4.4) võib teine injektsioon olla 2,5...5 mg ning seda võib manustada 2 tundi pärast esimest injektsiooni. Ööpäeva jooksul ei tohi teha üle 3 injektsiooni ning olansapiini maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 20 mg (arvestades kõiki ravimvorme).

### *Neeru- ja/või maksakahjustus*

Sellistel patsientidel tuleb kaaluda madalamat algannust (5 mg). Mõõduka maksapuudulikkuse juhtudel (tsirroos, Child-Pugh A või B klass) peaks algannus olema 5 mg ning seda tuleb tõsta ettevaatusega.

### *Suitsetajad*

Mittesuitsetajatel ei ole tavaliselt vaja annust ega annuse ulatust 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 faktor, mis võib tingida aeglasemat metabolismi (naissugu, kõrge iga, mittesuitsetamine), tuleb kaaluda annuse vähendamist. Kui edasised injektsioonid on näidustatud, siis need peavad sellistel patsientidel olema konservatiivsed.

(Vt lõigud 4.5 ja 5.2)

### *Lapsed*

Kogemused lastega puuduvad. ZYPREXA süstelahuse pulbrit ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

## **4.3 Vastunäidustused**

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Intramuskulaarse olansapiini efektiivsust ei ole tõestatud neil agitatsiooni ja käitumishäiretega patsientidel, kellel on selle põhjuseks mingi muu seisund kui skisofreenia või mania episood.

### Ebastabiilsed meditsiinilised seisundid

Intramuskulaarset olansapiini ei tohi manustada patsientidele, kellel esineb kaasuvaid ebastabiilseid meditsiinilisi seisundeid, nagu äge müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, raske hüpotensioon ja/või bradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom või südameoperatsiooni järgselt. Kui patsiendi anamneesi nende ebastabiilsete seisundite suhtes ei ole võimalik kindlaks teha, tuleb kaaluda intramuskulaarse olansapiiniga seotud ohtusid ja loodetavat kasu võrreldes teiste alternatiivsete ravidega.

### Samaaegne bensodiasepiinide ja teiste ravimite manustamine

Eriti tähelepanelik tuleb olla patsientidega, kes on saanud teisi ravimeid, millel on samasugused hemodünaamilised omadused nagu intramuskulaarsel olansapiinil, sh teisi antipsühhootikume (suukaudseid ja/või intramuskulaarseid) ja bensodiasepiine. (vt lõik 4.5). Väga harva (< 0,01 %) on registreeritud i.m. olansapiinravi ajalised seost hüpotensiooni, bradükardia, respiratoorse depressiooni ja surmaga, eriti patsientidel, kes on saanud bensodiasepiine või teisi antipsühhootikume (vt lõik 4.8).

Olansapiini intramuskulaarseid injektsioone ei soovitata teha samaaegselt parenteraalse bensodiasepiinraviga (vt lõigud 4.5 ja 6.2). Kui patsiendile peetakse parenteraalset bensodiasepiinravi vajalikuks, tohib seda teha alles vähemalt üks tund pärast olansapiini intramuskulaarset injektsiooni. Kui patsient on saanud parenteraalselt bensodiasepiini, võib i.m. olansapiini manustamine arvesse tulla

üksnes pärast põhjalikku kliinilise staatuse hindamist ning patsienti tuleb tähelepanelikult jälgida liigse sedatsiooni ja kardiorespiratoorse depressiooni suhtes.

### Hüpotensioon

Äärmiselt oluline on intramuskulaarset olansapiini saavaid patsiente hoolikalt jälgida hüpotensiooni, s.h. posturaalse hüpotensiooni, bradüarütmia ja/või hüpoventilatsiooni suhtes, eriti esimese 4 tunni jooksul pärast injektsiooni, ning kliinilise näidustuse olemasolul peab tähelepanelik jälgimine jätkuma ka pärast seda perioodi. Regulaarselt tuleb registreerida vererõhku, pulssi, hingamissagedust ja teadvuse astet ning vajaduse korral tagada medikamentoosne ravi. Kui pärast injektsiooni esineb pearinglus või unisus, peab patsient lamama, niikaua kuni uuringud kinnitavad, et tegemist ei ole hüpotensiooni, s.h. posturaalse hüpotensiooni, bradüarütmia ja/või hüpoventilatsiooniga.

Intramuskulaarse olansapiini ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud alkoholi ega ravimite (väljakirjutatud ega ebaseaduslike ravimite) intoksikatsiooniga patsientidel (vt lõik 4.5).

### Dementsusega seotud psühhoosi ja/või käitumishäired

Olansapiini ei soovitata kasutada kiidetud dementsusega seotud psühhoosi ja/või käitumishäirete raviks seoses suremuse ja ajuveresoonkonna juhtude riski tõusuga. Dementsusega seotud psühhoosi 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 dopamiini agonistidest põhjustatud psühhoosi raviks Parkinsoni tõvega patsientidel. Kliinilistes uuringutes täheldati väga sageli ning sagedamini kui platseebo korral (vt lõik 4.8) Parkinsoni tõve sümptomaatika halvenemist ja hallutsinatsioone, ning olansapiin ei olnud psühhootiliste sümptomite ravis platseebost efektiivsem. Neis uuringutes nõuti, et patsiendid oleksid esialgu stabiilselt Parkinsoni tõve vastaste ravimite (dopamiini agonistide) minimaalsel toimival annusel ning jääksid samadele Parkinsoni-vastastele ravimitele ja annustele kogu uuringu jooksul. Olansapiini manustamist alustati annusest 2,5 mg/ööpäevas ning see tiitriti kuni maksimaalse annuseni 15 mg/ööpäevas, olenevalt uurija otsusest.

### Maliigne neuroleptikumisündroom (MNS)

MNS on antipsühhootilise raviga kaasnev seisund, mis võib olla eluohtlik. Ka olansapiiniga seoses 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 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 registreeritud hüperglükeemiat või olemasoleva diabeedi süvenemist, millega on vahel kaasnenud ketoatsidoos või kooma, kaasa arvatud mõned surmajuhtumid (vt lõik 4.8). Mõnedel

juhtudel on täheldatud eelnevat ülekaalusust, mis võib olla seda soodustavaks teguriks. Soovitatav on kliiniline jälgimine vastavalt antipsühhootikumide kasutamisharjumetele, nt vere suhkrusisalduse määramine: algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Antipsühhootikumide, sealhulgas ZYPREXA'ga 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, algväärtus, 4, 8 ja 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord kvartalis.

#### Lipiidide muutused

Platseboga 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 ZYPREXA'ga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida lipiidide sisaldust vastavalt antipsühhootikumide kasutamisharjumetele, nt algväärtus, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord iga 5 aasta järel.

#### Antikoliinergiline toime

Samal ajal kui olansapiinil ilmnes *in vitro* antikoliinergiline toime, näitasid suukaudse manustamise kliinilised uuringud sellega seotud juhtude madalat esinemissagedust. Siiski kuna kliiniline kogemus kaasuva patoloogiaga patsientidega on piiratud, tuleb olla ettevaatlik olansapiini ordineerimisel suurenenud eesnäärme, paralüütilise iileuse ja muude sellesarnaste seisunditega patsientidele.

#### Maksafunktsioon

Sageli, eriti ravi varajases faasis, on esinenud maksa aminotransferaaside ALAT ja ASAT mööduvaid, asümptomaatilisi tõuse. 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 segatüüpi maksakahjustus) diagnoosimisel tuleb olansapiinravi lõpetada.

#### Neutropeenia

Olansapiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel esineb mingil põhjusel leukopeenia ja/või neutropeenia, kes kasutavad ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad neutropeeniat, kellel on anamneesis ravimindutseeritud luuüdi depressioon/toksilisus või kaasuvast haigusest, kiiritusravist või keemiaravist põhjustatud luuüdi depressioon ning patsientide puhul, kellel esineb eosinofiilia või müeloproliferatiivne haigus. Neutropeeniat on sageli täheldatud olansapiini ja valproaadi samaaegsel manustamisel (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

Suukaudse manustamise kliinilistes uuringutes kliiniliselt olulised QTc – intervallide püsivad pikenedused (Fridericia QT korrigeeritud [QTcF]  $\geq 500$  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 platseboga ei olnud. ZYPREXA süstelahuse pulbri kliinilistes uuringutes ei seostatud olansapiini absoluutse QT- või QTc-intervalli püsiva pikenedusega. 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 või hüpomagneseemia.

#### Trombemboolia

Aeg-ajalt ( $\geq 0,1\%$  ja  $< 1\%$ ) on registreeritud olansapiinravi ajal kokkulangemist venoossete trombembooliatega. Venoossete trombembooliate ja olansapiinravi kausaalset seost ei ole tõestatud.

Siiski kuna skisofreenia patsientidel esineb sageli venoosete 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 krampe esinenud. Neist juhtudest enamikel on täheldatud krampe anamneesis või krambivalmidust.

#### Tardiivne düskineesia

Üheaastase või lühema kestusega võrdlevates suukaudse annuse 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 ärajätmist. Need sümptomid võivad pärast ravi lõppu ajutiselt süveneda või alles tekkida.

#### Posturaalne hüpotensioon

Olansapiini suukaudsete annuste kliinilistes uuringutes täheldati harva posturaalset hüpotensiooni vanuritel. Olansapiini kasutamisel üle 65 aasta vanustel 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.

#### Laktoos

Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosigalaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda ravimit kasutada.

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

### **4.4 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoime uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanute seas.

Alkohoolse ega ravimintoksikatsiooniga patsientidel ei ole i.m. olansapiini uuritud (vt lõik 4.4).

Eriti ettevaatlik peab olema patsientidega, kes tarbivad alkoholi või saavad ravimeid, mis võivad esile kutsuda arteriaalset hüpotensiooni, bradükardiat, hingamisfunktsiooni või kesknärvisüsteemi depressiooni (vt lõik 4.4).

#### Koostoimete võimalus pärast i.m. injektsiooni

Üksikannuse uuringus, milles manustati intramuskulaarselt 5 mg olansapiini 1 tund enne 2 mg lorasepaami intramuskulaarset manustamist (metaboliseerub glükuroniseerumise teel), ei muutunud kummagi ravimi farmakokineetika. Kuid ometi kutsus nende ravimite kombinatsioon esile tugevama

unisuse kui kumbki ravim üksikult. Olansapiini ja parenteraalse bensodiasapiini üheaegset injektsiooni ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 6.2).

#### Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toimet

Kuna olansapiin metaboliseerub CYP1A2 abil, siis spetsiifiliselt seda isoensüümi indutseerivad või inhibeervad ained võivad mõjutada olansapiini farmakokineetikat.

#### CYP1A2 indutseerimine

Suitsetamine ja karbamasepiinravi võivad indutseerida olansapiini metabolismi, mille tagajärjeks võib olla olansapiini kontsentratsiooni vähenemine. On täheldatud ainult vähest või mõõdukat olansapiini kliirensi tõusu. Selle kliiniline tagajärg on arvatavasti vähetähtis, kuid soovitatakse kliinilist jälgimist ja vajadusel olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.2).

#### CYP1A2 inhibeerimine

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

#### Biosaadavuse vähenemine

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

Fluoksetiin (CYP2D6 inhibiitor), antatsiidide (alumiiniumi, magneesiumi) üksikannused ja tsimetidiin ei mõjusta oluliselt olansapiini farmakokineetikat.

#### Olansapiini potentsiaal mõjutada teiste ravimite toimeid

Olansapiin võib toimida otseste ja kaudsete dopamiini agonistide antagonistina (vt lõik 6.2).

Olansapiin ei inhibeeri *in vitro* peamisi CYP450 isoensüüme (nt 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Seega ei ole oodata mingeid olulisi koostoimeid, mida kinnitasid *in vivo* uuringud, milles ei avastatud mingit metabolismi inhibeermist järgmistel toimeainetel: tritsüklilised antidepressandid (esindavad enamuses CYP2D6 metabolismiteed), varfariin (CYP2C9), teofülliin (CYP1A2) või diasepaam (CYP3A4 ja 2C19).

Olansapiinil ei ilmnenud koostoimet liitiumi või biperideeniga koosmanustamisel.

Valproaadi plasmataseme terapeutiline jälgimine ei näidanud, et pärast samaaegset olansapiinravi alustamist oleks vaja valproaadi annuse korrigeerimist.

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 kavatsesid 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. Keskmise 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

Kliinilistes uuringutes intramuskulaarse olansapiinraviga kaasnevaks sagedaseks ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) kõrvaltoimeks oli unisus.

Müügiletuleku järgselt on registreeritud väga harvu juhtumeid, kus intramuskulaarse olansapiini manustamisega on ajaliselt kaasnenud respiratoorne depressioon, hüpotensioon, bradükardia või surm, enamasti patsientidel, kes kasutasid samaaegselt bensodiasepiine ja/või teisi antipsühhootikume või kellele manustati olansapiini suuremate kui ööpäevaste soovituslike annustena (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Järgnevas tabelis esitatud kõrvaltoimete ja laboratoorsete leidude andmed on saadud kliinilistest uuringutest, mis puudutavad pigem ZYPREXA süstelahust kui suukaudset olansapiini.

<b>Südame häired</b> <i>Sage (<math>\geq 1/100</math> kuni <math>&lt; 1/10</math>):</i> bradükardia kas koos hüpotensiooni või minestusega või ilma; tahhükardia. <i>Aeg-ajalt (<math>\geq 1/1000</math> kuni <math>&lt; 1/100</math>):</i> siinussõlme blokaad.
<b>Vaskulaarsed häired</b> <i>Sage (<math>\geq 1/100</math> kuni <math>&lt; 1/10</math>):</i> Posturaalne hüpotensioon, hüpotensioon.
<b>Respiratoorsed häired</b> <i>Aeg-ajalt (<math>\geq 1/1000</math> kuni <math>&lt; 1/100</math>):</i> hüpoventilatsioon.
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> <i>Sage (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>):</i> ebamugavustunne manustamiskohas.

Allpool loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud pärast olansapiini suukaudset ja prolongeeritud toimeajaga olansapiini intramuskulaarset manustamist, kuid need võivad esineda ka pärast ZYPREXA süstelahuse pulbri kasutamist.

#### Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (täheldatud  $\geq 1\%$  patsientidest) registreeritud kõrvaltoimed olansapiini kasutamisel olid unisus, kehakaalu tõus, eosinofiilia, prolaktiini, kolesterooli, glükoosi ja triglütseriidide sisalduse 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 (vt lõik 4.4), lööve, asteenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamüültransferaasi, kusihappe, 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 teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
	Eosinofiilia Leukopeenia <sup>10</sup> Neutropeenia <sup>10</sup>		Trombotsütopeenia <sup>11</sup>	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				
		Ülitundlikkus <sup>11</sup>		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>				
Kaalutõus <sup>1</sup>	Kolesteroolitaseme tõus <sup>2,3</sup> Glükoosisisalduse tõus <sup>4</sup> Triglütseriidide sisalduse tõus <sup>2,5</sup> Glükosuuria Söögiisu suurenemine	Suhkurtõve ägenemine või tekkimine, millega on mõnikord kaasnenud ketoatsidoos või kooma, sh mõned letaalse lõppega juhud (vt lõik 4.4) <sup>11</sup>	Hüpotermia <sup>12</sup>	
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Unisus	Pearinglus Akatiisia <sup>6</sup> Parkinsonism <sup>6</sup> Düskineesia <sup>6</sup>	Enamikel juhtudel esinesid anamneesis krambid või krampide riskifaktorid. <sup>11</sup> Düstoonia (sh okulogüratsioon) <sup>11</sup> Tardiivdüskineesia <sup>1</sup>  Amneesia <sup>9</sup> Düsartria Kogelemine <sup>11, 13</sup> Rahutute jalgade sündroom <sup>11</sup>	Maliigne neuroleptikumisündroom (vt lõik 4.4) <sup>12</sup>  Ravi katkestamise sümptomid <sup>7,12</sup>	
<b>Südame häired</b>				
		Bradükardia QT <sub>c</sub> intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	Ventrikulaarne tahhükardia/fibrilatsioon, äkksurm (vt lõik 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
Ortostaatiline hüpotensioon <sup>10</sup>		Trombemboolia (sh kopsuarteri emboolia ja süvaveenide tromboos) (vt lõik 4.4)		
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>				
		Epistaksis <sup>9</sup>		
<b>Seedetrakti häired</b>				

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
	Kerged, mööduvad antikoliinergilised toimed, sh kõhukinnisus ja suukuivus.	Kõhuseina pingsus <sup>9</sup> Hüpersalivatsioon <sup>11</sup>	Pankreatiit <sup>11</sup>	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>				
	Maksa aminotransferaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).		Hepatiit (sh hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segatüüpi maksakahjustus) <sup>11</sup>	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>				
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia		Ravimilööve koos eosinofiilia ja kogu organismi haaravate sümptomitega (DRESS-sündroom)
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomüolüüs <sup>11</sup>	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>				
		Kusepidamatus, kusepeetus Uriinijoa nõrkus <sup>11</sup>		
<b>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</b>				
				Ravimi ärajätusündroom vastündinul (vt lõik 4.6)
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>				
	Erektsioonihäired meestel Libiido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rinnanäärmete suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/rinna-näärmete suurenemine meestel	Priapism <sup>12</sup>	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>				
	Asteenia Väsimus Tursed Pürektsia <sup>10</sup>			
<b>Uuringud</b>				
Prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas <sup>8</sup>	Suurenenud alkaalne fosfataas <sup>10</sup> Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus <sup>11</sup> Suurenenud gamma glutamüültransferaasi hulk <sup>10</sup>	Suurenenud bilirubiini hulk		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
	Kusihappe kõrge tase <sup>10</sup>			

<sup>1</sup> Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriates. Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestus 47 päeva) oli kehakaalutõus  $\geq 7\%$  esialgsest kehakaalust väga sage (22,2 %),  $\geq 15\%$  esialgsest kaalust oli sage (4,2 %) ja  $\geq 25\%$  oli aeg-ajalt (0,8 %). Väga sageli esines patsientide kehakaalutõusu  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  ja  $\geq 25\%$  nende esialgsest kaalust pikaajalise ekspositsiooni (vähemalt 48 nädalat) tulemusel (vastavalt 64,4 %, 31,7 % ja 12,3 %).

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

<sup>3</sup> Täheldati neil, kel esines esialgselt normaalne tase tühja kõhu seisundis ( $< 5,17$  mmol/l), mis tõusis kõrgele ( $\geq 6,2$  mmol/l). Esialgse piiripealse tühja kõhu üldkolesterooli taseme ( $\geq 5,17... < 6,2$  mmol/l) muutumine kõrgeks ( $\geq 6,2$  mmol/l) oli väga sage.

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

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

<sup>6</sup> Parkinsonismi ja düstoonia esinemissagedus olansapiiniga ravitud patsientidel oli arvuliselt kõrgem, kuid ei erinenud kliinilistes uuringutes oluliselt sagedusest platseebo rühmas. Olansapiiniga ravitud patsientidel esines parkinsonismi, akatiisiat ja düstooniat väiksema sagedusega kui neil, kes said haloperidooli tiitritud annuseid. Kuna puudub üksikasjalik informatsioon eelnevalt esinenud individuaalsete akuutsete ja tardiiivsete ekstrapüramidaalse päritoluga liikumishäirete kohta, siis käesolevalt ei saa järeldada, et olansapiin põhjustaks vähem tardiiivdüskineesiat ja/või teisi tardiiivseid ekstrapüramidaalsündroome.

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

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

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

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

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

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

<sup>13</sup> Suukaudse ja pika toimega intramuskulaarse olansapiini manustamise järgselt täheldatud kõrvaltoimed, mis võivad tekkida ka pärast kiire toimega intramuskulaarse olansapiini manustamist.

### Pikaajaline kasutamine (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kel esines kliiniliselt olulisi muutusi kaalutõusus, glükoositasemetes, üld-/LDL/HDL kolesterooli või triglütseriidide tasemetes, tõusis aja jooksul. 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 ja ajuveresoonkonna häirete esinemissagedus kui platseebo korral (vt ka 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 kliinilises uuringus, milles jälgiti bipolaarse maaniaga patsiente, põhjustas valproaadi ja olansapiini kombineeritud ravi neutropeenia 4,1 %-list esinemissagedust. Seda soodustavaks faktoriks võis olla kõrge valproaadi sisaldus plasmas. Olansapiini manustamine koos liitiumi või valproaadiga põhjustas treemori, suukuivuse, söögiisu suurenemise ja kaalutõusu suuremat esinemissagedust ( $\geq 10\%$ ). Samuti registreeriti sageli kõnehäiret. Olansapiinravi kombineerimisel liitiumi või divalproeksiga täheldati akuutse ravi ajal (kuni 6 nädalat) 17,4 %-l patsientidest vähemalt 7 %-list kaalutõusu, võrreldes ravi algusega. Seoses pikaajalise (kuni 12 kuud) profülaktilise olansapiinraviga bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel retsidiivide vältimiseks täheldati 39,9 %-l patsientidest vähemalt 7 %-list kaalutõusu, võrreldes algväärtusega.

### 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 sagedased (esinemissagedus  $> 10\%$ ) sümptomid 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, (võrkehade, 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.

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholoogilised ained, 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 ilmnunud hulk afiinsusi ( $K_i$ ;  $< 100$  nM) – serotoniini 5HT<sub>2A/2C</sub>-, 5HT<sub>3</sub>-, 5HT<sub>6</sub>-, dopamiini D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>-, D<sub>5</sub>-, koliinergiliste muskariini M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha$ 1-adrenergiliste ja histamiini H<sub>1</sub>-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 5HT<sub>2</sub> kui dopamiini D<sub>2</sub>-retseptorite suhtes ja suurem 5HT<sub>2</sub>- kui D<sub>2</sub>-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. Psühhoosivastast aktiivsust näitavas testis vähendas olansapiin tingitud vältimisreaktsiooni katalepsiat tekitavatest annustest väiksemates annustes, mis osutab mootorsetele 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 5HT<sub>2A</sub>- kui dopamiini D<sub>2</sub>-retseptoreid. Lisaks eelnevale nähtus skisofreeniapatsientide üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafilisest (SPECT) uuringust olansapiinravile alluvatel patsientidel esines madalam juttkeha D<sub>2</sub> 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 sümptomaatika 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 suukaudsel olansapiinil haloperidooliga võrreldavad efektiivsuse näitajad nende patsientide osatähtsuses, kellel saabus maania ja depressiooni sümptomaatilise 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, ilmnis 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 monoteeraapiaga võrreldes bipolaarse retsidiivi edasilükkamises, mida määrati vastavalt sündroomi (diagnostilistele) kriteeriumidele.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervete vabatahtlikega läbiviidud farmakokineetika uuringust nähtus, et ZYPREXA süstelahuse 5 mg annus andis tulemuseks sellise maksimaalse kontsentratsiooni plasmats (C<sub>max</sub>), mis oli ligikaudu 5 korda kõrgem kui see, mis esines pärast olansapiini samasuguse annuse suukaudset manustamist. Pärast intramuskulaarset manustamist saabub C<sub>max</sub> varem kui suukaudsel kasutamisel (vastavalt 15 kuni 45 minutit ja 5 kuni 8 tundi). C<sub>max</sub> ja kontsentratsioonikõvera-alune pindala on pärast intramuskulaarset manustamist lineaarne ja annusest sõltuv nii nagu suukaudsel kasutamiselgi. Pärast olansapiini võrdseid intramuskulaarseid ja suukaudseid annuseid esinevad ühesugused kontsentratsioonikõvera-alused pindalad, poolväärtusajad, kliirensid ja jaotusruumalad. Intramuskulaarse ja suukaudse kasutamise korral esinevad ühesugused metabolismi profiilid.

Mittesuitsetavate ja suitsetavate patsientide (meeste ja naiste) võrdlemisel selgus, et pärast olansapiini intramuskulaarset manustamist esines mittesuitsetajatel pikem eliminatsiooni poolväärtusaeg (vastavalt 38,6 ja 30,4 tundi) ja väiksem kliirens (vastavalt 18,6 ja 27,7 l/t.).

Allpool on toodud täiendavad farmakokineetilised andmed, mis on saadud pärast olansapiini suukaudset manustamist.

### Jaotumine

Olansapiini plasmavalkude seonduvus oli umbes 93 % kontsentratsioonide vahemikus ~ 7 kuni ~1 000 ng/ml. Olansapiin seondub peamiselt albumiini ja happelise  $\alpha_1$ -glükoproteiiniga.

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

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

Tervetel vanuritel (65-aastased ja vanemad) oli võrreldes nooremate inimestega pärast olansapiini suukaudset manustamist 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 ööpäevased annused seotud ühegi märkimisväärse kõrvaltoimega.

Naistel oli meespatsientidega võrreldes pärast olansapiini suukaudset manustamist 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 ilmnenud tervete inimestega võrreldes pärast olansapiini suukaudset manustamist mingit olulist erinevust keskmises eliminatsiooni poolväärtusajas (37,7 versus 32,4 tundi) ega kliirensis (21,1 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

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 ilmnenud mingit farmakokineetiliste parameetrite erinevust nimetatud populatsioonide vahel.

### **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. Keskmise 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, ilmnasid valdavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurte annuste puhul vähenesid kasvu parameetrid. Kõrgenenud prolaktiini tasemega seotud mööduvateks nähtudeks rottidel olid munasarjade ja emaka massi vähenemine ning tupepiteeli 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 neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia, mis olid mööduvad. Trombotsütopeenilistel koertel ei avastatud kõrvaltoimeid luuüdi eel- ega prolifereruvatele rakkudele.

#### Reproduktsioonitoksilisus

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.

#### Kartsinogeensus

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

laktoosmonohüdraat  
viinhape, E334  
vesinikkloriidhape  
naatriumhüdrosiid

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Olansapiini süstelahust ei tohi ühte süstlasse võtta diasepaami süstelahusega, kuna nende ravimite segunemisel moodustub sade.

Lorasepaami süstelahust ei tohi kasutada olansapiini lahustamiseks, kuna selle kombinatsiooni tulemusel pikeneb lahustumisaeg.

Olansapiini süstelahust ei tohi ühte süstlasse võtta haloperidooli süstelahusega, sest on tõestatud, et sellest tulenev madal pH lammutab aja jooksul olansapiini.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Pulber: 3 aastat.

Lahus (pärast lahustamist): 1 tund. Mitte hoida sügavkülmas.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi, 5 ml klaasist viaal.

Ühes karbis sisaldub 1 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Lahustage ZYPREXAt ainult süsteveega, rakendades seejuures parenteraalsete ravimite lahustamise standardseid aseptika võtteid. Lahustamiseks ei tohi kasutada teisi lahuseid (vt lõik 6.2).

1. Tõmmake 2,1 ml süstevett steriilsesse süstlasse. Süstige see ZYPREXA viaali.
2. Keerutage viaali, kuni sisu on täielikult segunenud ning tekkinud on kollast värvi lahus. Viaalis sisaldub 11,0 mg olansapiini lahusena 5 mg/ml (1 mg olansapiini jäetakse viaali ja süstlasse, seega on võimalik väljastada 10 mg olansapiini).
3. Järgnevas tabelis on toodud olansapiini erinevate annuste väljastamise mahud:

Annus (mg)	Injektsiooni maht (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Manustage lahus intramuskulaarselt. Ärge manustage intravenoosselt ega subkutaanselt.
5. Hävitage süstal ja ülejäänud lahus vastavalt sellekohastele kliinilistele protseduuridele.
6. Kasutage lahust 1 tunni jooksul pärast lahuse valmistamist.

Parenteraalseid ravimeid tuleb visuaalselt enne manustamist uurida, et avastada neis leiduda võivaid tahkeid osakesi.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa.

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/022/016 – ZYPREXA – Süstelahuse pulber. 1 viaal  
 EU/1/96/022/017 – ZYPREXA – Süstelahuse pulber. 10 viaali

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. september 1996  
 Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. september 2006

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

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

## **II LISA**

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

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

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

*Kaetud tabletid*

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Hispaania

*Pulber süstelahuse valmistamiseks*

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Hispaania

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete 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**

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 Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 2,5 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 2,5 mg olansapiini.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kaetud tabletti  
35 kaetud tabletti  
56 kaetud tabletti  
70 kaetud tabletti  
98 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Niiskuse ja valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/022/002 28 kaetud tabletti  
EU/1/96/022/023 35 kaetud tabletti  
EU/1/96/022/019 56 kaetud tabletti  
EU/1/96/022/029 70 kaetud tabletti  
EU/1/96/022/035 98 kaetud tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ZYPREXA 2,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



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

**ZYPREXA 2,5 mg KAETUD TABLETID: BLISTERPAKENDI FOOLIUMI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 2,5 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

CHEPLAPHARM

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 5 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 5 mg olansapiini.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kaetud tabletti  
35 kaetud tabletti  
56 kaetud tabletti  
70 kaetud tabletti  
98 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Niiskuse ja valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/022/004 28 kaetud tabletid  
EU/1/96/022/024 35 kaetud tabletid  
EU/1/96/022/020 56 kaetud tabletid  
EU/1/96/022/030 70 kaetud tabletid  
EU/1/96/022/036 98 kaetud tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ZYPREXA 5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**ZYPREXA 5 mg KAETUD TABLETID: BLISTERPAKENDI FOOLIUMI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 5 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

CHEPLAPHARM

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 7,5 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 7,5 mg olansapiini.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kaetud tabletti  
35 kaetud tabletti  
56 kaetud tabletti  
70 kaetud tabletti  
98 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Niiskuse ja valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/022/011 28 kaetud tabletti

EU/1/96/022/025 35 kaetud tabletti

EU/1/96/022/006 56 kaetud tabletti

EU/1/96/022/031 70 kaetud tabletti

EU/1/96/022/037 98 kaetud tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ZYPREXA 7,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**ZYPREXA 7,5 mg KAETUD TABLETID: BLISTERPAKENDI FOOLIUMI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 7,5 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

CHEPLAPHARM

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 10 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 10 mg olansapiini

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kaetud tabletti  
35 kaetud tabletti  
56 kaetud tabletti  
70 kaetud tabletti  
98 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Niiskuse ja valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/022/009 28 kaetud tabletti

EU/1/96/022/026 35 kaetud tabletti

EU/1/96/022/010 56 kaetud tabletti

EU/1/96/022/032 70 kaetud tabletti

EU/1/96/022/038 98 kaetud tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ZYPREXA 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**ZYPREXA 10 mg KAETUD TABLETID: BLISTERPAKENDI FOOLIUMI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 10 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

CHEPLAPHARM

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 15 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 15 mg olansapiini

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kaetud tabletti  
35 kaetud tabletti  
56 kaetud tabletti  
70 kaetud tabletti  
98 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Niiskuse ja valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/022/012 28 kaetud tabletti

EU/1/96/022/027 35 kaetud tabletti

EU/1/96/022/021 56 kaetud tabletti

EU/1/96/022/033 70 kaetud tabletti

EU/1/96/022/039 98 kaetud tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ZYPREXA 15 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**ZYPREXA 15 mg KAETUD TABLETID: BLISTERPAKENDI FOOLIUMI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 15 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

CHEPLAPHARM

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP KAETUD TABLETTIDEGA BLISTERRIBAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 20 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 20 mg olansapiini.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraate. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kaetud tabletti  
35 kaetud tabletti  
56 kaetud tabletti  
70 kaetud tabletti  
98 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Niiskuse ja valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/022/014 28 kaetud tabletti  
EU/1/96/022/028 35 kaetud tabletti  
EU/1/96/022/022 56 kaetud tabletti  
EU/1/96/022/034 70 kaetud tabletti  
EU/1/96/022/040 98 kaetud tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ZYPREXA 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**ZYPREXA 20 mg KAETUD TABLETID: BLISTERPAKENDI FOOLIUMI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 20 mg kaetud tabletid  
olansapiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

CHEPLAPHARM

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP PULBRIGA VIAALIS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYPREXA 10 mg süstelahuse pulber  
olansapiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga viaal sisaldab 10 mg olansapiini. Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 5 mg olansapiini.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat, viinhape, soolhape, naatriumhüdroksiid.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahuse pulber. 1 viaal  
Süstelahuse pulber. 10 viaali

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Lihasesiseseks kasutamiseks. Viaal ühekordseks kasutamiseks. Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP  
Kasutage lahus ära 1 tunni jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitage süstal ja kasutamata jäänud lahus nõuetekohaselt.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa.

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/022/016 Süstelahuse pulber. 1 vial  
EU/1/96/022/017 Süstelahuse pulber. 10 vial

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  
**VIAAL 10 mg PULBRIGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

ZYPREXA 10 mg olansapiini süstelahuse pulber  
i.m. kasutamiseks

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Kasutage lahus ära 1 tunni jooksul

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

10 mg olansapiini viaalis

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**ZYPREXA 2,5 mg kaetud tabletid**

**ZYPREXA 5 mg kaetud tabletid**

**ZYPREXA 7,5 mg kaetud tabletid**

**ZYPREXA 10 mg kaetud tabletid**

**ZYPREXA 15 mg kaetud tabletid**

**ZYPREXA 20 mg kaetud tabletid**

olansapiin

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

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

#### 1. Mis ravim on ZYPREXA ja milleks seda kasutatakse

ZYPREXA sisaldab toimeainet olansapiini. ZYPREXA kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antipsühhootikumideks ja seda kasutatakse järgmiste seisundite raviks:

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

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

#### 2. Mida on vaja teada enne ZYPREXA võtmist

##### Ärge kasutage ZYPREXA't

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

- ZYPREXA't ei soovitata anda dementsetele eakatele patsientidele, sest neil võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed.
- Seda tüüpi ravimid võivad põhjustada peamiselt näo või keele ebaharilikke liigutusi. Kui teil seesugused nähud pärast ZYPREXA 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.
- ZYPREXA't kasutataval patsientidel on täheldatud kaalutõusu. Te peaksite koos arstiga regulaarselt oma kaalu jälgima. Vajadusel kaaluge konsulteerimist dietoloogiga või küsige abi toitumiskava koostamisel.
- ZYPREXA't kasutataval patsientidel on täheldatud kõrge veresuhkru ja kõrge rasva tasemeid (triglütseriidid ja kolesterool). Regulaarselt ravi ajal ning enne ZYPREXA võtmise alustamist peaks arst peaks teie veresuhkru ja teatud rasvade tasemeid vereanalüüside teel kontrollima.
- Öelge oma arstile, kui teil või kellelgi teie perekonnast on esinenud verehüübeid, kuna selliseid ravimeid seostatakse verehüüvete tekkimisega.

Rääkige raviarstile võimalikult kiiresti, kui põete mõnda järgmistest haigustest:

- Ajuinsult või "mini" ajuinsult (ajutised insuldi sümptomid)
- Parkinsoni tõbi
- Eesnäärme probleemid
- Soolesulgus (paralüütiline iileus)
- Maksa- või neeruhaigus
- Verehaigused
- Südamehaigus
- Suhkurtõbi
- Krambid
- Kui te olete teadlik, et teil võib olla organismis soolakadu pikaajase raske kõhulahtisuse ja oksendamise (halb enesetunne) tagajärjel või diureetikumide (veetabletid) 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**

ZYPREXA ei ole mõeldud alla 18-aastastele patsientidele.

### **Muud ravimid ja ZYPREXA**

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

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

Eriti oluline on arstile rääkida, kui te võtate:

- Parkinsonitõve vastaseid ravimeid
- Karbamasepiini (epilepsiavastane ja meeoleolu stabiliseeriv ravim), fluvoksamiini (antidepressant) või tsiprofloksatsiini (antibiootikum) – võib olla vaja teie ZYPREXA annust korrigeerida.

### **ZYPREXA koos alkoholiga**

Kui olete manustanud ZYPREXA't, siis ärge jooge mingeid alkohoolseid jooke, kuna ZYPREXA 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 toitumise perioodil ei tohi seda ravimit kasutada, kuna ZYPREXA väikesed kogused võivad erituda rinnapiima.

Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud ZYPREXA't, võib esineda järgmisi sümptomeid: värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, rahutus, hingamisraskus ja raskused toitmisel. Kui vastsündinul tekib mõni nendest sümptomitest, tuleks võtta ühendust arstiga.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

#### **ZYPREXA sisaldab laktoosi**

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

### **3. Kuidas võtta Zyprexa't**

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

Arst seletab teile, mitu tabletti ZYPREXA't võtta ning kui kaua ravi peab jätkuma. ZYPREXA ööpäevane annus on 5 mg ja 20 mg. Sümptomite taastumisel konsulteerige arstiga, kuid ärge katkestage ZYPREXA kasutamist ilma arsti korralduseta.

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

#### **Kui Te võtate ZYPREXA't rohkem kui ette nähtud**

Patsientidel, kes on võtnud ZYPREXA't rohkem kui ette nähtud, on esinenud järgmisi sümptomeid: kiired südamelöögid, ärevus/agressiivsus, kõnehäired, ebaharilikud liigutused (eriti näo või keele) ja vähenenud teadlikkuse tase. Teised sümptomid võivad olla: tugev segaduses olek, krambid (epilepsia), kooma, palaviku, kiirema hingamise, higistamise, lihasjäikuse ja uimasuse või unisuse kombinatsioon, hingamise sageduse aeglustumine, aspiratsioon, kõrge või madal vererõhk, südamerütmihäired. Kui teil tekib ükskõik milline ülalnimetatud sümptom, võtke koheselt ühendust oma raviarsti või haiglagaga. Näidake arstile oma tablettide pakendit.

#### **Kui Te unustate ZYPREXA't võtta:**

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

#### **Kui Te lõpetate ZYPREXA võtmise**

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

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

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

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

Öelge koheselt oma arstile, kui teil tekivad:

- Ebatavalised liigutused (sageli esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st), need on peamiselt näo ja keele liigutused;
- Verehüübed veenides (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st) 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): kehakaalutõus, unisus, prolaktiini taseme tõus veres. Ravi varajases staadiumis võivad mõned inimesed tunda pearinglust või minestada (koos südametöö aeglustumisega), eriti kui nad tõusevad üles istuvast või lamavast asendist. Tavaliselt läheb see ise üle, kui aga mitte, rääkige palun sellest arstile.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 10-st): mõnede vererakkude hulga ja ringlevate rasvade sisalduse muutused; ravi varajases staadiumis maksaensüümide aktiivsuse ajutine tõus, suhkruisalduse tõus veres ja uriinis; kusihappe- ja kreatiinfosfokinaasitaseme tõus veres; näljatunne; pearinglus; rahutus; värisemine; ebatavalised liigutused (düskineesia); 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; krampid, tavaliselt sellisel juhul, kui need on varem esinenud (langetõbi); lihasjäikus või spasmid (sh silma liigutused); rahunute jalgade sündroom, kõneprobleemid; kogelemine; aeglane pulsisagedus; tundlikkus päikesekiirgusele; ninaverejooks; kõhuseina pingsus; suurenenud süljeeritus; mälukaotus või unustamine; kusepidamatus; võimetus urineerida; 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) on normaalse kehatemperatuuri alanemine; ebaregulaarsed südamerütmid; seletamatu äkksurm; pankreatiit, mis põhjustab tugevat kõhuvalu, palavikku ja iiveldust; maksahaigus, mis ilmneb naha kollasusega ja valgete laikudega silmas; lihastehaigust, millele on iseloomulikud seletamatud valud ja 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 esinenud üksikuid surmajuhtumeid.

Parkinsoni tõbe põdevatel haigetel võib ZYPREXA sümptomeid halvendada.

### **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 ZYPREXA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Niiskuse ja valguse eest kaitsmiseks tuleb ZYPREXA't hoida originaalpakendis.

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 ZYPREXA sisaldab

- Toimeaine on olansapiin. Iga kaetud tablett sisaldab 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg või 20 mg toimeainet. Täpne sisaldus on näidatud ZYPREXA tablettide pakendil.
- Abiained on:
  - (tableti sisu) laktoosmonohüdraat, hüproloos, krosprovidoon, mikrokristalne tselluloos, magneesiumstearaat ja
  - (tableti kate) hüpromelloos, titaandioksiid (E171) ja karnaubavaha.
- Lisaks sisaldavad erineva tugevusega tabletid erinevaid abiaineid:

### TABLETI TUGEVUS

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg  
tabletid

ZYPREXA 15 mg tabletid

ZYPREXA 20 mg tabletid

### TEISED ABIAINED

(tableti kate) šellak, makrogool,  
propüleenglükool, polüsorbaat 80 ja värvaine  
indigokarmiin (E132), veevaba etanool,  
isopropüül alkohol, butüülalkohol,  
ammooniumhüdrosiid.

(tableti kate) triatsetiin ja indigokarmiin (E132)

(tableti kate) makrogool ja punane sünteetiline  
raudoksiid (E172)

### Kuidas ZYPREXA välja näeb ja pakendi sisu

ZYPREXA 2,5 mg kaetud tabletid on valged ning neile on sisse pressitud „LILLY“ ja kood „4112“.

ZYPREXA 5 mg kaetud tabletid on valged ning neile on sisse pressitud „LILLY“ ja kood „4115“.

ZYPREXA 7,5 mg kaetud tabletid on valged ning neile on sisse pressitud „LILLY“ ja kood „4116“.

ZYPREXA 10 mg kaetud tabletid on valged ning neile on sisse pressitud „LILLY“ ja kood „4117“.

ZYPREXA 15 mg kaetud tabletid on sinised.

ZYPREXA 20 mg kaetud tabletid on roosad.

ZYPREXA't väljastatakse karpides, milles on 28, 35, 56, 70 ja 98 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa.

### Tootja

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Hispaania.

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **ZYPREXA 10 mg süstelahuse pulber olansapiin**

#### **Enne ravimi kasutamist 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.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

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

#### **1. Mis ravim on ZYPREXA ja milleks seda kasutatakse**

ZYPREXA süstelahus sisaldab toimeainet olansapiini. ZYPREXA süstelahus kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse antipsühhootikumideks ja on mõeldud selliste sümptomite raviks nagu ärevusseisund ja käitumishäired, mis võivad esineda järgmiste seisundite korral:

- skisofreenia, haigus, mille sümptomid on kuulmis-, nägemis- ja tajumismeelepetted, vääristunud tõekspidamised, ülemäärane kahtlustamine ja endassetõmbumine. Seda haigust põdevad inimesed võivad tunda ka depressiooni, ärevust või seesmist pingulolekut.
- mania, see on seisund, mida iseloomustavad ülemäärane energia ja eufooria.

ZYPREXA süste tehakse sellisel juhul, kui agiteerituse ja rusutud käitumise sümptomid on vaja kiiresti kontrolli saada ja ravi ZYPREXA tablettidega ei ole sobiv. Raviarst viib teie ravi üle ZYPREXA tablettidele niipea kui võimalik.

#### **2. Mida on vaja teada enne ZYPREXA kasutamist**

##### **Ärge kasutage ZYPREXA't**

- kui olete olansapiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Allergilist reaktsiooni võib ära tunda sellistest nähtudest nagu lööve, sügelus, näo paistetus, huulte paistetus või õhupuudus. Kui teiega on midagi seesugust juhtunud, siis rääkige sellest raviarstile.
- kui teil on diagnoositud probleeme silmadega, nagu nt kindlad glaukoomi vormid (suurenenud surve silmas).

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne ZYPREXA süsti saamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Kui tunnete pärast süsti peapööritust või nõrkust, rääkige sellest arstile või meditsiiniõele. Arvatavasti peate te lamama, kuni teil parem hakkab. Arst või meditsiiniõde võib teil ka vererõhku ja pulssi mõõta.
- ZYPREXA't ei soovitata eakatel dementsetil (segasus ja mälu kaotus) patsientidel kasutada, sest neil võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed.
- Seda tüüpi ravimid võivad põhjustada peamiselt näo või keele ebaharilikke liigutusi. Kui teil seesugused nähud pärast ZYPREXA 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. Sellisel juhul teid enam ei süstita.
- ZYPREXA't kasutataval patsientidel on täheldatud kaalutõusu. Te peaksite koos arstiga regulaarselt oma kaalu jälgima. Vajadusel kaaluge konsulteerimist dietoloogiga või küsige abi toitumiskava koostamisel.
- ZYPREXA't kasutataval patsientidel on täheldatud kõrge veresuhkru ja kõrge rasva tasemeid (triglütseriidid ja kolesterool). Arst peaks veresuhkru ja teatud rasvade tasemeid vereanalüüside teel kontrollima enne, kui te alustate ZYPREXA võtmist ning regulaarselt ravi ajal.
- 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
- Kui teil on hiljuti esinenud südameatakk või kui põete mõnda südamehaigust nagu siinussõlme nõrkuse sündroom, ebastabiilne stenokardia või madal vererõhk.
- 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.

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

### **Lapsed ja noorukid**

ZYPREXA ei ole mõeldud alla 18-aastastele patsientidele.

### **Muud ravimid ja ZYPREXA**

Teil võib tekkida unisus, kui kasutate ZYPREXA't koos järgmiste ravimitega: ärevusevastased ja und soodustavad ravimid (trankvillisaatorid, sh bensodiasepiinid), antidepressandid. ZYPREXA kasutamise ajal võtke teisi ravimeid ainult sel juhul, kui arst teil seda lubab.

ZYPREXA süsti ei soovitata teha samal ajal bensodiasepiini süstiga, kuna seejärel võib tekkida unisus, tõsised südamelöögi häired või hingamisraskused ning harvadel juhtudel võib see lõppeda surmaga. Kui teie arst peab teile teie seisundi ravimiseks tegema bensodiasepiini süsti, tuleks peale ZYPREXA süsti oodata vähemalt 1 tund ja seejärel, peale bensodiasepiini süsti, jälgitakse teid väga tähelepanelikult.

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti tähtis on rääkida arstile sellest, kui kasutate Parkinsoni tõve vastaseid ravimeid.

### **ZYPREXA koos alkoholiga**

Kui teile on manustatud ZYPREXA't, siis ärge jooge mingeid alkohoolseid jooke, kuna ZYPREXA ja alkohol koos võivad muuta teid uniseks.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne kui teile seda ravimit manustatakse nõu oma arstiga. Teile ei tohi imetamise perioodil seda ravimit manustada, sest väike kogus ZYPREXA't võib erituda rinnapiima.

Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud ZYPREXA't, võib esineda järgmisi sümptomeid: värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, rahutus, hingamisraskus ja raskused toitmisel. Kui vastsündinul tekib mõni nendest sümptomitest, tuleks võtta ühendust arstiga.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

ZYPREXA kasutamise ajal on oht tunda end uimasena. Kui see peaks esinema, siis ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid. Rääkige sellest arstile.

#### **ZYPREXA sisaldab laktoosi**

Kui teie arst on teile öelnud, et teil esineb talumatus mõnede suhkrute suhtes, siis kontakteeruge enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

#### **ZYPREXA sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### **3. Kuidas ZYPREXA't kasutada**

Informatsioon lahustamise ja manustamise kohta on esitatud selle infolehe lõpus eemaldataval osal.

Raviarst otsustab, kui palju ja kui kaua te ZYPREXA't vajate. Esimese süsti annus on tavaliselt 10 mg, kuid see võib olla ka väiksem. Ööpäevas tohib manustada kuni 20 mg. Üle 65 aastaste patsientide annus tohib olla 2,5 mg või 5 mg.

ZYPREXA't väljastatakse pulbrina. Teie raviarst või meditsiiniõde valmistab sellest lahuse. ZYPREXA süst on lihasesiseseks kasutamiseks. Õige kogus lahust süstitakse lihasesse.

#### **Kui teile on manustatud ZYPREXA't rohkem, kui teie arvates oleks tulnud manustada**

Patsientidel, kes on võtnud ZYPREXA't rohkem kui ette nähtud, on esinenud järgmisi sümptomeid: kiired südamelöögid, ärevus/agressiivsus, kõnehäired, ebaharilikud liigutused (eriti näo või keele) ja vähenenud teadlikkuse tase. Teised sümptomid võivad olla: tugev segaduses olek, krampid (epilepsia), kooma, selliste sümptomite kombinatsioon nagu palavik, kiirem hingamine, higistamine, lihasjäikus ja uimasus või unisus ning hingamise sageduse aeglustumine, aspiratsioon, kõrge või madal vererõhk, südamerütmihäired. Rääkige sellest raviarstile või meditsiiniõdele.

Ainult mõned ZYPREXA süstid on vajalikud. Raviarst otsustab, millal te ZYPREXA süsti vajate.

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

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võivad ka ZYPREXA süstid 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 10-st), need on peamiselt näo ja keele liigutused;
- Verehüübed veenides (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st) 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).

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st) ZYPREXA süstidega: aeglasem või kiirem südame löögisagedus, unisus, madal vererõhk, ebamugavustunne süstekohas.

Mõnedel inimestel võib pärast süsti tekkida pearinglus või nõrkus (millega kaasneb madal südame löögisagedus), eriti pärast lamavast või istuvast asendist tõusmist. Tavaliselt möödub see iseenesest, aga kui enesetunne ei parane, siis rääkige sellest arstile või meditsiiniõele niipea kui võimalik.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 100-st) on hingamise aeglustumine ja anormaalset südamerütmihäired, mis võivad olla tõsised.

Lisaks eelnevale on ZYPREXA't suukaudselt manustanud patsientidel täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Teised väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada enam kui 1 kasutajat 10-st) on kehakaalutõus, prolaktiini taseme tõus veres. Ravi varajases staadiumis võivad mõned inimesed tunda pearinglust või minestada (koos südametöö aeglustumisega), eriti kui nad tõusevad üles istuvast või lamavast asendist. Tavaliselt läheb see ise üle, kui aga mitte, rääkige palun sellest arstile.

Teised sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 10-st) on mõnede vererakkude hulga, ringlevate rasvade sisalduse muutused; ravi varajases staadiumis maksaensüümide aktiivsuse ajutine tõus, suhkruisalduse tõus veres ja uriinis; kusi- ja kreatiinfosfokinaasitaseme tõus veres; näljatunne; pearinglus; rahutus; värisemine; ebatavalised liigutused (düskineesia); kõhukinnisus; suukuivus; lööve; jõuetus; äärmine väsimus; vedelikupeetus, mis võib viia käte, pahklude või jalgade paistetuse; palavik ja liigesvalu; seksuaalsuse häired, nt libiido langus meestel ja naistel või erektsioonihäired meestel.

Teised aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 100-st): ülitundlikkus (nt suu- ja kõriturse, sügelus, lööve); suhkurtõbi või suhkurtõve halvenemine, millega kaasneb vahel ketoatsidoos (ketoained veres ja uriinis) või kooma; krampid, tavaliselt sellisel juhul, kui need on varem esinenud (langetõbi); lihasjäikus või spasmid (sh silma liigutused); 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, südamerütmihäired, seletamatu äkksurm; pankreatiit, mis põhjustab tugevat kõhuvalu, palavikku ja iiveldust; maksahaigus, mis ilmneb naha kollasusega ja valgete laikudega silmas; lihastehaigus, 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 esinenud üksikuid surmajuhtumeid.

Parkinsoni tõbe põdevatel patsientidel võib ZYPREXA halvendada haigussümptomeid.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekria. 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 ZYPREXA't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte kasutada seda ravimit pärast pakendil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

Mitte hoida temperatuuril üle 25 °C. Valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

Pärast seda, kui ZYPREXA süstepulbrist on valmistatud lahus, kasutage seda ühe tunni jooksul. Pärast lahustamist vältige külmumist.

Kasutamata jäänud kogus tuleb hävitada.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida ZYPREXA sisaldab**

- Toimeaine on olansapiin. Iga viaal sisaldab 10 mg toimeainet.
- Abiained on laktoosmonohüdraat, viinhape, soolhape ja naatriumhüdroksiid.

### **Kuidas ZYPREXA välja näeb ja pakendi sisu**

ZYPREXA't väljastatakse viaalis kollase pulbrina. Üks ZYPREXA viaal sisaldab 10 mg olansapiini. Arst või meditsiiniõde valmistab sellest lahuse, mida manustatakse süstimise teel.

ZYPREXA süstepulbrit väljastatakse karpides, milles on 1 või 10 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Müügiloa hoidja: CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Saksamaa.

### **Tootja**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Hispaania.

### **Infoleht on viimati uuendatud**

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

-----  
(Augustusriba, mis võimaldab meditsiinitöötajale mõeldud informatsiooni eemaldada)

## INFORMATSIOON MEDITSIINITÖÖTAJALE

### ZYPREXA lahustamine ja manustamine

Lahustage ZYPREXA süstelahuse pulbrit ainult süsteveega.

ZYPREXA süstelahuse pulbrit ei tohi ühte süstlasse võtta ühegi müügiloleva ravimiga. Sobimatuse näiteid vt alljärgnevalt:

Olansapiini süstelahust ei tohi ühte süstlasse võtta haloperidooli süstelahusega, sest on tõestatud, et sellest tulenev madal pH lammutab aja jooksul olansapiini.

Olansapiini süstelahust ei tohi ühte süstlasse võtta ega koos kasutada bensodiasepiinidega.

### Pulber süstelahuse valmistamiseks

ZYPREXA süstelahuse pulbri lahustamisel rakendage parenteraalsete ravimite lahustamise standardseid aseptika võtteid.

1. Tõmmake 2,1 ml süstevett steriilsesse süstlasse. Süstige see ZYPREXA süstelahuse pulbri viaali.
2. Keerutage viaali seni, kuni selle sisu on täielikult lahustunud ning on tekkinud kollast värvi lahus. Viaalis sisaldub 11,0 mg olansapiini 5 mg/ml lahuseks. Kui 2,0 ml lahust on süstlasse tõmmatud, siis viaali ja süstlasse jääb 1 mg olansapiini, mis võimaldab 10 mg olansapiini väljastamist.
3. Järgnevas tabelis on esitatud olansapiini erinevate annuste väljastamisele vastavad süstelahuse kogused:

Annus (mg)	Injektsiooni maht (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Manustage lahus intramuskulaarselt. Mitte manustada intravenoosselt ega subkutaanselt.
5. Hävitage süstal ja kasutamata jäänud lahus vastavalt sellekohastele kliinilistele protseduuridele.
6. Kasutage lahus ära kohe, 1 tunni jooksul pärast lahustamist. Säilitada temperatuuril kuni 25 °C. Vältida külmumist.

Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid visuaalselt uurida, et avastada neis leiduda võivaid tahkeid osakesi.