

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPADHERA 210 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 210 mg оланзапин (olanzapine). След разтваряне всеки ml суспензия съдържа 150 mg оланзапин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Прах: жълт плътен

Разтворител: прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Поддържащо лечение при възрастни пациенти с шизофрения, достатъчно стабилизирани по време на остро лечение с перорален оланзапин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ZYPADHERA 210 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване не трябва да се обърква с оланзапин 10 mg прах за инжекционен разтвор.

Дозировка

Преди прилагане на ZYPADHERA пациентите трябва да са лекувани първоначално с перорален оланзапин за установяване на поносимостта и повлияването.

За да се определи първата доза ZYPADHERA за всички пациенти, трябва да се разгледа схемата в таблица 1.

Таблица 1 Препоръчителна дозова схема за перорален оланзапин и ZYPADHERA

| Прицелна перорална доза оланзапин | Препоръчителна начална доза ZYPADHERA | Поддържаща доза след 2 месеца лечение с ZYPADHERA |
|-----------------------------------|--|---|
| 10 mg/ден | 210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици | 150 mg/2 седмици или 300 mg/4 седмици |
| 15 mg/ден | 300 mg/2 седмици | 210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици |
| 20 mg/ден | 300 mg/2 седмици | 300 mg/2 седмици |

Адаптиране на дозата

Пациентите трябва да се мониторираат внимателно за признаци на рецидив през първите един до два месеца на лечение. По време на антипсихотично лечение подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва непосредствено да се мониторираат през този период. По време на лечението дозата може впоследствие да се коригира на базата на индивидуалното клинично състояние. След клинична преоценка дозата може да се коригира в диапазона 150 mg до 300 mg всеки 2 седмици или 300 до 405 mg всеки 4 седмици. (таблица 1)

Добавяне

Добавянето на перорален оланзапин не е потвърдено в двойно-слепи клинични проучвания. Ако перорално добавяне на оланзапин е клинично показано, то комбинираната обща доза оланзапин от двете форми не трябва да превишава съответната максимална перорална доза оланзапин от 20 mg/дневно.

Преминаване на други антипсихотични лекарствени продукти

Няма систематично събрани данни конкретно по отношение на преминаване на пациентите от ZYPADHERA на други антипсихотични лекарствени продукти. Поради бавното разтваряне на оланзапин памоат сол, осигуряващо бавно постоянно освобождаване на оланзапин, което завършва около шест до единадесет месеца след последната инжекция, е необходимо наблюдение от клиницист, особено през първите два месеца след преустановяване на ZYPADHERA, когато се преминава на друг антипсихотичен продукт, и се счита за подходящо от медицинска гледна точка.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

ZYPADHERA не е систематично проучван при пациенти в старческа възраст (> 65 години). ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. По-ниска начална доза (150 mg/4 седмици) не е показана рутинно, но трябва да се обмисли при хора на 65 и повече години, когато клинични фактори дават основание за това. Не се препоръчва започване на лечение със ZYPADHERA при пациенти > 75 години (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

ZYPADHERA не трябва да се използва при такива пациенти, ако не е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. При такива пациенти трябва да се обмисли по-ниска начална доза (150 mg всеки 4 седмици). В случаи на умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh клас А или Б) началната доза трябва да бъде 150 mg всеки 4 седмици и да се увеличава с повишено внимание.

Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон не се нуждаят от рутинна промяна при непушачите в сравнение с пушачите. Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене. Препоръчва се клинично проследяване и може да се обмисли повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. точка 4.5).

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушачи), трябва да се има предвид намаляване на дозата. Когато е показано повишаване на дозата при тези пациенти, то трябва да се извършва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ZYPADHERA при деца и юноши под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО (вж. точка 4.4)

ZYPADHERA трябва да се прилага само чрез интрамускулна инжекция, дълбоко в глутеалната област, от медицински специалист, който е обучен за подходящата инжекционна техника, и на места, където може да се гарантира наблюдение след инжектирането и има достъп до подходящи медицински грижи в случай на предозиране.

След всяка инжекция пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал поне 3 часа за признаци и симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин. Непосредствено преди напускането на здравното заведение трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито и да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнения за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали (вж. точка 4.4). 3-часовият период на наблюдение трябва да се удължи по клинични показания за пациентите, които проявяват някакви признаци или симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин.

За указания за употреба вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти, за които е известно, че имат риск от закритоъгълна глаукома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се обърне специално внимание за прилагане на подходяща техника на инжектиране, за да се избегне непреднамереното интравазално или подкожно инжектиране (вж. точка 6.6).

Употреба при пациенти, които са в остро възбудно или в тежко психотично състояние

ZYPADHERA не трябва да се използва за лечение на пациенти с шизофрения, които са в остро възбудно или тежко психотично състояние, изискващо незабавен контрол на симптомите.

Постинжекционен синдром

По време на предмаркетингови клинични проучвания с ZYPADHERA при пациенти след инжектиране на ZYPADHERA са съобщавани реакции, които се проявяват с признаци и симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин. Тези реакции настъпват при <0,1% от инжектираните и приблизително при 2% от пациентите. Повечето от тези пациенти развиват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно разстройство). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресивност, замаяване, слабост, хипертония и гърчове. В повечето случаи първоначалните признаци и симптоми, свързани с тази реакция, се появяват в рамките на 1 час след инжектиране и при всички случаи е съобщавано, че пълно възстановяване става в рамките на

24-72 часа след инжектирането. Реакциите се наблюдават рядко (< 1 на 1 000 инжекции) между 1 и 3 часа и много рядко (< 1 на 10 000 инжекции) след 3 часа. Пациентите трябва да са уведомени относно този потенциален риск и за необходимостта да бъдат наблюдавани за 3 часа в здравно заведение всеки път, когато се прилага ZYPADHERA. Постмаркетинговите съобщения за постинжекционен синдром, след получаване на разрешението за употреба на ZYPADHERA, като цяло съответстват на случаите, наблюдавани при клиничните проучвания.

След всяка инжекция пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал поне 3 часа за признаци и симптоми на предозиране на оланзапин.

Непосредствено преди напускането на здравното заведение, трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнение за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали. 3-часовият период на наблюдение трябва да се удължи по клинични показания за пациентите, които проявяват някакви признаци и симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин.

За остатъка от деня след инжекцията пациентите трябва да бъдат посъветвани да следят за признаци и симптоми на предозиране вследствие на постинжекционните нежелани лекарствени реакции, да са в състояние да получат помощ, ако се нуждаят и, че не трябва да шофират или да работят с машини (вж. точка 4.7).

Ако парентерални бензодиазепини са крайно необходими за овладяване на постинжекционните нежелани реакции, се препоръчва внимателна оценка на клиничния статус за прекомерна седация и за кардиореспираторна депресия (вж. точка 4.5).

Нежелани събития, свързани с мястото на инжектиране

Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с мястото на инжектиране, е болка. Болшинството от тези реакции са съобщавани като „леки“ до „умерени“ по тежест. В случай, че се наблюдава нежелана реакция, свързана с мястото на приложение, трябва да се вземат подходящи мерки за овладяване на това събитие (вж. точка 4.8).

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба при пациенти с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, поради повишаване на смъртността и риска от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 3,5% срещу 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, недоимъчно хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин перорално, в сравнение с плацебо-третираните пациенти, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани лекарствени реакции (МСНЛС събития напр., инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНЛС при пациенти, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 1,3% срещу 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин перорално или с

плацебо, които са преживели мозъчно-съдово събитие, са имали предшестващи рискови фактори. Във връзка с лечението с оланзапин като рискови фактори за МСНЛС са идентифицирани възраст > 75 години и съдова/смесена форма на деменция. В тези проучвания не е установена ефективността на оланзапин.

Болест на Parkinson

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с лечение с допаминови агонисти, при пациенти с болестта на Parkinson. В клинични проучвания много често са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации и по-често в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8), а пероралният оланзапин не е по-ефективен отколкото плацебо при лечението на психотичните симптоми. В тези проучвания първоначално се е изисквало пациентите да бъдат стабилни при най-ниската ефективна доза от антипаркинсонови лекарствени продукти (допаминов агонист) и да останат на същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозировка по време на проучването. Пероралното прилагане на оланзапин е започнало с доза 2,5 mg/дневно и дозата е титрирана до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Във връзка с перорален оланзапин също са получени съобщения за редки случаи, докладвани като НМС. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, промяна в психичния статус и данни за нестабилност на автономната нервна система (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, обилно изпотяване и сърдечна дисритмия). Допълнителните признаци могат да включват повишена креатин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и симптоми, показателни за НМС, или е налице неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, всички антипсихотични лекарства, включително и оланзапин, трябва да се спрат.

Хипергликемия и диабет

Хипергликемия и/или развитие, или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, са съобщавани нечесто, включително няколко случая с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е съобщавано за предшестващо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящо клинично мониториране съгласно използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например измерване на кръвната захар на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това ежегодно. Пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително ZYPADHERA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване контрола на глюкозата. Телесното тегло трябва да се контролира редовно, например на изходно ниво, на 4-та, 8-та и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това на всеки три месеца.

Променни в липидите

Нежелани промени в липидите са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се контролират както е подходящо от клинична гледна точка, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. При пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително ZYPADHERA, липидите трябва да се мониторира редовно, съгласно използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това на всеки 5 години.

Антихолинергична активност

Макар че оланзапин показва антихолинергична активност *in vitro*, опитът при клинични проучвания показва ниска честотата на свързани събития. Все пак, тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен се препоръчва той да бъде предписван с повишено внимание при пациенти с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и свързани с това състояния.

Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази ALT и AST, особено в ранния етап на лечението. Изисква се повишено внимание при пациенти с повишени ALT и/или AST, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, при пациенти с предшестващи състояния, свързани с ограничени функционални резерви на черния дроб, и при пациенти, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаи, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекъснато.

Неутропения

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които по някаква причина са с нисък брой на левкоцитите и/или неутрофилите, при пациенти, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирано подтискане на костния мозък/костно-мозъчна токсичност, при пациенти с подтискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациенти със състояния на хипереозинофилия или с миелопролиферативно заболяване. Неутропения обикновено се съобщава, когато едновременно се прилагат оланзапин и валпроат (вж. точка 4.8).

Прекъсване на лечението

При внезапно спиране на пероралния оланзапин рядко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) са съобщавани остри симптоми като изпотяване, инсомния, тремор, тревожност, гадене или повръщане.

QT-интервал

В клинични проучвания с перорален оланзапин са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (Fridericia QT корекция [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ниво при пациенти с изходно ниво на QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. В клинични проучвания с оланзапин прах за инжекционен разтвор или с ZYPADHERA оланзапин не се свързва с постоянно удължаване на абсолютния QT- или на QTc- интервала. Трябва обаче, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с вроден синдром на удължен QT-интервал, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

Тромбоемболизъм

Нечесто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) е съобщавано за временна връзка на лечението с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозен тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр., обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

Общо действие върху ЦНС

Като се имат предвид първичните ефекти на оланзапин върху ЦНС, трябва да се внимава при комбинирането с други централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е оланзапин да антагонизира ефектите на директните и индиректни агонисти на допамина.

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или изложени на фактори, които могат да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, когато са лекувани с оланзапин. При повечето от тези случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност една година или по-малко от година оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на възникнала по време на лечението дискинезия. Все пак рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителната експозиция и затова, ако се проявят признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин, е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Тези симптоми могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст е наблюдавана нечесто ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично измерване на кръвното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано за случай на внезапна сърдечна смърт. В ретроспективно обсервационно кохортно проучване рискът от предполагаема внезапна сърдечна смърт при пациенти, лекувани с оланзапин, е приблизително два пъти по-висок от риска при пациентите, които не употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за употреба при лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително повишаване на теллото, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива (вж. точки 4.8 и 5.1).

Употреба при пациенти в старческа възраст (> 75 години)

Няма информация за употребата на ZYPADHERA при пациенти > 75 години. Поради биохимични и физиологични промени и редукция на мускулна маса не се препоръчва започване на лечение с тази лекарствена форма при тази подгрупа пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

С повишено внимание трябва да се подхожда при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да индуцират хипотония или седация.

Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, вещества, които могат специфично да индуцират или инхибират този изоензим, могат да повлияят фармакокинетиката на оланзапин.

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да се индуцира от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до намаляване на концентрациите на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличаване на клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично мониториране и при необходимост може да се обмисли увеличаване на дозата на оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличение на C_{max} на оланзапин след прилагане на флувоксамин е било 54 % при жени непущачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличение на AUC на оланзапин е било респективно 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или други инхибитори на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли по-ниска начална доза на оланзапин. Намаляване дозата на оланзапин трябва да се има предвид, в случай на започнато лечение с инхибитор на CYP1A2.

Не се установява сигнификантно повлияване на фармакокинетиката на оланзапин от флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), еднократни дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин.

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на директните и индиректните допаминови агонисти.

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следователно не се очаква специално взаимодействие, както се потвърждава в *in vivo* проучвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от описаните по-долу активни вещества: трициклични антидепресанти (повлияващи предимно метаболитния път CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не е доказано взаимодействие при едновременно прилагане на оланзапин с литий или бипериден.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показва необходимост от корекция на дозировката на валпроат след включване едновременно на оланзапин.

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти, които могат да доведат до депресия на централната нервна система..

Не се препоръчва едновременната употреба на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага с повишено внимание едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като опитът при хора е ограничен, оланзапин трябва да се използва по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

При новородени кърмачета, изложени на антипсихотици (включително оланзапин) през третия триместър на бременността, има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Кърмене

В проучване на перорален оланзапин при здрави кърмачки оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция при кърмачета (mg/kg) в стационарно състояние е изчислена на 1,8 % от дозата, която е приела майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

Фертилитет

Ефектите върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като, оланзапин може да причини сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени във връзка с управлението на машини, включително моторни превозни средства.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с опасни машини през остатъка от деня след всяка инжекция, поради възможността за случай на постинжекционен синдром, водещ до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с оланзапин помоат

Наблюдавани са реакции на постинжекционен синдром при ZYPADHERA, водещи до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4). Клиничните признаци и симптоми включват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно нарушение). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресия, замаяност, слабост, хипертония и гърчове.

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при пациентите, лекувани с ZYPADHERA, са подобни на тези, наблюдавани при прилагане на перорален оланзапин. В клинични проучвания с ZYPADHERA единствената нежелана реакция, докладвана със статистически значимо по-висока честота в групата на ZYPADHERA в сравнение с плацебо групата, е седация (ZYPADHERA 8,2%, плацебо 2,0%). Сред всички пациенти, третираны с ZYPADHERA, седация е съобщавана при 4,7% от пациентите.

В клинични проучвания с ZYPADHERA честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с мястото на инжектиране, е приблизително 8%. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция, свързана с мястото на инжектиране, е болка (5%); някои други съобщени нежелани лекарствени реакции са (с намаляваща честота): нодулен тип реакции, еритемен тип реакции, неспецифични реакции на мястото на инжектиране, дразнене, едемен тип реакции, кръвонасядане, хеморагия и анестезия. Тези събития се наблюдават при около 0,1 до 1,1% от пациентите.

В обзор на данните за безопасност от клинични проучвания и спонтанни съобщения от постмаркетинговия период, за абсцес на мястото на инжектиране е съобщавано рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с оланзапин

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани след прилагане на оланзапин.

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на оланзапин в клинични проучвания, са сънливост, повишаване на теллото, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, замайване, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
|---|---|---|-------------------------------|----------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | | |
| | Еозинофилия ¹⁰ Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰ | | Тромбоцитопения ¹¹ | |
| Нарушения на имунната система | | | | |
| | | Свръхчувствителност ¹¹ | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | | | |
| Повишаване на теллото ¹ | Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит | Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹ | Хипотермия ¹² | |

| Нарушения на нервната система | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Сомнолентност | Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶ | Гърчове, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия | Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12} | |
| Сърдечни нарушения | | | | |
| | | Брадикардия Удължаване на QT _c – интервала (вж. точка 4.4) | Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹ | |
| Съдови нарушения | | | | |
| Ортостатична хипотония ¹⁰ | | Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4) | | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | | | |
| | | Епистаксис ⁹ | | |
| Стомашно-чревни нарушения | | | | |
| | Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи констипация и сухота в устата | Подуване на корема ⁹ | Панкреатит ¹¹ | |
| Хепатобилиарни нарушения | | | | |
| | Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансфери (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4) | | Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹ | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | | |
| | Обрив | Реакция на фоточувствителност Алопеция | | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | | | |
| | Артралгия ⁹ | | Рабдомиолиза ¹¹ | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | |
| | | Инконтиненция на урината Ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹ | | |
| Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период | | | | |
| | | | | Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6) |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | | | |
| | Еректилна | Аменорея | Приапизъм ¹² | |

| | | | | |
|---|---|--|-------------------------------------|--|
| | дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени | Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | | | |
| | Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰ Болка на мястото на инжектиране | | Абсцес на мястото на инжектиране | |
| Изследвания | | | | |
| Повишени плазмени нива на пролактин ⁸ | Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гама- глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰ | Повишен общ билирубин | | |

¹ Клинично значимо повишаване на теглото е наблюдавано през всички изходни стойности на индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 47 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ спрямо изходното телесно тегло е много често (22,2%), $\geq 15\%$ е често (4,2%), $\geq 25\%$ е нечесто (0,8%). Много често пациенти наддават $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ от изходното си телесно тегло при дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) (съответно, 64,4%, 31,7% и 12,3%).

² Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-големи при пациенти без данни за нарушение на регулация на липидите на изходно ниво.

³ Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ($< 5,17$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 6,2$ mmol/l). Промени в нивата на общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 6,2$ mmol/l) са много чести.

⁴ Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ($< 5,56$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност (≥ 7 mmol/l). Промени в глюкозата на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) до най-висока стойност (≥ 7 mmol/l) са много чести.

⁵ Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ($< 1,69$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 2,26$ mmol/l). Промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 2,26$ mmol/l) са много чести.

⁶ В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е числено по-висока, но без статистически значима разлика, в сравнение с плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти се наблюдава по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липса на подробна информация относно анамнезата за минали отделни остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения, понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин

предизвиква по-малко случаи на тардивна дискинезия и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

⁷ Остри симптоми като потене, инсомния, тремор, тревожност, гадене и повръщане са докладвани при внезапно спиране на оланзапин.

⁸ В клинични проучвания до 12 седмици плазмените концентрации на пролактин превишават горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30 % от лекуваните с оланзапин пациенти, които имат нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти повишенията на стойностите обикновено са умерени и остават под двукратната стойност на горната граница на нормалния диапазон.

⁹ Нежелано събитие, установено от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹⁰ Както е оценено от измерените стойности от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹¹ Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с определена честота, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин.

¹² Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с изчислена честота на горната граница на 95% доверителен интервал, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин.

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

Делът на пациентите с нежелани клинично значими промени в повишаването на теглото, глюкозата, общия/LDL/HDL холестерол или триглицеридите, се увеличава във времето. При възрастни пациенти, които завършват 9-12 месечно лечение, степента на нарастване на средните нива на глюкоза в кръвта се забавя след приблизително 6 месеца.

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция лечението с оланзапин се свързва с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. точка 4.4). Много често нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са абнормна походка и падания. Често са наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

При клинични проучвания с пациенти с лекарствено-индуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болестта на Паркинсон, много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации.

При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и оланзапин води до честота на неутропения 4,1%; потенциален допринасящ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Оланзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ($\geq 10\%$) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължително лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполярно разстройство е свързано с повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания с дизайн за сравняване на юноши и възрастни, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

Следната таблица обобщава нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само при клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастните при сравними експозиции. Степента на повишаване на теглото и делът на пациентите в юношеска възраст, които имат клинично значимо повишаване на теглото, са по-големи при дългосрочна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

| |
|---|
| Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото ¹³ , повишени нива на триглицериди ¹⁴ , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол ¹⁵ |
| Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност). |
| Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата |
| Хепатобилиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4). |
| Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин ¹⁶ . |

¹³ След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 22 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло (kg) е много често (40,6%), $\geq 15\%$ от изходното телесно тегло е често (7,1%), а $\geq 25\%$ често (2,5%). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4% наддават $\geq 7\%$, 55,3% наддават $\geq 15\%$, а 29,1% наддават $\geq 25\%$ от изходното си телесно тегло.

¹⁴ Наблюдават се при нормални изходни нива на гладно ($< 1,016$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l), и промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Промени в общия холестерол на гладно от нормални изходни нива ($< 4,39$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са наблюдавани често. Промени в общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са много чести.

¹⁶ Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позодирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Ако се наблюдават признаци и симптоми на предозиране, съответстващи на постинжекционния синдром, трябва да се вземат подходящи поддържащи мерки (вж. точка 4.4).

Макар че предозиране е по-малко вероятно при парентерални, отколкото при перорални лекарствени продукти, по-долу е представена референтна информация за предозиране с перорален оланзапин.

Признаци и симптоми

Много честите симптоми при предозиране (честота > 10%) включват тахикардия, възбуда/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и намалено ниво на съзнание, вариращо от седация до кома.

Други медицински значими последици на предозирането са делир, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни сърдечни нарушения (< 2% от случаите на предозиране) кардио-пулмонален арест. Фатални изходи са докладвани при остро перорално предозиране с доза не по-ниска от 450 mg, но също е докладвано преживяване на остро предозиране с приблизително 2 g перорален оланзапин.

Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на функцията на жизненоважните органи в съответствие с клиничното състояние, включващо лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и поддръжка на дихателната функция. Да не се използват епинефрин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторирането на сърдечно-съдовата система е необходимо за откриване на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05A H03

Фармакодинамични ефекти

Оланзапин е антипсихотично, антимагинно и стабилизиращо настроението средство, което показва широк фармакологичен профил по отношение на множество рецепторни системи.

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α₁ адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението на животни показват 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, съответстващ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5-HT₂, отколкото към допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5-HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологични

изследвания доказват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност, в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия – ефект, показателен за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен” тест.

В проучвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ) при пациенти, лекувани с ZYPADHERA (300 mg/4 седмици), средното заемане на D₂ рецепторите е 60% или повече в края на 6-месечния период – ниво, съответстващо на установеното по време на лечение с перорален оланзапин.

Клинична ефикасност

Ефективността на ZYPADHERA при лечението и поддържащото лечение на шизофрения е в съответствие с установената ефективност на пероралната лекарствена форма на оланзапин.

Общо 1 469 пациенти с шизофрения са включени с две основни проучвания:

Първото 8-седмично, плацебо контролирано проучване е проведено при възрастни пациенти (n=404) с остри психотични симптоми. Пациентите са рандомизирани да получат инжекции ZYPADHERA 405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици, 210 mg на всеки 2 седмици или плацебо на всеки 2 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. Общият резултат по PANSS (Positive and Negative Symptom Scores) показва значимо подобрение от изходното ниво (изходен среден общ резултат по PANSS 101) до крайната точка (средни промени съответно -22,57, -26,32, -22,49) при всяка от дозите ZYPADHERA (405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици и 210 mg на всеки 2 седмици) в сравнение с плацебо (средна промяна -8,51). При посещенията средната промяна от изходно ниво до крайния общ резултат по PANSS показва, че до ден 3 пациентите от лечебните групи 300 mg/2 седмично и 405 mg/4 седмично имат статистически по-голямо намаляване на общия резултат по PANSS в сравнение с плацебо (съответно -8,6, -8,2, и -5,2). Всичките три лечебни групи на ZYPADHERA показват статистически значимо по-голямо подобрение отколкото плацебо, с начало до края на седмица 1. Тези резултати потвърждават ефективност на ZYPADHERA при лечение в продължение на 8 седмици и ефект на лекарствения продукт, наблюдаван още на 1-вата седмица след започване на лечението с ZYPADHERA.

Второто дългосрочно проучване е при клинично стабилни пациенти (n=1 065) (изходен среден общ резултат по PANSS 54,33 до 57,75), които първоначално са лекувани с перорален оланзапин за 4 до 8 седмици и след това са преминали на перорален оланзапин или на ZYPADHERA за 24 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. При лечебните групи със ZYPADHERA по 150 mg и 300 mg, прилагани всеки 2 седмици (доза, събирани за анализ), и по 405 mg, прилагани всеки 4 седмици, има не по-малка ефективност спрямо комбиниранияте дози от 10, 15 и 20 mg за перорален оланзапин (доза, събирани за анализ), като е оценено по честотите на обостряне на симптомите на шизофренията (съответни честоти на обостряне, 10%, 10% и 7%). Екзацербацията е оценявана посредством влошаване на точките по BPRS позитивната скала (BPRS Positive scale) от PANSS и хоспитализация поради влошаване на позитивните психотични симптоми. При смесената лечебна група с дози 150 mg и 300 mg/2 седмици има не по-малка ефективност спрямо лечебната група с доза 405 mg/4 седмици (честоти на екзацербация 10% за всяка група) на 24-тата седмица след рандомизацията.

Педиатрична популация

ZYPADHERA не е проучван при педиатричната популация. Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания на перорален прием на оланзапин при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с

биполярно разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 юноши. Перорален оланзапин е използван като променяща се доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точка 4.4 и точка 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният циркулиращ в кръвта метаболит е 10-N-глюкуронид. За образуването на N-дезметил и 2-хидроксиметил метаболитите допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6; и двата показват значително по-ниска *in vivo* фармакологична активност, отколкото оланзапин в проучвания при животни. Преобладаващата фармакологична активност се дължи на изходното вещество оланзапин.

След еднократно интрамускулно инжектиране на ZYPADHERA, бавното разтваряне на оланзапин памоатовата сол в мускулната тъкан започва незабавно и осигурява бавно постоянно освобождаване на оланзапин за повече от четири седмици. Освобождаването постепенно намалява в рамките на осем до дванадесет седмици. Не е необходимо добавяне на антипсихотици при започване на лечението със ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

Комбинирането на профил на освобождаване и схема на прилагане (i.m. инжектиране на всеки две или четири седмици) води до постоянни плазмени концентрации на оланзапин. Плазмените концентрации остават измерими за няколко месеца след всяко инжектиране на ZYPADHERA. Полуживотът на оланзапин след прилагане на ZYPADHERA е 30 дни в сравнение с 30 часа след перорално приложение. Резорбцията и елиминирането завършват приблизително шест до осем месеца след последното инжектиране.

Разпределение

Пероралният оланзапин се разпределя бързо. Свързването на оланзапин с плазмените протеини е приблизително 93% при концентрации в границите от 7 до около 1 000 ng/ml. В плазмата оланзапин е свързан с албумин и α 1-кисел гликопротеин.

След многократно интрамускулно прилагане на 150 до 300 mg ZYPADHERA на всяка втора седмица, 10-ият до 90-ият перцентил на плазмените концентрации на оланзапин в стационарно състояние са между 4,2 и 73,2 ng/ml. Плазмените концентрации на оланзапин, наблюдавани в дозовия диапазон от 150 mg всеки 4 седмици до 300 mg всеки 2 седмици, илюстрират повишена системна експозиция на оланзапин при повишени дози ZYPADHERA. През първите три месеца на лечение с ZYPADHERA се наблюдава кумулиране на оланзапин, но няма допълнително кумулиране по време на продължителна употреба (12 месеца) при пациенти, инжектирани с дози до 300 mg всеки две седмици.

Елиминиране

Плазменият клирънс на оланзапин след перорално приложение е по-нисък при жени (18,9 l/час) в сравнение с мъже (27,3 l/час), както и при непушачи (18,6 l/час) в сравнение с пушачи (27,7 l/час). В клинични проучвания с ZYPADHERA са наблюдавани подобни различия във фармакокинетиката между мъже и жени, и между пушачи и непушачи. Все пак степента на

влияние на пола или тютюнопушенето върху клирънса на оланзапин е малка в сравнение с общата вариабилност между индивидите.

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани конкретни проучвания с ZYPADHERA при пациенти в старческа възраст. ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията пациенти в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин. При здрави хора в старческа възраст (65 години и повече) средният елиминационен полуживот е удължен в сравнение с по-млади лица (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, наблюдавана при хора в старческа възраст, е в границите на тази за по-млади лица. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 години дози от 5 до 20 mg/дневно не са свързани с различен профил на нежелани лекарствени реакции.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/минута) няма значима разлика в средния елиминационен полуживот (37,7 срещу 32,4 часа) или в клирънса (21,2 срещу 25,0 l/час) в сравнение със здрави лица. Проучване mass balance показва, че около 57% от белязания с радиоактивен изотоп оланзапин се установява в урината главно под формата на метаболити. Макар че при пациенти с увредена бъбречна функция не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с бъбречно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

Пушачи

При пушачи с лека степен на чернодробна дисфункция средният елиминационен полуживот (39,3 часа) на перорално приложен оланзапин е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) – намален, аналогично на здрави непушачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час). Макар че при пациенти с чернодробно увреждане не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с чернодробно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

В изследване на перорален оланзапин, приложен при представители на европейската раса, японци и китайци, не са установени разлики във фармакокинетичните параметри сред трите популации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания за безопасност са извършени с използването на оланзапин памоат монохидрат. Основните резултати, установени в проучвания за токсичност при многократно прилагане (плъхове, кучета), в 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове и в проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, зайци), са ограничени до реакции на мястото на инжектиране, за които не могат да се определят NOAEL. Не може да се установи нов токсичен ефект, дължащ се на системна експозиция на оланзапин. Все пак системните концентрации в тези проучвания в повечето случаи са по-ниски от тези, наблюдавани при ефективни нива при проучванията при перорално приложение, затова информацията за перорален оланзапин е дадена по-долу за справка.

Остра (при единична доза) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачи са характерни за мощните антипсихотични съединения: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, саливация и потискане на наддаването на тегло. Медианата на леталните дози е приблизително 210 mg/kg (при мишки) и 175 mg/kg (при плъхове). Кучетата понасят еднократни перорални дози до

100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Клиничните признаци включват седация, атаксия, тремор, повишена сърдечна честота, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а по-високи дози - до непълна загуба на съзнание.

Токсичност при многократно прилагане

В проучвания при мишки с продължителност до 3 месеца и при плъхове и кучета с продължителност до 1 година, преобладаващите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. Обратимите ефекти, съответстващи на повишени нива на пролактин при плъхове, включват намаляване на теглото на яйчниците и матката, както и морфологични промени във влагалищния епител и в млечните жлези.

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително доза-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват, обаче, доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, третирани с дози от 8 или 10 mg/kg/дневно (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека при прием на доза от 12 mg), се развива обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенни ефекти. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половите цикли се засягат при дози 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хора), а репродуктивните параметри се засягат при плъхове, на които е давана доза 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при хора). В поколението на плъхове, на които е даван оланзапин, се наблюдават забавяне в развитието на плода и преходно намаляване на нивото на активност при малките животни.

Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност, при пълния набор проведени стандартни тестове, включващи тестове за бактериални мутации и *in vitro* и перорални *in vivo* тестовете при бозайници.

Карциногенност

Въз основа на резултатите от проучванията при перорално приложение при мишки и плъхове е направено заключението, че оланзапин не е карциногенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Няма помощни вещества

Разтворител

Кармелоза натрий

Манитол

Полисорбат 80

Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен с тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне във флакона: 24 часа. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

Химичната и физичната стабилност на суспензията във флакона е доказана за 24 часа при 20-25 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече 24 часа при температура 20-25°С.

6.4 Специални условия за съхранение

Да не се охлажда или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

210 mg прах: стъклен флакон тип I. Бромбутилова запушалка с червенокафява обкатка.
3 ml разтворител: стъклен флакон тип I. Бутилова запушалка с лилава обкатка.
Една картонена кутия съдържа един флакон с прах и един флакон с разтворител, една Нуродермис спринцовка от 3 ml с предварително прикрепена обезопасена игла 19-G 38 mm, една обезопасена Нуродермис игла 19-G 38 mm и една обезопасена Нуродермис игла 19-G 50 mm.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

САМО ЗА ДЪЛБОКО ИНТРАМУСКУЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ В ГЛУТЕАЛНАТА ОБЛАСТ. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие на местните изисквания.

Разтваряне (Реконституиране)

СТЪПКА 1: Подготовка на материалите

Препоръчва се използването на ръкавици, тъй като ZYPADHERA може да раздразни кожата.

Разтваряйте (реконституируйте) ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване само с разтворителя, осигурен в опаковката, като използвате стандартна асептична техника за разтваряне (реконституиране) на продукти за парентерално приложение.

СТЪПКА 2: Определяне на обема на разтворителя за разтваряне (рекоституиране)

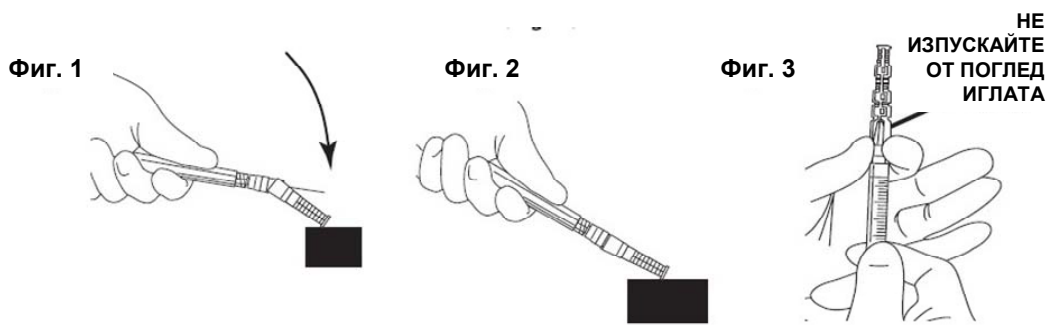
В тази таблица е дадено количеството разтворител, необходимо за разтваряне (рекоституиране) на ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

| ZYPADHERA количество на ативното вещество във флакон (mg) | Обем на разтворителя за прибавяне (ml) |
|---|---|
| 210 | 1,3 |
| 300 | 1,8 |
| 405 | 2,3 |

Важно е да се отбележи, че във флакона има повече разтворител, отколкото е необходимо за разтваряне (рекоституиране).

СТЪПКА 3: Разтваряне (рекоституиране) на ZYPADHERA

1. Разрохкайте праха чрез леко почукване на флакона.
2. Отворете предварително опакованата Нурodermic спринцовка и иглата със защитното приспособление. Отворете блистерната торбичка и отстранете приспособлението. Прикрепете спринцовката (ако вече не е прикрепена) към луер-връзката на приспособлението с леко въртеливо движение. Поставете иглата здраво върху приспособлението чрез натиск и завъртане по посока на часовниковата стрелка, след това издърпайте директно капачката на иглата от иглата. Неспазването на тези указания може да доведе до убождане с иглата.
3. Изтеглете предварително определения обем разтворител (Стъпка 2) в спринцовката.
4. Инжектирайте обема разтворител във флакона с прах.
5. Изтеглете въздуха, за да се изравни налягането във флакона.
6. Отстранете иглата като държите флакона, насочен нагоре, за да се предотврати загуба на разтворител.
7. Включете защитното приспособление на иглата. Притиснете иглата към обвивката като използвате техника с една ръка. Изпълнете техниката с една ръка като **ВНИМАТЕЛНО** притиснете обвивката към плоска повърхност. **КОГАТО ОБВИВКАТА СЕ ПРИТИСНЕ (Фиг. 1), ИГЛАТА ВЛИЗА ПЛЪТНО В ОБВИВКАТА (Фиг. 2).**
8. Убедете се визуално, че иглата изцяло е включена в защитната обвивка на иглата. Когато е необходимо при определена медицинска процедура, само отстранете приспособлението с включената игла от спринцовката. Отстранява се чрез хващане на луер накрайника на защитното приспособление на иглата с палеца и показалеца, като свободните пръсти се държат далече от края на приспособлението, съдържащо върха на иглата (Фиг. 3).



9. Почукайте флакона силно и няколкократно върху твърда повърхност, докато престане да се вижда прах. Поставете за защита мека подложка на повърхността (вж. Фигура А)



Фигура А: Почукайте силно, за да се смеси

10. Проверете визуално флакона за бучки. Несуспендираният прах изглежда като жълти, сухи бучки, полепнали по флакона. Ако останат бучки, може да е необходимо допълнително почукване. (вж. Фигура Б).



Несуспендиран: видими бучки

Суспендиран: без бучки

Фигура Б: Проверете за несуспендиран прах и ако е необходимо повторете почукването.

11. Разклатете флакона енергично докато суспензията стане гладка на вид и хомогенна на цвят и консистенция. Суспендираният продукт ще бъде жълт и непрозрачен. (вж. Фигура В)



Фигура В: Разклатете енергично флакона

Ако се образува пяна, оставете флакона изправен, за да изчезне пяната. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Разтвореният (реконституираният) ZYPADHERA остава стабилен за 24 часа във флакона.

Прилагане

СТЪПКА 1: Инжектиране на ZYPADHERA

Тази таблица дава крайните обеми на ZYPADHERA суспензия за инжектиране.

Концентрацията на суспензията е 150 mg/ml оланзапин.

| Доза (mg) | Краен обем за инжектиране (ml) |
|-----------|--------------------------------|
| 150 | 1,0 |
| 210 | 1,4 |
| 300 | 2,0 |
| 405 | 2,7 |

1. Определете коя игла ще използвате, за да приложите инжекцията на пациента. За пациенти със затлъстяване за инжектиране са препоръчва 50 mm игла.

- Ако за инжектирането се използва 50 mm игла, прикрепете 38 mm обезопасена игла към спринцовката, за да изтеглите необходимия обем от суспензията.
 - Ако за инжектирането се използва 38 mm игла, прикрепете 50 mm обезопасена игла към спринцовката, за да изтеглите необходимия обем от суспензията.
2. Бавно изтеглете желаното количество. Малко излишен продукт ще остане във флакона.
 3. Включете защитното приспособление на иглата и отстранете иглата от спринцовката.
 4. Прикрепете останалата обезопасена игла към спринцовката преди да инжектирате. Щом като суспензията е изтеглена от флакона, тя трябва незабавно да се инжектира.
 5. Изберете и подгответе място за инжектиране в седалищната област. **ДА НЕ СЕ ИНЖЕКТИРА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.**
 6. След въвеждане на иглата, аспирирайте за няколко секунди, за да се уверите, че не се появява кръв. Ако в спринцовката се изтегли каквато и да е кръв, изхвърлете спринцовката и дозата и започнете отново процедурата по разтваряне и прилагане. Инжектирането трябва да се извърши с устойчиво, постоянно налягане.
НЕ МАСАЖИРАЙТЕ МЯСТОТО НА ИНЖЕКТИРАНЕ.
 7. Включете защитното приспособление на иглата.(Фиг. 1 и 2)
 8. Изхвърлете флаконите, спринцовката, иглите и неизползвания разтворител съгласно съответните клинични процедури. Флаконът е само за еднократна употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 – 5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/479/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/11/2008

Дата на последно подновяване: 26/08/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPADHERA 300 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 300 mg оланзапин (olanzapine). След разтваряне всеки ml суспензия съдържа 150 mg оланзапин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Прах: жълт плътен

Разтворител: прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Поддържащо лечение при възрастни пациенти с шизофрения, достатъчно стабилизирани по време на остро лечение с перорален оланзапин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ZYPADHERA 300 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване не трябва да се обърква с оланзапин 10 mg прах за инжекционен разтвор.

Дозировка

Преди прилагане на ZYPADHERA пациентите трябва да са лекувани първоначално с перорален оланзапин за установяване на поносимостта и повлияването.

За да се определи първата доза ZYPADHERA за всички пациенти, трябва да се разгледа схемата в таблица 1.

Таблица 1 Препоръчителна дозова схема за перорален оланзапин и ZYPADHERA

| Прицелна перорална доза оланзапин | Препоръчителна начална доза ZYPADHERA | Поддържаща доза след 2 месеца лечение с ZYPADHERA |
|-----------------------------------|--|---|
| 10 mg/ден | 210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици | 150 mg/2 седмици или 300 mg/4 седмици |
| 15 mg/ден | 300 mg/2 седмици | 210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици |
| 20 mg/ден | 300 mg/2 седмици | 300 mg/2 седмици |

Адаптиране на дозата

Пациентите трябва да се мониторираат внимателно за признаци на рецидив през първите един до два месеца на лечение. По време на антипсихотично лечение подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва непосредствено да се мониторираат през този период. По време на лечението дозата може впоследствие да се коригира на базата на индивидуалното клинично състояние. След клинична преоценка дозата може да се коригира в диапазона 150 mg до 300 mg всеки 2 седмици или 300 до 405 mg всеки 4 седмици. (таблица 1)

Добавяне

Добавянето на перорален оланзапин не е потвърдено в двойно-слепи клинични проучвания. Ако перорално добавяне на оланзапин е клинично показано, то комбинираната обща доза оланзапин от двете форми не трябва да превишава съответната максимална перорална доза оланзапин от 20 mg/дневно.

Преминаване на други антипсихотични лекарствени продукти

Няма систематично събрани данни конкретно по отношение на преминаване на пациентите от ZYPADHERA на други антипсихотични лекарствени продукти. Поради бавното разтваряне на оланзапин памоат сол, осигуряващо бавно постоянно освобождаване на оланзапин, което завършва за около шест до единадесет месеца след последната инжекция, е необходимо наблюдение от клиницист, особено през първите два месеца след преустановяване на ZYPADHERA, когато се преминава на друг антипсихотичен продукт, и се счита за подходящо от медицинска гледна точка.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

ZYPADHERA не е систематично проучван при пациенти в старческа възраст (> 65 години). ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. По-ниска начална доза (150 mg/4 седмици) не е показана рутинно, но трябва да се обмисли при хора на 65 и повече години, когато клинични фактори дават основание за това. Не се препоръчва започване на лечение със ZYPADHERA при пациенти > 75 години (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

ZYPADHERA не трябва да се използва при такива пациенти, ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. При такива пациенти трябва да се обмисли по-ниска начална доза (150 mg всеки 4 седмици). В случаи на умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh клас А или Б) началната доза трябва да бъде 150 mg всеки 4 седмици и да се увеличава с повишено внимание.

Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон не се нуждаят от рутинна промяна при непушачите в сравнение с пушачите. Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене. Препоръчва се клинично проследяване и може да се обмисли повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. точка 4.5).

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушачи), трябва да се има предвид намаляване на дозата. Когато е показано повишаване на дозата при тези пациенти, то трябва да се извършва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ZYPADHERA при деца и юноши под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО (вж. точка 4.4)

ZYPADHERA трябва да се прилага само чрез интрамускулна инжекция, дълбоко в глутеалната област, от медицински специалист, който е обучен за подходящата инжекционна техника, и на места, където може да се гарантира наблюдение след инжектирането и има достъп до подходящи медицински грижи в случай на предозиране.

След всяка инжекция пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал поне 3 часа за признаци и симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин. Непосредствено преди напускането на здравното заведение трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито и да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнения за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали (вж. точка 4.4). 3-часовият период на наблюдение трябва да се удължи по клинични показания за пациентите, които проявяват някакви признаци или симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин.

За указания за употреба вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6..

Пациенти, за които е известно, че имат риск от закритоъгълна глаукома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се обърне специално внимание за прилагане на подходяща техника на инжектиране, за да се избегне непреднамереното интравазално или подкожно инжектиране (вж. точка 6.6).

Употреба при пациенти, които са в остро възбудно или в тежко психотично състояние

ZYPADHERA не трябва да се използва за лечение на пациенти с шизофрения, които са в остро възбудно или тежко психотично състояние, изискващо незабавен контрол на симптомите.

Постинжекционен синдром

По време на предмаркетингови клинични проучвания с ZYPADHERA при пациенти след инжектиране на ZYPADHERA са съобщавани реакции, които се проявяват с признаци и симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин. Тези реакции настъпват при <0,1% от инжектираните и приблизително при 2% от пациентите. Повечето от тези пациенти развиват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно разстройство). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресивност, замаяване, слабост, хипертония и гърчове. В повечето случаи първоначалните признаци и симптоми, свързани с тази реакция, се появяват в рамките на 1 час след инжектиране и при всички случаи е съобщавано, че пълно възстановяване става в рамките на

24-72 часа след инжектирането. Реакциите се наблюдават рядко (< 1 на 1 000 инжекции) между 1 и 3 часа и много рядко (< 1 на 10 000 инжекции) след 3 часа. Пациентите трябва да са уведомени относно този потенциален риск и за необходимостта да бъдат наблюдавани за 3 часа в здравно заведение всеки път, когато се прилага ZYPADHERA. Постмаркетинговите съобщения за постинжекционен синдром, след получаване на разрешението за употреба на ZYPADHERA, като цяло съответстват на случаите, наблюдавани при клиничните проучвания.

След всяка инжекция пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал поне 3 часа за признаци и симптоми на предозиране на оланзапин.

Непосредствено преди напускането на здравното заведение, трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнение за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали. 3-часовият период на наблюдение трябва да се удължи по клинични показания за пациентите, които проявяват някакви признаци и симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин.

За остатъка от деня след инжекцията пациентите трябва да бъдат посъветвани да следят за признаци и симптоми на предозиране вследствие на постинжекционните нежелани лекарствени реакции, да са в състояние да получат помощ, ако се нуждаят, и че не трябва да шофират или да работят с машини (вж. точка 4.7).

Ако парентерални бензодиазепини са крайно необходими за овладяване на постинжекционните нежелани реакции, се препоръчва внимателна оценка на клиничния статус за прекомерна седация и за кардиореспираторна депресия (вж. точка 4.5).

Нежелани събития, свързани с мястото на инжектиране

Най-често съобщаваното нежелана реакция, свързано с мястото на инжектиране, е болка. Болшинството от тези реакции са съобщавани като „леки“ до „умерени“ по тежест. В случай, че се наблюдава нежелана реакция, свързана с мястото на приложение, трябва да се вземат подходящи мерки за управление на това събитие (вж. точка 4.8).

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба точно при пациенти, с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, поради повишаване на смъртността и риска от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 3,5% срещу 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, недоимъчно хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин перорално, в сравнение с плацебо-третираните пациенти, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани лекарствени реакции (МСНЛС събития напр., инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНЛС при пациенти, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 1,3% срещу 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин перорално или с

плацебо, които са преживели мозъчно-съдово събитие, са имали предшестващи рискови фактори. Във връзка с лечението с оланзапин като рискови фактори за МСНЛС са идентифицирани възраст > 75 години и съдова/смесена форма на деменция. В тези проучвания не е установена ефективността на оланзапин.

Болест на Parkinson

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с лечение с допаминови агонисти, при пациенти с болестта на Parkinson. В клинични проучвания много често са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации и по-често в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8), а пероралният оланзапин не е по-ефективен отколкото плацебо при лечението на психотичните симптоми. В тези проучвания първоначално се е изисквало пациентите да бъдат стабилни при най-ниската ефективна доза от антипаркинсонови лекарствени продукти (допаминов агонист) и да останат на същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозировка по време на проучването. Пероралното прилагане на оланзапин е започнало с доза 2,5 mg/дневно и дозата е титрирана до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Във връзка с перорален оланзапин също са получени съобщения за редки случаи, докладвани като НМС. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, промяна в психичния статус и данни за нестабилност на автономната нервна система (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, обилно изпотяване и сърдечна дисритмия). Допълнителните признаци могат да включват повишена креатин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и симптоми, показателни за НМС, или е налице неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, всички антипсихотични лекарства, включително и оланзапин, трябва да се спрат.

Хипергликемия и диабет

Хипергликемия и/или развитие, или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, са съобщавани нечесто, включително няколко случая с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е съобщавано за предшестващо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящо клинично мониториране съгласно използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например измерване на кръвната захар на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това ежегодно. Пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително ZYPADHERA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване контрола на глюкозата. Телесното тегло трябва да се контролира редовно, например на изходно ниво, на 4-та, 8-та и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това на всеки три месеца.

Промени в липидите

Нежелани промени в липидите са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се контролират както е подходящо от клинична гледна точка, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. При пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително ZYPADHERA, липидите трябва да се мониторира редовно съгласно използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това на всеки 5 години.

Антихолинергична активност

Макар че оланзапин показва антихолинергична активност *in vitro*, опитът при клинични проучвания показва ниска честотата на свързани събития. Все пак, тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, се препоръчва той да бъде предписван с повишено внимание при пациенти с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и свързани с това състояния.

Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази ALT и AST, особено в ранния етап на лечението. Изисква се повишено внимание при пациенти с повишени ALT и/или AST, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, при пациенти с предшестващи състояния, свързани с ограничени функционални резерви на черния дроб, и при пациенти, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаи, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекъснато.

Неутропения

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които по някаква причина са с нисък брой на левкоцитите и/или неутрофилите, при пациенти, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирано подтискане на костния мозък/костно-мозъчна токсичност, при пациенти с подтискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациенти със състояния на хипереозинофилия или с миелопролиферативно заболяване. Неутропения обикновено се съобщава, когато едновременно се прилагат оланзапин и валпроат (вж. точка 4.8).

Прекъсване на лечението

При внезапно спиране на пероралния оланзапин рядко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) са съобщавани остри симптоми като изпотяване, инсомния, тремор, тревожност, гадене или повръщане.

QT-интервал

В клинични проучвания с перорален оланзапин са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (Fridericia QT корекция [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ниво при пациенти с изходно ниво на QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. В клинични проучвания с оланзапин прах за инжекционен разтвор или с ZYPADHERA оланзапин не се свързва с постоянно удължаване на абсолютния QT- или на QTc- интервала. Трябва обаче, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с вроден синдром на удължен QT-интервал, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

Тромбоемболизъм

Нечесто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) е съобщавано за временна връзка на лечението с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозен тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр., обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

Общо действие върху ЦНС

Като се имат предвид първичните ефекти на оланзапин върху ЦНС, трябва да се внимава при комбинирането с други централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е оланзапин да антагонизира ефектите на директните и индиректни агонисти на допамина.

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или изложени на фактори, които могат да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, когато са лекувани с оланзапин. При повечето от тези случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност една година или по-малко от година оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на възникнала по време на лечението дискинезия. Все пак рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителната експозиция и затова, ако се проявят признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин, е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Тези симптоми могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст е наблюдавана нечесто ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично измерване на кръвното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано за случай на внезапна сърдечна смърт. В ретроспективно обсервационно кохортно проучване рискът от предполагаема внезапна сърдечна смърт при пациенти, лекувани с оланзапин, е приблизително два пъти по-висок от риска при пациентите, които не употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за употреба при лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително повишаване на теллото, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива (вж. точки 4.8 и 5.1).

Употреба при пациенти в старческа възраст (> 75 години)

Няма информация за употребата на ZYPADHERA при пациенти > 75 години. Поради биохимични и физиологични промени и редукция на мускулна маса не се препоръчва започване на с тази лекарствена форма при тази подгрупа пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

С повишено внимание трябва да се подхожда при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да индуцират хипотония или седация.

Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, вещества, които могат специфично да индуцират или инхибират този изоензим, могат да повлияят фармакокинетиката на оланзапин.

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да се индуцира от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до намаляване на концентрациите на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличаване на клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично мониториране и при необходимост може да се обмисли увеличаване на дозата на оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличение на C_{max} на оланзапин след прилагане на флувоксамин е било 54 % при жени непущачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличение на AUC на оланзапин е било респективно 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или други инхибитори на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли по-ниска начална доза на оланзапин. Намаляване дозата на оланзапин трябва да се има предвид, в случай на започнато лечение с инхибитор на CYP1A2.

Не се установява сигнификантно повлияване на фармакокинетиката на оланзапин от флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), еднократни дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин.

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на директните и индиректните допаминови агонисти.

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следователно не се очаква специално взаимодействие, както се потвърждава в *in vivo* проучвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от описаните по-долу активни вещества: трициклични антидепресанти (повлияващи предимно метаболитния път CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не е доказано взаимодействие при едновременно прилагане на оланзапин с литий или бипериден.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показва необходимост от корекция на дозировката на валпроат след включване едновременно на оланзапин.

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти, които могат да доведат до депресия на централната нервна система..

Не се препоръчва едновременната употреба на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага с повишено внимание едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като опитът при хора е ограничен, оланзапин трябва да се използва по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

При новородени кърмачета, изложени на антипсихотици (включително оланзапин) през третия триместър на бременността, има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Кърмене

В проучване на перорален оланзапин при здрави кърмачки, оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция при кърмачета (mg/kg) в стационарно състояние е изчислена на 1,8 % от дозата, която е приела майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

Фертилитет

Ефектите върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като, оланзапин може да причини сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени във връзка с управлението на машини, включително моторни превозни средства.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с опасни машини през остатъка от деня след всяка инжекция, поради възможността за случай на постинжекционен синдром, водещ до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с оланзапин памоат

Наблюдавани са реакции на постинжекционен синдром при ZYPADHERA, водещи до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4). Клиничните признаци и симптоми включват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно нарушение). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресия, замаяност, слабост, хипертония и гърчове.

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при пациентите, лекувани с ZYPADHERA, са подобни на тези, наблюдавани при прилагане на перорален оланзапин. В клинични проучвания с ZYPADHERA единствената нежелана реакция, докладвана със статистически значимо по-висока честота в групата на ZYPADHERA в сравнение с плацебо групата, е седация (ZYPADHERA 8,2%, плацебо 2,0%). Сред всички пациенти, третирани с ZYPADHERA, седация е съобщавана при 4,7% от пациентите.

В клинични проучвания с ZYPADHERA честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с мястото на инжектиране, е приблизително 8%. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция, свързана с мястото на инжектиране, е болка (5%); някои други съобщени нежелани лекарствени реакции са (с намаляваща честота): нодулен тип реакции, еритемен тип реакции, неспецифични реакции на мястото на инжектиране, дразнене, едемен тип реакции, кръвонасядане, хеморагия и анестезия. Тези събития се наблюдават при около 0,1 до 1,1% от пациентите.

В обзор на данните за безопасност от клинични проучвания и спонтанни съобщения от постмаркетинговия период, за абсцес на мястото на инжектиране е съобщавано рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с оланзапин

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани след прилагане на оланзапин.

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на оланзапин в клинични проучвания, са сънливост, повишаване на теллото, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, замайване, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
|---|---|---|-------------------------------|----------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | | |
| | Еозинофилия ¹⁰ Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰ | | Тромбоцитопения ¹¹ | |
| Нарушения на имунната система | | | | |
| | | Свърхчувствителност ¹¹ | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | | | |
| Повишаване на теллото ¹ | Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит | Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹ | Хипотермия ¹² | |

| Нарушения на нервната система | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Сомнолентност | Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶ | Гърчове, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия | Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12} | |
| Сърдечни нарушения | | | | |
| | | Брадикардия Удължаване на QT _c – интервала (вж. точка 4.4) | Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹ | |
| Съдови нарушения | | | | |
| Ортостатична хипотония ¹⁰ | | Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4) | | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | | | |
| | | Епистаксис ⁹ | | |
| Стомашно-чревни нарушения | | | | |
| | Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи констипация и сухота в устата | Подуване на корема ⁹ | Панкреатит ¹¹ | |
| Хепатобилиарни нарушения | | | | |
| | Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4) | | Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹ | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | | |
| | Обрив | Реакция на фоточувствителност Алопеция | | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | | | |
| | Артралгия ⁹ | | Рабдомиолиза ¹¹ | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | |
| | | Инконтиненция на урината Ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹ | | |
| Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период | | | | |
| | | | | Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6) |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | | | |
| | Еректилна | Аменорея | Приапизъм ¹² | |

| | | | | |
|---|---|--|-------------------------------------|--|
| | дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени | Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | | | |
| | Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰ Болка на мястото на инжектиране | | Абсцес на мястото на инжектиране | |
| Изследвания | | | | |
| Повишени плазмени нива на пролактин ⁸ | Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гама- глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰ | Повишен общ билирубин | | |

¹ Клинично значимо повишаване на теглото е наблюдавано през всички изходни стойности на индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 47 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ спрямо изходното телесно тегло е много често (22,2%), $\geq 15\%$ е често (4,2%), $\geq 25\%$ е нечесто (0,8%). Много често пациенти наддават $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ от изходното си телесно тегло при дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) (съответно, 64,4%, 31,7% и 12,3%).

² Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-големи при пациенти без данни за нарушение на регулация на липидите на изходното ниво.

³ Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ($< 5,17$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 6,2$ mmol/l). Промени в нивата на общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 6,2$ mmol/l) са много чести.

⁴ Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ($< 5,56$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност (≥ 7 mmol/l). Промени в глюкозата на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) до най-висока стойност (≥ 7 mmol/l) са много чести.

⁵ Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ($< 1,69$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 2,26$ mmol/l). Промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 2,26$ mmol/l) са много чести.

⁶ В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е числено по-висока, но без статистически значима разлика, в сравнение с плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти се наблюдава по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липса на подробна информация относно анамнезата за минали отделни остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения, понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин

предизвиква по-малко случаи на тардивна дискинезия и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

⁷ Остри симптоми като потене, инсомния, тремор, тревожност, гадене и повръщане са докладвани при внезапно спиране на оланзапин.

⁸ В клинични проучвания до 12 седмици плазмените концентрации на пролактин превишават горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30 % от лекуваните с оланзапин пациенти, които имат нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти повишенията на стойностите обикновено са умерени и остават под двукратната стойност на горната граница на нормалния диапазон.

⁹ Нежелано събитие, установено от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹⁰ Както е оценено от измерените стойности от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹¹ Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с определена честота, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин.

¹² Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с изчислена честота на горната граница на 95% доверителен интервал, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин.

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

Делът на пациентите с нежелани клинично значими промени в повишаването на теглото, глюкозата, общия/LDL/HDL холестерол или триглицеридите, се увеличава във времето. При възрастни пациенти, които завършват 9-12 месечно лечение, степента на нарастване на средните нива на глюкоза в кръвта се забавя след приблизително 6 месеца.

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция лечението с оланзапин се свързва с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. точка 4.4). Много често нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са абнормна походка и падания. Често са наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

При клинични проучвания с пациенти с лекарствено-индуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болестта на Паркинсон, много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации.

При едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания комбинираното лечение с валпроат и оланзапин води до честота на неутропения 4,1%; потенциален допринасящ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Оланзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ($\geq 10\%$) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължително лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е свързано с повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания с дизайн за сравняване на юноши и възрастни, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

Следната таблица обобщава нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само при клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастните при сравними експозиции. Степента на повишаване на теглото и делът на пациентите в юношеска възраст, които имат клинично значимо повишаване на теглото, са по-големи при дългосрочна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

| |
|---|
| Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото ¹³ , повишени нива на триглицериди ¹⁴ , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол ¹⁵ |
| Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност). |
| Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата |
| Хепатобилиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4). |
| Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин ¹⁶ . |

¹³ След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 22 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло (kg) е много често (40,6%), $\geq 15\%$ от изходното телесно тегло е често (7,1%), а $\geq 25\%$ е често (2,5%). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4% наддават $\geq 7\%$, 55,3% наддават $\geq 15\%$, а 29,1% наддават $\geq 25\%$ от изходното си телесно тегло.

¹⁴ Наблюдават се при нормални изходни нива на гладно ($< 1,016$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l), и промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Промени в общия холестерол на гладно от нормалните изходни нива ($< 4,39$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са наблюдавани често. Промени в общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са много чести.

¹⁶ Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позодирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Ако се наблюдават признаци и симптоми на предозиране, съответстващи на постинжекционния синдром, трябва да се вземат подходящи поддържащи мерки (вж. точка 4.4).

Макар че предозиране е по-малко вероятно при парентерални, отколкото при перорални лекарствени продукти, по-долу е представена референтна информация за предозиране с перорален оланзапин.

Признаци и симптоми

Много честите симптоми при предозиране (честота > 10%) включват тахикардия, възбуда/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и намалено ниво на съзнание, вариращо от седация до кома.

Други медицински значими последици на предозирането са делир, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни сърдечни нарушения (< 2% от случаите на предозиране) кардио-пулмонален арест. Фатални изходи са докладвани при остро перорално предозиране с доза не по-ниска от 450 mg, но също е докладвано преживяване на остро предозиране с приблизително 2 g перорален оланзапин.

Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на функцията на жизненоважните органи в съответствие с клиничното състояние, включващо лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и поддръжка на дихателната функция. Да не се използват епинефрин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторирането на сърдечно-съдовата система е необходимо за откриване на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05A H03

Фармакодинамични ефекти

Оланзапин е антипсихотично, антимагинно и стабилизиращо настроението средство, което показва широк фармакологичен профил по отношение на множество рецепторни системи.

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α -₁ адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението на животни показват 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, съответстващ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5-HT₂, отколкото към допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5-HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологични

изследвания доказват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност, в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия – ефект, показателен за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен” тест.

В проучвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ) при пациенти, лекувани с ZYPADHERA (300 mg/4 седмици), средното заемане на D₂ рецепторите е 60% или повече в края на 6-месечния период – ниво, съответстващо на установеното по време на лечение с перорален оланзапин.

Клинична ефикасност

Ефективността на ZYPADHERA при лечението и поддържащото лечение на шизофрения в съответствие с установената ефективност на пероралната лекарствена форма на оланзапин.

Общо 1 469 пациенти с шизофрения са включени с две основни проучвания:

Първото 8-седмично, плацебо контролирано проучване е проведено при възрастни пациенти (n=404) с остри психотични симптоми. Пациентите са рандомизирани да получат инжекции ZYPADHERA 405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици, 210 mg на всеки 2 седмици или плацебо на всеки 2 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. Общият резултат по PANSS (Positive and Negative Symptom Scores) показва значимо подобрение от изходното ниво (изходен среден общ резултат по PANSS 101) до крайната точка (съответно средни промени -22,57, -26,32, -22,49) при всяка от дозите ZYPADHERA (405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици и 210 mg на всеки 2 седмици) в сравнение с плацебо (средна промяна -8,51). При посещенията средната промяна от изходния до крайния общ резултат по PANSS показва, че до ден 3 пациентите от лечебните групи 300 mg/2 седмично и 405 mg/4 седмично имат статистически по-голямо намаляване на общия резултат по PANSS в сравнение с плацебо (съответно -8,6, -8,2, и -5,2). Всичките три лечебни групи на ZYPADHERA показват статистически значимо по-голямо подобрение отколкото плацебо, с начало до края на седмица 1. Тези резултати потвърждават ефективност на ZYPADHERA при лечение в продължение на 8 седмици и ефект на лекарствения продукт, наблюдаван още на 1-вата седмица след започване на лечението с ZYPADHERA.

Второто дългосрочно проучване е при клинично стабилни пациенти (n=1 065) (изходен среден общ резултат по PANSS 54,33 до 57,75), които първоначално са лекувани с перорален оланзапин за 4 до 8 седмици и след това са преминали на перорален оланзапин или на ZYPADHERA за 24 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. При лечебните групи със ZYPADHERA по 150 mg и 300 mg, прилагани на всеки 2 седмици (доза, събирани за анализ), и по 405 mg, прилагани всеки 4 седмици, има не по-малка ефективност спрямо комбинирани дози от 10, 15 и 20 mg за перорален оланзапин (доза, събирани за анализ), както е оценено по честотите на обостряне на симптомите на шизофренията (съответни честоти на обостряне, 10%, 10% и 7%). Екзацербацията е оценявана посредством влошаване на точките по BPRS позитивната скала (BPRS Positive scale) от PANSS и хоспитализация поради влошаване на позитивните психотични симптоми. При смесената лечебна група с дози 150 mg и 300 mg/2 седмици има не по-малка ефективност спрямо лечебната група с доза 405 mg/4 седмици (честоти на екзацербация 10% за всяка група) на 24-тата седмица след рандомизацията.

Педиатрична популация

ZYPADHERA не е проучван при педиатричната популация. Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени до краткосрочни проучвания на перорален прием на оланзапин при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с

биполярно разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 юноши. Перорален оланзапин е използван като променяща се доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точка 4.4 и точка 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният циркулиращ в кръвта метаболит е 10-N-глюкуронид. За образуването на N-дезметил и 2-хидроксиметил метаболитите допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6; и двата показват значително по-ниска *in vivo* фармакологична активност, отколкото оланзапин в проучвания при животни. Преобладаващата фармакологична активност се дължи на изходното вещество оланзапин.

След еднократно интрамускулно инжектиране на ZYPADHERA бавното разтваряне на оланзапин памоатовата сол в мускулната тъкан започва незабавно и осигурява бавно постоянно освобождаване на оланзапин за повече от четири седмици. Освобождаването постепенно намалява в рамките на осем до дванадесет седмици. Не е необходимо добавяне на антипсихотици при започване на лечението със ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

Комбинирането на профил на освобождаване и схема на прилагане (i.m. инжектиране на всеки две или четири седмици) води до постоянни плазмени концентрации на оланзапин. Плазмените концентрации остават измерими за няколко месеца след всяко инжектиране на ZYPADHERA. Полуживотът на оланзапин след прилагане на ZYPADHERA е 30 дни в сравнение с 30 часа след перорално приложение. Резорбцията и елиминирането завършват приблизително шест до осем месеца след последното инжектиране.

Разпределение

Пероралният оланзапин се разпределя бързо. Свързването на оланзапин с плазмените протеини е приблизително 93% при концентрации в границите от 7 до около 1 000 ng/ml. В плазмата оланзапин е свързан с албумин и α 1-кисел гликопротеин.

След многократно интрамускулно прилагане на 150 до 300 mg ZYPADHERA на всяка втора седмица 10-ият до 90-ият перцентил на плазмените концентрации на оланзапин в стационарно състояние са между 4,2 и 73,2 ng/ml. Плазмените концентрации на оланзапин, наблюдавани в дозовия диапазон от 150 mg всеки 4 седмици до 300 mg всеки 2 седмици, илюстрират повишена системна експозиция на оланзапин при повишени дози ZYPADHERA. През първите три месеца на лечение с ZYPADHERA се наблюдава кумулиране на оланзапин, но няма допълнително кумулиране по време на продължителна употреба (12 месеца) при пациенти, инжектирани с дози 300 mg всеки две седмици.

Елиминиране

Плазменият клирънс на оланзапин след перорално приложение е по-нисък при жени (18,9 l/час) в сравнение с мъже (27,3 l/час), както и при непушачи (18,6 l/час) в сравнение с пушачи (27,7 l/час). В клинични проучвания с ZYPADHERA са наблюдавани подобни различия във фармакокинетиката между мъже и жени, и между пушачи и непушачи. Все пак степента на влияние на пола или тютюнопушенето върху клирънса на оланзапин е малка в сравнение с общата вариабилност между индивидите.

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани конкретни проучвания с ZYPADHERA при пациенти в старческа възраст. ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията пациенти в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин. При здрави хора в старческа възраст (65 години и повече) средният елиминационен полуживот е удължен в сравнение с по-млади лица (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, наблюдавана при хора в старческа възраст е в границите на тази за по-млади лица. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 години дози от 5 до 20 mg/дневно не са свързани с различен профил на нежелани лекарствени събития.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/минута) няма значима разлика в средния елиминационен полуживот (37,7 срещу 32,4 часа) или в клирънса (21,2 срещу 25,0 l/час) в сравнение със здрави лица. Проучване mass balance показва, че около 57% от белязания с радиоактивен изотоп оланзапин се установява в урината главно под формата на метаболити. Макар че при пациенти с увредена бъбречна функция не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с бъбречно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

Пушачи

При пушачи с лека степен на чернодробна дисфункция средният елиминационен полуживот на (39,3 часа) на перорално приложен оланзапин е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) – намален, аналогично на здрави непушачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час). Макар че при пациенти с чернодробно увреждане не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с чернодробно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

В изследване на перорален оланзапин, приложен при представители на европейската раса, японци и китайци, не са установени разлики във фармакокинетичните параметри сред трите популации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания за безопасност са извършени с използването на оланзапин памоат монохидрат. Основните резултати, установени в проучвания за токсичност при многократно прилагане (плъхове, кучета), в 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове и в проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, зайци), са ограничени до реакции на мястото на инжектиране, за които не могат да се определят NOAEL. Не може да се установи нов токсичен ефект, дължащ се на системна експозиция на оланзапин. Все пак системните концентрации в тези проучвания в повечето случаи са по-ниски от тези, наблюдавани при ефективни нива при проучванията при перорално приложение, затова информацията за перорален оланзапин е дадена по-долу за справка.

Остра (при еднична доза) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачи са характерни за мощните антипсихотични съединения: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, саливация и потискане на наддаването на телло. Медианата на леталните дози е приблизително 210 mg/kg (при мишки) и 175 mg/kg (при плъхове). Кучетата понасят еднократни перорални дози до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Клиничните признаци включват седация, атаксия, тремор, повишена сърдечна честота, затруднено дишане, миоза и анорексия. При

маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а по-високи дози - до непълна загуба на съзнание.

Токсичност при многократно прилагане

В проучвания при мишки с продължителност до 3 месеца и при плъхове и кучета с продължителност до 1 година, преобладаващите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. Обратимите ефекти, съответстващи на повишени нива на пролактин при плъхове, включват намаляване на теглото на яйчниците и матката, както и морфологични промени във влагалищния епител и в млечните жлези.

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително доза-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват, обаче, доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, третирани с дози от 8 или 10 mg/kg/дневно (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека при прием на доза от 12 mg), се развива обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните или пролифериращите клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенни ефекти. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половите цикли се засягат при дози 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хора), а репродуктивните параметри се засягат при плъхове, на които е давана доза 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при хора). В поколението на плъхове, на които е даван оланзапин, се наблюдават забавяне в развитието на плода и преходно намаляване на нивото на активност при малките животни.

Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност, при пълния набор проведени стандартни тестове, включващи тестове за бактериални мутации и *in vitro* и перорални *in vivo* тестовете при бозайници.

Карциногенност

Въз основа на резултатите от проучвания при перорално приложение при мишки и плъхове е направено заключението, че оланзапин не е карциногенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Няма помощни вещества

Разтворител

Кармелоза натрий

Манитол

Полисорбат 80

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен с тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне във флакона: 24 часа. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

Химичната и физичната стабилност на суспензията във флакона е доказана за 24 часа при 20-25 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече 24 часа при температура 20-25°C.

6.4 Специални условия за съхранение

Да не се охлажда или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

300 mg прах: стъклен флакон тип I. Бромбутилова запушалка с червенокафява обкатка.

3 ml разтворител: стъклен флакон тип I. Бутилова запушалка с лилава обкатка.

Една картонена кутия съдържа един флакон с прах и един флакон с разтворител, една Нуродермис спринцовка от 3 ml с предварително прикрепена обезопасена игла 19-G, 38 mm, една обезопасена Нуродермис игла 19-G 38 mm и една обезопасена Нуродермис игла 19-G 50 mm.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

САМО ЗА ДЪЛБОКО ИНТРАМУСКУЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ В ГЛУТЕАЛНАТА ОБЛАСТ САМО. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие на местните изисквания.

Разтваряне (Реконституиране)

СТЪПКА 1: Подготовка на материалите

Препоръчва се използването на ръкавици, тъй като ZYPADHERA може да раздразни кожата.

Разтваряйте (реконституирайте) ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване само с разтворителя, осигурен в опаковката, като използвате стандартна асептична техника за разтваряне (реконституиране) на продукти за парентерално приложение.

СТЪПКА 2: Определяне на обема на разтворителя за разтваряне (реконституиране)

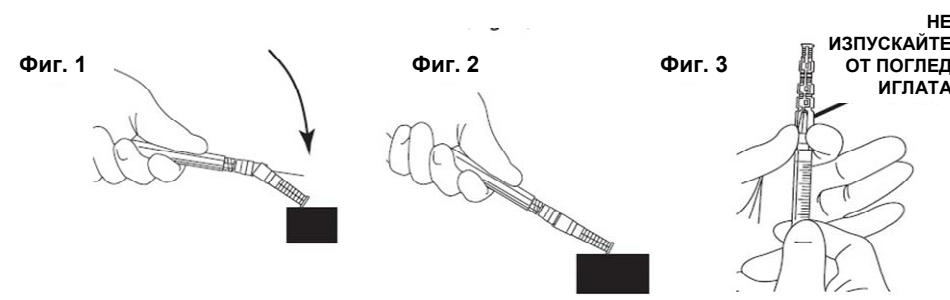
В тази таблица е дадено количеството разтворител, необходимо за разтваряне (реконституиране) на ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

| ZYPADHERA количество на ативното вещество във флакон (mg) | Обем на разтворителя за прибавяне (ml) |
|---|---|
| 210 | 1,3 |
| 300 | 1,8 |
| 405 | 2,3 |

Важно е да се отбележи, че във флакона има повече разтворител, отколкото е необходимо за разтваряне (реконституиране).

СТЪПКА 3: Разтваряне (реконституиране) на ZYPADHERA

1. Разрохкайте праха чрез леко почукване на флакона.
2. Отворете предварително опакованата Hypodermic спринцовка и иглата със защитното приспособление. Отворете блистерната торбичка и отстранете приспособлението. Прикрепете спринцовката (ако вече не е прикрепена) към луер-връзката на приспособлението с леко въртливо движение. Поставете иглата здраво върху приспособлението чрез натиск и завъртане по посока на часовниковата стрелка, след това издърпайте директно капачката на иглата от иглата. Неспазването на тези указания може да доведе до убождане с иглата.
3. Изтеглете предварително определения обем разтворител (Стъпка 2) в спринцовката.
4. Инжектирайте обема разтворител във флакона с прах.
5. Изтеглете въздуха, за да се изравни налягането във флакона.
6. Отстранете иглата като държите флакона, насочен нагоре, за да се предотврати загуба на разтворител.
7. Включете защитното приспособление на иглата. Притиснете иглата към обвивката като използвате техника с една ръка. Изпълнете техниката с една ръка като **ВНИМАТЕЛНО** притиснете обвивката към плоска повърхност. **КОГАТО ОБВИВКАТА СЕ ПРИТИСНЕ (Фиг. 1), ИГЛАТА ВЛИЗА ПЛЪТНО В ОБВИВКАТА (Фиг. 2).**
8. Убедете се визуално, че иглата изцяло е включена в защитната обвивка на иглата. Когато е необходимо при определена медицинска процедура, само отстранете приспособлението, с включената игла, от спринцовката. Отстранява се чрез хващане на луер накрайника на защитното приспособление на иглата с палеца и показалеца като свободните пръсти се държат далече от края на приспособлението, съдържащо върха на иглата (Фиг. 3).



9. Почукайте флакона силно и няколкократно върху твърда повърхност, докато престане да се вижда прах. Поставете за защита мека подложка на повърхността (вж. Фигура А).



Фигура А: Почукайте силно, за да се смеси

10. Проверете визуално флакона за бучки. Несуспендираният прах изглежда като жълти, сухи бучки, полепнали по флакона. Ако останат бучки, може да е необходимо допълнително почукване. (вж. Фигура Б).



Несуспендиран: видими бучки

Суспендиран: без бучки

Фигура Б: Проверете за несуспендиран прах и ако е необходимо повторете почукването.

11. Разклатете флакона енергично докато суспензията стане гладка на вид и хомогенна на цвят и консистенция. Суспендираният продукт ще бъде жълт и непрозрачен. (вж. Фигура В)



Фигура В: Разклатете енергично флакона

Ако се образува пяна, оставете флакона изправен, за да изчезне пяната. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Разтвореният (реконституиран) ZYPADHERA остава стабилен за 24 часа във флакона.

Прилагане

СТЪПКА 1: Инжектиране на ZYPADHERA

Тази таблица дава крайните обеми на ZYPADHERA суспензия за инжектиране.

Концентрацията на суспензията е 150 mg/ml оланзапин.

| Доза (mg) | Краен обем за инжектиране (ml) |
|-----------|--------------------------------|
| 150 | 1,0 |
| 210 | 1,4 |
| 300 | 2,0 |
| 405 | 2,7 |

1. Определете коя игла ще използвате, за да приложите инжекцията на пациента. За пациенти със затлъстяване за инжектиране са препоръчва 50 mm игла.

- Ако за инжектирането се използва 50 mm игла, прикрепете 38 mm обезопасена игла към спринцовката, за да изтеглите необходимия обем от суспензията.
 - Ако за инжектирането се използва 38 mm игла, прикрепете 50 mm обезопасена игла към спринцовката, за да изтеглите необходимия обем от суспензията.
2. Бавно изтеглете желаното количество. Малко излишен продукт ще остане във флакона.
 3. Включете защитното приспособление на иглата и отстранете иглата от спринцовката.
 4. Прикрепете останалата обезопасена игла към спринцовката преди да инжектирате. Щом като суспензията е изтеглена от флакона, тя трябва незабавно да се инжектира.
 5. Изберете и подгответе място за инжектиране в седалищната област. **ДА НЕ СЕ ИНЖЕКТИРА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.**
 6. След въвеждане на иглата, аспирирайте за няколко секунди, за да се уверите, че не се появява кръв. Ако в спринцовката се изтегли каквато и да е кръв, изхвърлете спринцовката и дозата и започнете отново процедурата по разтваряне и прилагане. Инжектирането трябва да се извърши с устойчиво, постоянно налягане.
НЕ МАСАЖИРАЙТЕ МЯСТОТО НА ИНЖЕКТИРАНЕ.
 7. Включете защитното приспособление на иглата.(Фиг. 1 и 2)
 8. Изхвърлете флаконите, спринцовката, иглите и неизползвания разтворител съгласно съответните клинични процедури. Флаконът е само за еднократна употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 – 5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/479/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/11/2008

Дата на последно подновяване: 26/08/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPADHERA 405 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 405 mg оланзапин (olanzapine). След разтваряне всеки ml суспензия съдържа 150 mg оланзапин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Прах: жълт пълтен

Разтворител: прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Поддържащо лечение при възрастни пациенти с шизофрения, достатъчно стабилизирани по време на остро лечение с перорален оланзапин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ZYPADHERA 405 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване не трябва да се обърква с оланзапин 10 mg прах за инжекционен разтвор.

Дозировка

Преди прилагане на ZYPADHERA пациентите трябва да са лекувани първоначално с перорален оланзапин за установяване на поносимостта и повлияването.

За да се определи първата доза ZYPADHERA за всички пациенти, трябва да се разгледа схемата в таблица 1.

Таблица 1 Препоръчителна дозова схема за перорален оланзапин и ZYPADHERA

| Прицелна перорална доза оланзапин | Препоръчвана начална доза ZYPADHERA | Поддържаща доза след 2 месеца лечение с ZYPADHERA |
|-----------------------------------|--|---|
| 10 mg/ден | 210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици | 150 mg/2 седмици или 300 mg/4 седмици |
| 15 mg/ден | 300 mg/2 седмици | 210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици |
| 20 mg/ден | 300 mg/2 седмици | 300 mg/2 седмици |

Адаптиране на дозата

Пациентите трябва да се мониторираат внимателно за признаци на рецидив през първите един до два месеца на лечение. По време на антипсихотично лечение подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва непосредствено да се мониторираат през този период. По време на лечението дозата може впоследствие да се коригира на базата на индивидуалното клинично състояние. След клинична преоценка дозата може да се коригира в диапазона 150 mg до 300 mg всеки 2 седмици или 300 до 405 mg всеки 4 седмици. (таблица 1)

Добавяне

Добавянето на перорален оланзапин не е потвърдено в двойно-слепи клинични проучвания. Ако перорално добавяне на оланзапин е клинично показано, то комбинираната обща доза оланзапин от двете форми не трябва да превишава съответната максимална перорална доза оланзапин от 20 mg/дневно.

Преминаване на други антипсихотични лекарствени продукти

Няма систематично събрани данни конкретно по отношение на преминаване на пациентите от ZYPADHERA на други антипсихотични лекарствени продукти. Поради бавното разтваряне на оланзапин памоат сол, осигуряващо бавно постоянно освобождаване на оланзапин, което завършва за около шест до единадесет месеца след последната инжекция, е необходимо наблюдение от клиницист, особено през първите два месеца след преустановяване на ZYPADHERA, когато се преминава на друг антипсихотичен продукт, и се счита за подходящо от медицинска гледна точка.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

ZYPADHERA не е систематично проучван при пациенти в старческа възраст (> 65 години). ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. По-ниска начална доза (150 mg/4 седмици) не е показана рутинно, но трябва да се обмисли при хора на 65 и повече години, когато клинични фактори дават основание за това. Не се препоръчва започване на лечение със ZYPADHERA при пациенти > 75 години (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

ZYPADHERA не трябва да се използва при такива пациенти, ако не е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. При такива пациенти трябва да се обмисли по-ниска начална доза (150 mg всеки 4 седмици). В случаи на умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh клас А или Б) началната доза трябва да бъде 150 mg всеки 4 седмици и да се увеличава с повишено внимание.

Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон не се нуждаят от рутинна промяна при непушачите в сравнение с пушачите. Метаболизмът на оланзапин може да бъде индуциран от тютюнопушене. Препоръчва се клинично проследяване и може да се обмисли повишаване на дозата на оланзапин, ако е необходимо (вж. точка 4.5).

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушачи), трябва да се има предвид намаляване на дозата. Когато е показано повишаване на дозата при тези пациенти, то трябва да се извършва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ZYPADHERA при деца и юноши под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО (вж. точка 4.4)

ZYPADHERA трябва да се прилага само чрез интрамускулна инжекция, дълбоко в глутеалната област, от медицински специалист, който е обучен за подходящата инжекционна техника, и на места, където може да се гарантира наблюдение след инжектирането и има достъп до подходящи медицински грижи в случай на предозиране.

След всяка инжекция пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал поне 3 часа за признаци и симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин. Непосредствено преди напускането на здравното заведение трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито и да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнения за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали (вж. точка 4.4). 3-часовият период на наблюдение трябва да се удължи по клинични показания за пациентите, които проявяват някакви признаци или симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин.

За указания за употреба вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти, за които е известно, че имат риск от закритоъгълна глаукома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се обърне специално внимание за прилагане на подходяща техника на инжектиране, за да се избегне непреднамереното интравазално или подкожно инжектиране (вж. точка 6.6).

Употреба при пациенти, които са в остро възбудно или в тежко психотично състояние

ZYPADHERA не трябва да се използва за лечение на пациенти с шизофрения, които са в остро възбудно или тежко психотично състояние, изискващо незабавен контрол на симптомите.

Постинжекционен синдром

По време на предмаркетингови клинични проучвания с ZYPADHERA при пациенти след инжектиране на ZYPADHERA са съобщавани реакции, които се проявяват с признаци и симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин. Тези реакциинастъпват при <0,1% от инжектиранията и приблизително при 2% от пациентите. Повечето от тези пациенти развиват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно разстройство). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресивност, замаяване, слабост, хипертония и гърчове. В повечето случаи първоначалните признаци и симптоми, свързани с тази реакция, се появяват в рамките на 1 час след инжектиране и при всички случаи е съобщавано, че пълно възстановяване става в рамките на

24-72 часа след инжектирането. Реакциите се наблюдават рядко (< 1 на 1 000 инжекции) между 1 и 3 часа и много рядко (< 1 на 10 000 инжекции) след 3 часа. Пациентите трябва да са уведомени относно този потенциален риск и за необходимостта да бъдат наблюдавани за 3 часа в здравно заведение всеки път, когато се прилага ZYPADHERA. Постмаркетинговите съобщения за постинжекционен синдром, след получаване на разрешението за употреба на ZYPADHERA, като цяло съответстват на случаите, наблюдавани при клиничните проучвания.

След всяка инжекция пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал за поне 3 часа за признаци и симптоми на предозиране на оланзапин.

Непосредствено преди напускането на здравното заведение, трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнение за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали. 3-часовият период на наблюдение трябва да се удължи по клинични показания за пациентите, които проявяват някакви признаци и симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин.

За остатъка от деня след инжекция пациентите трябва да бъдат посъветвани да следят за признаци и симптоми на предозиране, вследствие на постинжекционните нежелани лекарствени реакции, да са в състояние да получат помощ, че не трябва да шофират или да работят с машини (вж. точка 4.7).

Ако парентерални бензодиазепини са крайно необходими за овладяване на постинжекционните нежелани реакции, се препоръчва внимателна оценка на клиничния статус за прекомерна седация и за кардиореспираторна депресия (вж. точка 4.5).

Нежелани събития, свързани с мястото на инжектиране

Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с мястото на инжектиране, е болка. Болшинството от тези реакции са съобщавани, като „леки” до „умерени ” по тежест. В случай, че се наблюдава нежелана реакция, свързана с мястото на приложение, трябва да се вземат подходящи мерки за управление на това събитие (вж. точка 4.8).

Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин не се препоръчва за употреба при пациенти с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, поради повишаване на смъртността и риска от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 3,5% срещу 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, недоимъчно хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин перорално, в сравнение с плацебо-третираните пациенти, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани лекарствени реакции (МСНЛС събития напр., инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНЛС при пациенти, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 1,3% срещу 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин перорално или с

плацебо, които са преживели мозъчно-съдово събитие, са имали предшестващи рискови фактори. Във връзка с лечението с оланзапин като рискови фактори за МСНЛС са идентифицирани възраст > 75 години и съдова/смесена форма на деменция. В тези проучвания не е установена ефективността на оланзапин.

Болест на Parkinson

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с лечение с допаминови агонисти, при пациенти с болестта на Parkinson. В клинични проучвания много често са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации и по-често в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8), а пероралният оланзапин не е по-ефективен отколкото плацебо при лечението на психотичните симптоми. В тези проучвания първоначално се е изисквало пациентите да бъдат стабилни при най-ниската ефективна доза от антипаркинсонови лекарствени продукти (допаминов агонист) и да останат на същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозировка по време на проучването. Пероралното прилагане на оланзапин е започнало с доза 2,5 mg/дневно и дозата е титрирана до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Във връзка с перорален оланзапин също са получени съобщения за редки случаи, докладвани като НМС. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, промяна в психичния статус и данни за нестабилност на автономната нервна система (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, обилно изпотяване и сърдечна дисритмия). Допълнителните признаци могат да включват повишена креатин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и симптоми, показателни за НМС, или е налице неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, всички антипсихотични лекарства, включително и оланзапин, трябва да се спрат.

Хипергликемия и диабет

Хипергликемия и/или развитие, или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, са съобщавани нечесто, включително няколко случая с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е съобщавано за предшестващо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящо клинично мониториране съгласно използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например измерване на кръвната захар на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това ежегодно. Пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително ZYPADHERA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване контрола на глюкозата. Телесното тегло трябва да се контролира редовно, например на изходно ниво, на 4-та, 8-та и 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това на всеки три месеца.

Променни в липидите

Нежелани промени в липидите са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се контролират както е подходящо от клинична гледна точка, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. При пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително ZYPADHERA, липидите трябва да се мониторира редовно, съгласно използваните указания за употреба на антипсихотични средства, например на изходно ниво, на 12-та седмица след започване на лечението с оланзапин и след това на всеки 5 години.

Антихолинергична активност

Макар че оланзапин показва антихолинергична активност *in vitro*, опитът при клинични проучвания показва ниска честотата на свързани събития. Все пак, тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен се препоръчва той да бъде предписван с повишено внимание при пациенти с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и свързани с това състояния.

Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансферази ALT и AST, особено в ранния етап на лечението. Изисква се повишено внимание при пациенти с повишени ALT и/или AST, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, при пациенти с предшестващи състояния, свързани с ограничени функционални резерви на черния дроб, и при пациенти, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случаи, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекъснато.

Неутропения

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които по някаква причина са с нисък брой на левкоцитите и/или неутрофилите, при пациенти, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирано подтискане на костния мозък/костно-мозъчна токсичност, при пациенти с подтискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациенти със състояния на хипереозинофилия или с миелопролиферативно заболяване. Неутропения обикновено се съобщава, когато едновременно се прилагат оланзапин и валпроат (вж. точка 4.8).

Прекъсване на лечението

При внезапно спиране на пероралния оланзапин рядко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) са съобщавани остри симптоми като изпотяване, инсомния, тремор, тревожност, гадене или повръщане.

QT-интервал

В клинични проучвания с перорален оланзапин са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (Fridericia QT корекция [QTcF] ≥ 500 милисекунди [msec] по всяко време след изходното ниво при пациенти с изходно ниво на QTcF < 500 msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. В клинични проучвания с оланзапин прах за инжекционен разтвор или с ZYPADHERA оланзапин не се свързва с постоянно удължаване на абсолютния QT- или на QTc- интервала. Трябва обаче, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с вроден синдром на удължен QT-интервал, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

Тромбоемболизъм

Нечесто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) е съобщавано за временна връзка на лечението с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозен тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр., обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

Общо действие върху ЦНС

Като се имат предвид първичните ефекти на оланзапин върху ЦНС, трябва да се внимава при комбинирането с други централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е оланзапин да антагонизира ефектите на директните и индиректни агонисти на допамина.

Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или изложени на фактори, които могат да намалят гърчовия праг. Нечесто са докладвани случаи на гърчове при пациенти, когато са лекувани с оланзапин. При повечето от тези случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.

Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност една година или по-малко от година оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на възникнала по време на лечението дискинезия. Все пак рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителната експозиция и затова, ако се проявят признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин, е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Тези симптоми могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст е наблюдавана нечесто ортостатична хипотония. Препоръчва се периодично измерване на кръвното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

Внезапна сърдечна смърт

В постмаркетингови съобщения при пациенти с оланзапин е съобщавано за случай на внезапна сърдечна смърт. В ретроспективно обсервационно кохортно проучване рискът от предполагаема внезапна сърдечна смърт при пациенти, лекувани с оланзапин, е приблизително два пъти по-висок от риска при пациентите, които не употребяват антипсихотици. В проучването рискът от оланзапин е съпоставим с риска от атипичните антипсихотици, които са включени в сборен анализ.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за употреба при лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително повишаване на теллото, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива (вж. точки 4.8 и 5.1).

Употреба при пациенти в старческа възраст (> 75 години)

Няма информация за употребата на ZYPADHERA при пациенти > 75 години. Поради биохимични и физиологични промени и редукция на мускулна маса не се препоръчва започване на лечение с тази лекарствена форма при тази подгрупа пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

С повишено внимание трябва да се подхожда при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да индуцират хипотония или седация.

Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, то вещества, които могат специфично да индуцират или инхибират този изоензим, могат да повлияят фармакокинетиката на оланзапин.

Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да се индуцира от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до намаляване на концентрациите на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличаване на клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично мониториране и при необходимост може да се обмисли увеличаване на дозата на оланзапин (вж. точка 4.2).

Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличение на C_{max} на оланзапин след прилагане на флувоксамин е било 54 % при жени непущачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличение на AUC на оланзапин е било респективно 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или други инхибитори на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли по-ниска начална доза на оланзапин. Намаляване дозата на оланзапин трябва да се има предвид, в случай на започнато лечение с инхибитор на CYP1A2.

Не се установява сигнификантно повлияване на фармакокинетиката на оланзапин от флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), еднократни дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин.

Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на директните и индиректните допаминови агонисти.

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следователно не се очаква специално взаимодействие, както се потвърждава в *in vivo* проучвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от описаните по-долу активни вещества: трициклични антидепресанти (повлияващи предимно метаболитния път CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не е доказано взаимодействие при едновременно прилагане на оланзапин с литий или бипериден.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показва необходимост от корекция на дозировката на валпроат след включване едновременно на оланзапин.

Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти, които могат да доведат до депресия на централната нервна система..

Не се препоръчва едновременната употреба на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Паркинсон и деменция (вж. точка 4.4).

QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага с повишено внимание едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като опитът при хора е ограничен, оланзапин трябва да се използва по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

При новородени кърмачета, изложени на антипсихотици (включително оланзапин) през третия триместър на бременността, има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Кърмене

В проучване на перорален оланзапин при здрави кърмачки, оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция при кърмачета (mg/kg) в стационарно състояние е изчислена на 1,8 % от дозата, която е приела майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

Фертилитет

Ефектите върху фертилитета не са известни (вж. точка 5.3 за предклинична информация).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като, оланзапин може да причини сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени във връзка с управлението на машини, включително моторни превозни средства.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с опасни машини през остатъка от деня след всяка инжекция, поради възможността за случай на постинжекционен синдром, водещ до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с оланзапин памоат

Наблюдавани са реакции на постинжекционен синдром при ZYPADHERA, водещи до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4). Клиничните признаци и симптоми включват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно нарушение). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресия, замаяност, слабост, хипертония и гърчове.

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при пациентите, лекувани с ZYPADHERA, са подобни на тези, наблюдавани при прилагане на перорален оланзапин. В клинични проучвания с ZYPADHERA единствената нежелана реакция, докладвана със статистически значимо по-висока честота в групата на ZYPADHERA в сравнение с плацебо групата, е седация (ZYPADHERA 8,2%, плацебо 2,0%). Сред всички пациенти, третирани с ZYPADHERA, седация е съобщавана при 4,7% от пациентите.

В клинични проучвания с ZYPADHERA честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с мястото на инжектиране, е приблизително 8%. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция, свързана с мястото на инжектиране, е болка (5%); някои други съобщени нежелани лекарствени реакции са (с намаляваща честота): нодулен тип реакции, еритемен тип реакции, неспецифични реакции на мястото на инжектиране, дразнение, едемен тип реакции, кръвонасядане, хеморагия и анестезия. Тези събития се наблюдават при около 0,1 до 1,1% от пациентите.

В обзор на данните за безопасност от клинични проучвания и спонтанни съобщения от постмаркетинговия период, за абсцес на мястото на инжектиране е съобщавано рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с оланзапин

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани след прилагане на оланзапин.

Възрастни

Най-често (наблюдавани при $\geq 1\%$ от пациентите) съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на оланзапин в клинични проучвания, са сънливост, повишаване на теллото, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, замайване, акатизия, паркинсонизъм, левкопения, неутропения (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора, пирексия, артралгия, повишена алкална фосфатаза, висока стойност на гама-глутамилтрансфераза, висока стойност на пикочна киселина, висока стойност на креатинфосфокиназа и оток.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
|---|---|---|-------------------------------|----------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | | |
| | Еозинофилия ¹⁰ Левкопения ¹⁰ Неутропения ¹⁰ | | Тромбоцитопения ¹¹ | |
| Нарушения на имунната система | | | | |
| | | Свръхчувствителност ¹¹ | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | | | |
| Повишаване на теллото ¹ | Повишени нива на холестерол ^{2,3} Повишени нива на глюкоза ⁴ Повишени нива на триглицериди ^{2,5} Глюкозурия Повишен апетит | Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) ¹¹ | Хипотермия ¹² | |

| Нарушения на нервната система | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Сомнолентност | Замаяност Акатизия ⁶ Паркинсонизъм ⁶ Дискинезия ⁶ | Гърчове, когато в повечето случаи е докладвана анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове ¹¹ Дистония (включително окулогирация) ¹¹ Тардивна дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия | Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) ¹² Симптоми на прекъсване ^{7,12} | |
| Сърдечни нарушения | | | | |
| | | Брадикардия Удължаване на QT _c – интервала (вж. точка 4.4) | Камерна тахикардия/фибрилация, внезапна смърт (вж. точка 4.4) ¹¹ | |
| Съдови нарушения | | | | |
| Ортостатична хипотония ¹⁰ | | Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) (вж. точка 4.4) | | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | | | |
| | | Епистаксис ⁹ | | |
| Стомашно-чревни нарушения | | | | |
| | Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи констипация и сухота в устата | Подуване на корема ⁹ | Панкреатит ¹¹ | |
| Хепатобилиарни нарушения | | | | |
| | Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните аминотрансфери (ALT, AST), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4) | | Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане) ¹¹ | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | | |
| | Обрив | Реакция на фоточувствителност Алопеция | | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | | | |
| | Артралгия ⁹ | | Рабдомиолиза ¹¹ | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | |
| | | Инконтиненция на урината Ретенция на урина Затруднено уриниране ¹¹ | | |
| Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период | | | | |
| | | | | Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6) |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | | | |
| | Еректилна | Аменорея | Приапизъм ¹² | |

| | | | | |
|---|---|--|-------------------------------------|--|
| | дисфункция при мъже Намалено либидо при мъже и жени | Уголемяване на гърдите Галакторея при жени Гинекомастия/уголемяване на гърдите при мъже | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | | | |
| | Астения Умора Оток Пирексия ¹⁰ Болка на мястото на инжектиране | | Абсцес на мястото на инжектиране | |
| Изследвания | | | | |
| Повишени плазмени нива на пролактин ⁸ | Повишена алкална фосфатаза ¹⁰ Висока стойност на креатин фосфокиназа ¹¹ Висока стойност на гама- глутамилтрансфераза ¹⁰ Висока стойност на пикочна киселина ¹⁰ | Повишен общ билирубин | | |

¹ Клинично значимо повишаване на теглото е наблюдавано през всички изходни стойности на индекса на телесна маса (ИТМ). След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 47 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ спрямо изходното телесно тегло е много често (22,2%), $\geq 15\%$ е често (4,2%), $\geq 25\%$ е нечесто (0,8%). Много често пациенти наддават $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ от изходното си телесно тегло при дългосрочна експозиция (поне 48 седмици) (съответно, 64,4%, 31,7% и 12,3%).

² Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-големи при пациенти без данни за нарушение на регулация на липидите на изходно ниво.

³ Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ($< 5,17$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 6,2$ mmol/l). Промени в нивата на общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 6,2$ mmol/l) са много чести.

⁴ Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ($< 5,56$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност (≥ 7 mmol/l). Промени в глюкозата на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) до най-висока стойност (≥ 7 mmol/l) са много чести.

⁵ Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ($< 1,69$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 2,26$ mmol/l). Промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 2,26$ mmol/l) са много чести.

⁶ В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е числено по-висока, но без статистически значима разлика, в сравнение с плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти се наблюдава по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липса на подробна информация относно анамнезата за минали отделни остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения, понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин

предизвиква по-малко случаи на тардивна дискинезия и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

⁷ Остри симптоми като потене, инсомния, тремор, тревожност, гадене и повръщане са докладвани при внезапно спиране на оланзапин.

⁸ В клинични проучвания до 12 седмици плазмените концентрации на пролактин превишават горната граница на нормалния диапазон при приблизително 30 % от лекуваните с оланзапин пациенти, които имат нормална изходна стойност на пролактин. При повечето от тези пациенти повишенията на стойностите обикновено са умерени и остават под двукратната стойност на горната граница на нормалния диапазон.

⁹ Нежелано събитие, установено от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹⁰ Както е оценено от измерените стойности от клинични проучвания в интегрираната база данни за оланзапин.

¹¹ Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с определена честота, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин.

¹² Нежелано събитие, установено от спонтанни съобщения в постмаркетинговия период с изчислена честота на горната граница на 95% доверителен интервал, като е използвана интегрираната база данни за оланзапин.

Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

Делът на пациентите с нежелани клинично значими промени в повишаването на теглото, глюкозата, общия/LDL/HDL холестерол или триглицеридите, се увеличава във времето. При възрастни пациенти, които завършват 9-12 месечно лечение, степента на нарастване на средните нива на глюкоза в кръвта се забавя след приблизително 6 месеца.

Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция лечението с оланзапин се свързва с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. точка 4.4). Много често нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са абнормна походка и падания. Често са наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

При клинични проучвания с пациенти с лекарствено-индуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болестта на Паркинсон, много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации.

При едно клинично проучване с пациенти с биполарна мания комбинираното лечение с валпроат и оланзапин води до честота на неутропения 4,1%; потенциален допринасящ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Оланзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ($\geq 10\%$) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теглото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на острото лечение (до 6 седмици). Продължително лечение с оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполарно разстройство е свързано с повишение с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

Педиатрична популация

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания с дизайн за сравняване на юношески възрастни, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

Следната таблица обобщава нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само при клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ($\geq 7\%$) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастните при сравними експозиции. Степента на повишаване на теглото и делът на пациентите в юношеска възраст, които имат клинично значимо повишаване на тегло, са по-големи при дългосрочна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

| |
|---|
| Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото ¹³ , повишени нива на триглицериди ¹⁴ , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол ¹⁵ |
| Нарушения на нервната система <i>Много чести:</i> Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност). |
| Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> Сухота в устата |
| Хепатобилиарни нарушения <i>Много чести:</i> Повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT/AST; вж. точка 4.4). |
| Изследвания <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин ¹⁶ . |

¹³ След краткосрочно лечение (медиана на продължителност 22 дни) повишаване на теглото $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло (kg) е много често (40,6%), $\geq 15\%$ от изходното телесно тегло е често (7,1%), а $\geq 25\%$ е често (2,5%). При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) 89,4% наддават $\geq 7\%$, 55,3% наддават $\geq 15\%$, а 29,1% наддават $\geq 25\%$ от изходното си телесно тегло.

¹⁴ Наблюдават се при нормални изходни нива на гладно ($< 1,016$ mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l), и промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Промени в общия холестерол на гладно от нормалните изходни нива ($< 4,39$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са наблюдавани често. Промени в общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) до най-висока стойност ($\geq 5,17$ mmol/l) са много чести.

¹⁶ Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позодирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Ако се наблюдават признаци и симптоми на предозиране, съответстващи на постинжекционния синдром, трябва да се вземат подходящи поддържащи мерки (вж. точка 4.4).

Макар че предозиране е по-малко вероятно при парентерални, отколкото при перорални лекарствени продукти, по-долу е представена референтна информация за предозиране с перорален оланзапин.

Признаци и симптоми

Много честите симптоми при предозиране (честота > 10%) включват тахикардия, възбуда/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и намалено ниво на съзнание, вариращо от седация до кома.

Други медицински значими последици на предозирането са делир, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни сърдечни нарушения (< 2% от случаите на предозиране) кардио-пулмонален арест. Фатални изходи са докладвани при остро перорално предозиране с доза не по-ниска от 450 mg, но също е докладвано преживяване на остро предозиране с приблизително 2 g перорален оланзапин.

Лечение

За оланзапин няма специфичен антидот. Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на функцията на жизненоважните органи в съответствие с клиничното състояние, включващо лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и поддръжка на дихателната функция. Да не се използват епинефрин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторирането на сърдечно-съдовата система е необходимо за откриване на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05A H03.

Фармакодинамични ефекти

Оланзапин е антипсихотично, антимаанейно и стабилизиращо настроението средство, което показва широк фармакологичен профил по отношение на множество рецепторни системи.

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ($K_i < 100$ nM) за серотонин 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; допамин D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергични мускаринови рецептори M₁-M₅; α₁ адренергични; и хистаминови H₁ рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението на животни показват 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, съответстващ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5-HT₂, отколкото към допаминовите D₂ рецептори и по-голяма 5-HT₂ активност в сравнение с D₂ активността при *in vivo* модели. Електрофизиологични

изследвания доказват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност, в дози по-ниски от тези, водещи до каталепсия – ефект, показателен за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен” тест.

В проучвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ) при пациенти, лекувани с ZYPADHERA (300 mg/4 седмици), средното заемане на D₂ рецепторите е 60% или повече в края на 6-месечния период – ниво, съответстващо на установеното по време на лечение с перорален оланзапин.

Клинична ефикасност

Ефективността на ZYPADHERA при лечението и поддържащото лечение на шизофрения е в съответствие с установената ефективност на пероралната лекарствена форма на оланзапин.

Общо 1 469 пациенти с шизофрения са включени с две основни проучвания:

Първото 8-седмично, плацебо контролирано проучване е проведено при възрастни пациенти (n=404) с остри психотични симптоми. Пациентите са рандомизирани да получат инжекции ZYPADHERA 405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици, 210 mg на всеки 2 седмици или плацебо на всеки 2 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. Общият резултат по PANSS (Positive and Negative Symptom Scores) показва значимо подобрение от изходното ниво (изходен среден общ резултат по PANSS 101) до крайната точка (средни промени съответно -22,57, -26,32, -22,49) при всяка от дозите ZYPADHERA (405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици и 210 mg на всеки 2 седмици) в сравнение с плацебо (средна промяна -8,51). При посещенията средната промяна от изходния до крайния общ резултат по PANSS показва, че до ден 3 пациентите от лечебните групи 300 mg/2 седмично и 405 mg/4 седмично имат статистически по-голямо намаляване на общия резултат по PANSS в сравнение с плацебо (съответно -8,6, -8,2, и -5,2). Всичките три лечебни групи на ZYPADHERA показват статистически значимо по-голямо подобрение отколкото плацебо, с начало до края на седмица 1. Тези резултати потвърждават ефективност на ZYPADHERA при лечение в продължение на 8 седмици и ефект на лекарствения продукт, наблюдаван още на 1-вата седмица след започване на лечението с ZYPADHERA.

Второто дългосрочно проучване е при клинично стабилни пациенти (n=1 065) (изходен среден общ резултат по PANSS 54,33 до 57,75), които първоначално са лекувани с перорален оланзапин за 4 до 8 седмици и след това са преминали на перорален оланзапин или на ZYPADHERA за 24 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. При лечебните групи със ZYPADHERA по 150 mg и 300 mg, прилагани на всеки 2 седмици (доза, събирани за анализ), и по 405 mg, прилагани всеки 4 седмици, има не по-малка ефективност спрямо комбинирани дози от 10, 15 и 20 mg за перорален оланзапин (доза, събирани за анализ), както е оценено по честотите на обостряне на симптомите на шизофренията (съответни честоти на обостряне, 10%, 10% и 7%). Екзацербацията е оценявана посредством влошаване на точките по BPRS позитивната скала (BPRS Positive scale) от PANSS и хоспитализация поради влошаване на позитивните психотични симптоми. При смесената лечебна група с дози 150 mg и 300 mg/2 седмици има не по-малка ефективност спрямо лечебната група с доза 405 mg/4 седмици (честоти на екзацербация 10% за всяка група) на 24-тата седмица след рандомизацията.

Педиатрична популация

ZYPADHERA не е проучван при педиатричната популация. Контролираните данни за ефикасност при юноши (възраст 13 до 17 години) са ограничени краткосрочни проучвания на перорален прием на оланзапин при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с биполарно

разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 юноши. Перорален оланзапин е използван като променяща се доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точка 4.4 и точка 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма контролирани данни за поддържане на ефекта или за дългосрочна безопасност (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Информацията за дългосрочната безопасност е ограничена главно до отворени, неконтролирани данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният циркулиращ в кръвта метаболит е 10-N-глюкуронид. За образуването на N-дезметил и 2-хидроксиметил метаболитите допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6; и двата показват значително по-ниска *in vivo* фармакологична активност, отколкото оланзапин в проучвания при животни. Преобладаващата фармакологична активност се дължи на изходното вещество оланзапин.

След еднократно интрамускулно инжектиране на ZYPADHERA, бавното разтваряне на оланзапин пмаоатовата сол в мускулната тъкан започва незабавно и осигурява бавно постоянно освобождаване на оланзапин за повече от четири седмици. Освобождаването постепенно намалява в рамките на осем до дванадесет седмици. Не е необходимо добавяне на антипсихотици при започване на лечението със ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

Комбинирането на профил на освобождаване и схема на прилагане (i.m. инжектиране на всеки две или четири седмици) води до постоянни плазмени концентрации на оланзапин. Плазмените концентрации остават измерими за няколко месеца след всяко инжектиране на ZYPADHERA. Полуживотът на оланзапин след прилагане на ZYPADHERA е 30 дни в сравнение с 30 часа след перорално приложение. Резорбцията и елиминирането завършват приблизително шест до осем месеца след последното инжектиране.

Разпределение

Пероралният оланзапин се разпределя бързо. Свързването на оланзапин с плазмените протеини е приблизително 93% при концентрации в границите от 7 до около 1 000 ng/ml. В плазмата оланзапин е свързан с албумин и α 1-кисел гликопротеин.

След многократно интрамускулно прилагане на 150 до 300 mg ZYPADHERA на всяка втора седмица 10-ият до 90-ият перцентил на плазмените концентрации на оланзапин в стационарно състояние са между 4,2 и 73,2 ng/ml. Плазмените концентрации на оланзапин, наблюдавани в дозовия диапазон от 150 mg всеки 4 седмици до 300 mg всеки 2 седмици, илюстрират повишена системна експозиция на оланзапин при повишени дози ZYPADHERA. През първите три месеца на лечение с ZYPADHERA се наблюдава кумулиране на оланзапин, но няма допълнително кумулиране по време на продължителна употреба (12 месеца) при пациенти, инжектирани с дози 300 mg всеки две седмици.

Елиминиране

Плазменият клирънс на оланзапин след перорално приложение е по-нисък при жени (18,9 l/час) в сравнение с мъже (27,3 l/час), както и при непушачи (18,6 l/час) в сравнение с пушачи (27,7 l/час). В клинични проучвания с ZYPADHERA са наблюдавани подобни различия във фармакокинетиката между мъже и жени, и между пушачи и непушачи. Все пак степента на влияние на пола или тютюнопушенето върху клирънса на оланзапин е малка в сравнение с общата вариабилност между индивидите.

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани конкретни проучвания с ZYPADHERA при пациенти в старческа възраст. ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията пациенти в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин. При здрави хора в старческа възраст (65 години и повече) средният елиминационен полуживот е удължен в сравнение с по-млади лица (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, наблюдавана при хора в старческа възраст, е в границите на тази за по-млади лица. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 години дози от 5 до 20 mg/дневно не са свързани с различен профил на нежелани лекарствени събития.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/минута) няма значима разлика в средния елиминационен полуживот (37,7 срещу 32,4 часа) или в клирънса (21,2 срещу 25,0 l/час) в сравнение със здрави лица. Проучване mass balance показва, че около 57% от белязания с радиоактивен изотоп оланзапин се установява в урината главно под формата на метаболити. Макар че при пациенти с увредена бъбречна функция не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с бъбречно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

Пушачи

При пушачи с лека степен на чернодробна дисфункция средният елиминационен полуживот (39,3 часа) на перорално приложен оланзапин е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) – намален, аналогично на здрави непушачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час). Макар че при пациенти с чернодробно увреждане не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с чернодробно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

В изследване на перорален оланзапин, приложен при представители на европейската раса, японци и китайци, не са установени разлики във фармакокинетичните параметри сред трите популации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания за безопасност са извършени с използването на оланзапин памоат монохидрат. Основните резултати, установени в проучвания за токсичност при многократно прилагане (плъхове, кучета), в 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове и в проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, зайци), са ограничени до реакции на мястото на инжектиране, за които не могат да се определят NOAEL. Не може да се установи нов токсичен ефект, дължащ се на системна експозиция на оланзапин. Все пак системните концентрации в тези проучвания в повечето случаи са по-ниски от тези, наблюдавани при ефективни нива при проучванията при перорално приложение, затова информацията за перорален оланзапин е дадена по-долу за справка.

Остра (при единична доза) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачи са характерни за мощните антипсихотични съединения: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, саливация и потискане на наддаването на телло. Медианата на леталните дози е приблизително 210 mg/kg (при мишки) и 175 mg/kg (при плъхове). Кучетата понасят еднократни перорални дози до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Клиничните признаци включват седация, атаксия, тремор, повишена сърдечна честота, затруднено дишане, миоза и анорексия. При

маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а по-високи дози - до непълна загуба на съзнание.

Токсичност при многократно прилагане

В проучвания при мишки с продължителност до 3 месеца и при плъхове и кучета с продължителност до 1 година, преобладаващите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. Обратимите ефекти, съответстващи на повишени нива на пролактин при плъхове, включват намаляване на теглото на яйчниците и матката, както и морфологични промени във влагалищния епител и в млечните жлези.

Хематологична токсичност

Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително доза-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаление на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват, обаче, доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, третирани с дози от 8 или 10 mg/kg/дневно (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека при прием на доза от 12 mg), се развива обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните или пролифериращи клетки в костния мозък.

Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенни ефекти. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половите цикли се засягат при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хора), а репродуктивните параметри се засягат при плъхове, на които е давана доза 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при хора). В поколението на плъхове, на които е даван оланзапин, се наблюдават забавяне в развитието на плода и преходно намаляване на нивото на активност при малките животни.

Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност, при пълния набор проведени стандартни тестове, включващи тестове за бактериални мутации и *in vitro* и перорални *in vivo* тестовете при бозайници.

Карциногенност

Въз основа на резултатите от проучванията при перорално приложение при мишки и плъхове е направено заключението, че оланзапин не е карциногенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Няма помощни вещества

Разтворител

Кармелоза натрий

Манитол

Полисорбат 80

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен с тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне във флакона: 24 часа. Ако продуктът не се използва веднага, то той трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

Химичната и физичната стабилност на суспензията във флакона е доказана за 24 часа при 20-25 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече 24 часа при температура 20-25°C.

6.4 Специални условия за съхранение

Да не се охлажда или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

405 mg прах: стъклен флакон тип I. Бромбутилова запушалка с червенокафява обкатка.

3 ml разтворител: стъклен флакон тип I. Бутилова запушалка с лилава обкатка.

Една картонена кутия съдържа един флакон с прах и един флакон с разтворител, една Нуродермис спринцовка от 3 ml с предварително прикрепена обезопасена игла 19-G, 38 mm, една обезопасена Нуродермис игла 19-G 38 mm и една обезопасена Нуродермис игла 19-G 50 mm.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

САМО ЗА ДЪЛБОКО ИНТРАМУСКУЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ В ГЛУТЕАЛНАТА ОБЛАСТ САМО. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие на местните изисквания.

Разтваряне (Реконституиране)

СТЪПКА 1: Подготовка на материалите

Препоръчва се използването на ръкавици, тъй като ZYPADHERA може да раздразни кожата.

Разтваряйте (реконституирайте) ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване само с разтворителя, осигурен в опаковката, като използвате стандартна асептична техника за разтваряне (реконституиране) на продукти за парентерално приложение.

СТЪПКА 2: Определяне на обема на разтворителя за разтваряне (рекоституиране)

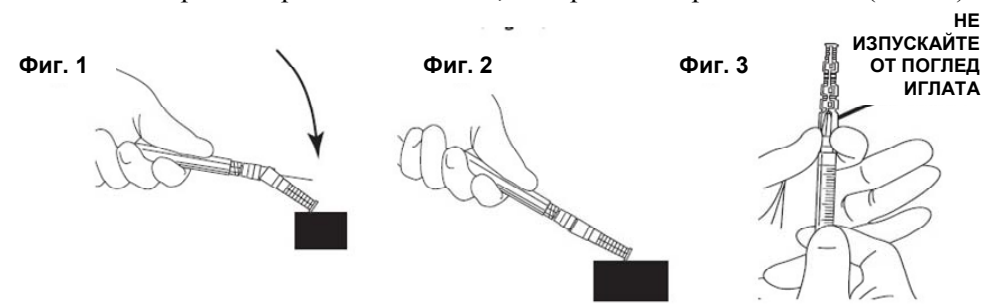
В тази таблица е дадено количеството разтворител, необходимо за разтваряне (рекоституиране) на ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

| ZYPADHERA количество на ативното вещество във флакон (mg) | Обем на разтворителя за прибавяне (ml) |
|---|---|
| 210 | 1,3 |
| 300 | 1,8 |
| 405 | 2,3 |

Важно е да се отбележи, че във флакона има повече разтворител, отколкото е необходимо за разтваряне (рекоституиране).

СТЪПКА 3: Разтваряне (рекоституиране) на ZYPADHERA

1. Разрохкайте праха чрез леко почукване на флакона.
2. Отворете предварително опакованата Нурodermic спринцовка и иглата със защитното приспособление. Отворете блистерната торбичка и отстранете приспособлението. Прикрепете спринцовката (ако вече не е прикрепена) към луер-връзката на приспособлението с леко въртливо движение. Поставете иглата здраво върху приспособлението чрез натиск и завъртане по посока на часовниковата стрелка, след това издърпайте директно капачката на иглата от иглата. Неспазването на тези указания може да доведе до убождане с иглата.
3. Изтеглете предварително определения обем разтворител (Стъпка 2) в спринцовката.
4. Инжектирайте обема разтворител във флакона с прах.
5. Изтеглете въздуха, за да се изравни налягането във флакона.
6. Отстранете иглата като държите флакона, насочен нагоре, за да се предотврати загуба на разтворител.
7. Включете защитното приспособление на иглата. Притиснете иглата към обвивката като използвате техника една ръка. Изпълнете техниката с една ръка като **ВНИМАТЕЛНО** притиснете обвивката към плоска повърхност. **КОГАТО ОБВИВКАТА СЕ ПРИТИСНЕ (Фиг. 1), ИГЛАТА ВЛИЗА ПЛЪТНО В ОБВИВКАТА (Фиг. 2).**
8. Убедете се визуално, че иглата изцяло е включена в защитната обвивка на иглата. Когато е необходимо при определена медицинска процедура, само отстранете приспособлението, с включената игла, от спринцовката. Отстранява се чрез хващане на луер накрайника на защитното приспособление на иглата с палеца и показалеца, като свободните пръсти се държат далече от края на приспособлението, съдържащо върха на иглата (Фиг. 3).



9. Почукайте флакона силно и няколкократно върху твърда повърхност, докато престане да се вижда прах. Поставете за защита мека подложка на повърхността (вж. Фигура А)



Фигура А: Почукайте силно, за да се смеси

10. Проверете визуално флакона за бучки. Несуспендираният прах изглежда като жълти, сухи бучки, полепнали по флакона. Ако останат бучки, може да е необходимо допълнително почукване. (вж. Фигура Б).



Несуспендиран: видими бучки

Суспендиран: без бучки

Фигура Б: Проверете за несуспендиран прах и ако е необходимо повторете почукването.

11. Разклатете флакона енергично докато суспензията стане гладка на вид и хомогенна на цвят и консистенция. Суспендираният продукт ще бъде жълт и непрозрачен. (вж. Фигура В)



Фигура В: Разклатете енергично флакона

Ако се образува пяна, оставете флакона изправен, за да изчезне пяната. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Разтвореният (реконституираният) ZYPADHERA остава стабилен за 24 часа във флакона.

Прилагане

СТЪПКА 1: Инжектиране на ZYPADHERA

Тази таблица дава крайните обеми на ZYPADHERA суспензия за инжектиране. Концентрацията на суспензията е 150 mg/ml оланзапин.

| Доза (mg) | Краен обем за инжектиране (ml) |
|-----------|--------------------------------|
| 150 | 1,0 |
| 210 | 1,4 |
| 300 | 2,0 |
| 405 | 2,7 |

1. Определете коя игла ще използвате, за да приложите инжекцията на пациента. За пациенти със затлъстяване за инжектиране са препоръчва 50 mm игла.

- Ако за инжектирането се използва 50 mm игла, прикрепете 38 mm обезопасена игла към спринцовката, за да изтеглите необходимия обем от суспензията.
 - Ако за инжектирането се използва 38 mm игла, прикрепете 50 mm обезопасена игла към спринцовката, за да изтеглите необходимия обем от суспензията.
2. Бавно изтеглете желаното количество. Малко излишен продукт ще остане във флакона.
 3. Включете защитното приспособление на иглата и отстранете иглата от спринцовката.
 4. Прикрепете останалата обезопасена игла към спринцовката преди да инжектирате. Щом като суспензията е изтеглена от флакона, тя трябва незабавно да се инжектира.
 5. Изберете и подгответе място за инжектиране в седалищната област. **ДА НЕ СЕ ИНЖЕКТИРА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.**
 6. След въвеждане на иглата, аспирирайте за няколко секунди, за да се уверите, че не се появява кръв. Ако в спринцовката се изтегли каквато и да е кръв, изхвърлете спринцовката и дозата и започнете отново процедурата по разтваряне и прилагане. Инжектирането трябва да се извърши с устойчиво, постоянно налягане.
НЕ МАСАЖИРАЙТЕ МЯСТОТО НА ИНЖЕКТИРАНЕ.
 7. Включете защитното приспособление на иглата.(Фиг. 1 и 2)
 8. Изхвърлете флаконите, спринцовката, иглите и неизползвания разтворител съгласно съответните клинични процедури. Флаконът е само за еднократна употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 – 5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/479/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/11/2008

Дата на последно подновяване: 26/08/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG
Teichweg 3
D-35396 Giessen
Германия

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всички следващи актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Програма за обучение на специалистите по здравни грижи (СЗГ) (лекари-медицински сестри-фармацевти) ще се адресира към,

1) Описание на пост-инжекционния синдром

- Обучение относно 2-те интрамускулни форми на оланзапин, включително разликите в опаковките
 - Описание на разтварянето и правилната техника на приложение
 - Препоръка за 3-часов на място период на наблюдение след инжектирането
 - Препоръка, че непосредствено преди пациентът да напусне здравното заведение, трябва да се потвърди, че той е буден, ориентиран и липсват каквито да е признаци и симптоми на предозиране.
 - Препоръка, че 3-часовият период на наблюдение трябва да се удължи по клинични показания за пациентите, които проявяват някакви признаци и симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин.
 - Препоръка за уведомяване на пациентите, че за остатъка от дена на инжекцията те не трябва да шофират или да работят с машини, трябва да са бдителни за случай на белези и симптоми на пост-инжекционен синдром и трябва да са в състояние да получат помощ, ако се нуждаят
 - Описание на най-честите симптоми, съобщавани с предозиране на оланзапин, които представят клиничната проява при събития на пост-инжекционен синдром
 - Препоръка за подходящ мониторинг докато събитието се разреши, ако наблюдава някакво събитие
- 2) Препоръки за мониториране на пациентите за глюкоза, липиди и телесно тегло.
- Повишаване на съзнанието за подходящ метаболитен мониторинг чрез раздаване на използвани публикувани антипсихотични насоки.

Карта на пациента ще бъде раздадена на всички пациенти, включително:

- Описание на пост-инжекционния синдром
- Препоръка за 3-часов на място период на наблюдение след инжектирането
- Препоръка за уведомяване на пациентите, че за остатъка от дена на инжекцията те не трябва да шофират или да работят с машини, трябва да са бдителни за случай на белези и симптоми на пост-инжекционен синдром и трябва да са в състояние да получат помощ, ако се нуждаят
- Описание на най-честите симптоми, съобщавани с предозиране на оланзапин, които представят клиничната проява при събития на пост-инжекционен синдром
- Препоръка за подходящ мониторинг докато събитието се разреши, ако наблюдава някакво събитие

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия ZYPADHERA 210 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPADHERA 210 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 210 mg оланзапин. След разтваряне: 150 mg/ml оланзапин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощните вещества на разтворителя са кармелоза натрий, манитол, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Един флакон прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

Един флакон 3 ml разтворител.
Една Нуродермис спринцовка и обезопасена игла.
Две Нуродермис обезопасени игли.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение
Да не се прилага интравенозно или подкожно.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

Флакон със суспензия след разтваряне: 24 часа.

Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се охлажда или замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 - 5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/479/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ

Етикет на флакона ZYPADHERA 210 mg прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZYPADHERA 210 mg прах за инжекция с удължено освобождаване
оланзапин
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

210 mg

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия ZYPADHERA 300 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPADHERA 300 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНУ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 300 mg оланзапин. След разтваряне: 150 mg/ml оланзапин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощните вещества на разтворителя са кармелоза натрий, манитол, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Един флакон прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.
Един флакон 3 ml разтворител.
Една Нуродермис спринцовка и обезопасена игла.
Две Нуродермис обезопасени игли.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение
Да не се прилага интравенозно или подкожно.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

Флакон със суспензия след разтваряне: 24 часа.
Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се охлажда или замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 - 5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/479/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ

Етикет върху флакона с ZYPADHERA 300 mg прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZYPADHERA 300 mg прах за инжекция с удължено освобождаване
оланзапин
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката..

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

300 mg

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия ZYPADHERA 405 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPADHERA 405 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Оланзапин

2. ОБЯВЯВАНУ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 405 mg оланзапин. След разтваряне: 150 mg/ml оланзапин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощните вещества на разтворителя са кармелоза натрий, манитол, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Един флакон прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.
Един флакон 3 ml разтворител.
Една Нуродермис спринцовка и обезопасена игла.
Две Нуродермис обезопасени игли.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение
Да не се прилага интравенозно или подкожно.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

Флакон със суспензия след разтваряне: 24 часа.
Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се охлажда или замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 - 5, NL-3991 RA, Houten, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/479/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ

Етикет върху флакона с ZYPADHERA 405 mg прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZYPADHERA 405 mg прах за инжекция с удължено освобождаване
оланзапин
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката..

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

405 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ
Етикет на флакона
Разтворител за ZYPADHERA

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за ZYPADHERA
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

3 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ZYPADHERA 210 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

ZYPADHERA 300 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

ZYPADHERA 405 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Оланзапин (Olanzapine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ZYPADHERA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи ZYPADHERA
3. Как се прилага ZYPADHERA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZYPADHERA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZYPADHERA и за какво се използва

ZYPADHERA съдържа активното вещество оланзапин. ZYPADHERA принадлежи към групата лекарства, наречени антипсихотици и се използва за лечение на шизофрения - заболяване със симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи обекти, погрешни убеждения, необичайна подозрителност и затваряне в себе си. Хората с това заболяване могат също да се чувстват потиснати, тревожни или напрегнати.

ZYPADHERA е предназначен за възрастни пациенти, които са достатъчно стабилизирани при лечение с перорален оланзапин.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи ZYPADHERA

Не трябва да Ви се прилага ZYPADHERA, ако:

- имате алергия (свръхчувствителност) към оланзапин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). **Една алергична реакция** може да се разпознае като обрив, сърбеж, оток на лицето, подуване на устните или задух. Ако това се случи с Вас, обърнете се към Вашата медицинска сестра или лекар.
- по-рано са Ви диагностицирали проблеми с очите като някои видове глаукома (повишено вътреочно налягане).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи ZYPADHERA

- **Нечеста, но сериозна реакция може да настъпи след като получите всяка инжекция.** ZYPADHERA може понякога да проникне в кръвотока прекалено бързо. Ако това се случи, след Вашата инжекция може да имате изброените по-долу симптоми. В някои случаи тези симптоми може да доведат до безсъзнание.
 - прекомерна сънливост
 - обърканост
 - раздразнителност
 - агресия
 - говорни затруднения
 - затруднения при ходене
 - гърчове
 - замаяност
 - дезориентация
 - тревожност
 - повишение на кръвното налягане
 - слабост
 - мускулна скованост или треперене

Тези симптоми обикновено отзвучават в рамките на 24 до 72 часа след Вашата инжекция. След всяка инжекция ще Ви наблюдават в здравното заведение поне 3 часа за изброените по-горе симптомите.

Макар и малко вероятно, може да получите симптомите повече от 3 часа след инжектирането. Ако това се случи, свържете с Вашия лекар или медицинска сестра незабавно. Поради този риск, не шофирайте или не работете с машини за остатъка от деня след всяка инжекция.

- Кажете на лекаря или на медицинската сестра, ако се чувствате замаян или слаб след инжекцията. Вероятно ще имате нужда да легнете, докато се почувствате по-добре. Лекарят или медицинската сестра може също да искат да измерят кръвното налягане и пулса Ви.
- Не се препоръчва употребата на ZYPADHERA при **пациенти в старческа възраст с деменция** (объркване и загуба на паметта), тъй като при тях това лекарство може да доведе до появата на сериозни нежелани реакции.
- Много рядко лекарства от този тип могат да предизвикат необичайни движения, главно на лицето или езика, или комбинация от висока температура, учестено дишане, потене, скованост на мускулите и сънливост. Ако това се случи след като Ви е приложена ZYPADHERA, незабавно съобщете на Вашия лекар или медицинска сестра.
- Наблюдавано е наддаване на тегло при пациенти, които приемат ZYPADHERA. Вие и Вашият лекар трябва редовно да проверявате теглото Ви. Обмислете насочване към диетолог или да си помогнете с план за диета, ако е необходимо.
- При пациенти, които приемат ZYPADHERA, са наблюдавани високи нива на кръвна захар и на масти в кръвта (триглицериди и холестерол). Вашият лекар трябва да прави кръвни изследвания, за да проверява кръвната захар и нивата на някои масти, преди да започнете приема на ZYPADHERA и редовно по време на лечението.
- Кажете на лекаря, ако Вие или някой във Вашето семейство някога сте имали кръвни съсиреци, тъй като лекарства като това се свързват с образуването на кръвни съсиреци.

Уведомете Вашия лекар възможно най-бързо, ако някое от следните състояния се отнася за Вас:

- инсулт или “мини” инсулт (преходни симптоми на инсулт)
- болест на Паркинсон
- проблеми с простатата
- чревна непроходимост (паралитичен илеус)

- чернодробно или бъбречно заболяване
- заболявания на кръвта
- скорошен сърдечен инфаркт, сърдечно заболяване, синдром на болния синусов възел (неправилен сърдечен ритъм), нестабилна стенокардия или ниско кръвно налягане
- диабет
- гърчове

Ако сте на възраст **над 65** години, Вашият лекар може да проследява кръвно Ви налягане, като рутинна предпазна мярка.

Не се препоръчва да се започва ZYPADHERA, ако сте на възраст над 75 години.

Деца и юноши

ZYPADHERA не е предназначена за пациенти под 18 години.

Други лекарства и ZYPADHERA

Кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства.

По-специално кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства за лечение на болестта на Паркинсон.
- карбамазепин (противоепилептично и стабилизиращо настроението лекарство), флувоксамин (антидепресант) или ципрофлоксацин (антибиотик) - може да е необходимо да се промени Вашата доза ZYPADHERA.

Ако досега сте приемали антидепресанти, лекарства за тревожност или които Ви помагат да заспите (транквилизатори), то може да се почувствате сънлив, ако се дава ZYPADHERA.

ZYPADHERA с алкохол

Не пийте алкохол, ако Ви се прилага ZYPADHERA, тъй като едновременно с алкохол той може да доведе до появата на сънливост.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде поставена тази инжекция.

Не трябва да Ви се поставя тази инжекция, ако кърмите, тъй като малки количества оланзапин могат да преминат в кърмата.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чийто майки са употребявали ZYPADHERA през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост и/или слабост на мускулите, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми потърсете своя лекар.

Шофиране и работа с машини

След всяка инжекция не шофирайте и не работете с машини през останалата част от деня.

3. Как се прилага ZYPADHERA

Вашият лекар ще прецени от какво количество ZYPADHERA се нуждаете и колко често трябва да Ви се поставя инжекция. ZYPADHERA се прилага в дози от 150 mg до 300 mg всеки 2 седмици или 300 mg до 405 mg всеки 4 седмици.

ZYPADHERA е под формата на прах, който Вашият лекар или медицинската сестра ще приготви като суспензия, която след това ще се инжектира в мускула на седалището Ви.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза ZYPADHERA

Това лекарство ще Ви бъде прилагано под лекарско наблюдение, следователно е малко вероятно да Ви бъде приложено прекалено много.

Пациентите, на които е приложен твърде много оланзапин, изпитват следните симптоми:

- сърцебиене, възбуда/агресивност, проблеми с говора, необичайни движения (особено на лицето или езика) и намалено ниво на съзнанието.

Другите симптоми могат да включват:

- внезапно объркване, припадъци (епилепсия), кома, комбинация от треска, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и сънливост, забавено дишане, аспирация, повишено или понижено кръвно налягане, нарушен сърдечен ритъм.

Ако получите някои от горните симптоми, веднага потърсете Вашия лекар или направо отидете в най-близкото болнично заведение.

Ако сте пропуснали инжекция ZYPADHERA

Не прекъсвайте лечението си само защото сте се почувствали по-добре. Важно е да продължавате да приемате ZYPADHERA толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако сте пропуснали една инжекция, трябва да се свържете с Вашия лекар, за да планирате следващата си инжекция веднага щом можете.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате:

- прекомерна сънливост, замаяност, объркване, дезориентация, говорни затруднения, затруднения при ходене, мускулна скованост или треперене, слабост, раздразнителност, агресия, тревожност, повишение на кръвното налягане или гърчове и може да доведе до безсъзнание. Тези симптоми може понякога да се наблюдават в резултат на прекалено бързото проникване на ZYPADHERA в кръвообръщението (честа нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 10 човека);
- необичайни движения (честа нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 10 човека) главно на лицето или езика;
- кръвни съсиреци във вените (нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 100 човека), особено в краката (признаците включват оток, болка и зачервяване на крака), които може да се придвижат по кръвоносните съдове до белия дроб, причинявайки болка в областта на гърдите и затруднено дишане. Ако забележите някой от тези признаци, потърсете медицински съвет незабавно;
- комбинация от температура, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и дремливост или сънливост (честотата на този нежелан ефект не може да бъде оценена от наличните данни).

Друга честа нежеланна реакция (може да засегне до 1 на 10 човека) при употреба на ZYPADHERA включва сънливост и болка на мястото на инжектиране.

Редките нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека) при употреба на ZYPADHERA включват инфекция на мястото на инжектиране.

Нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, са наблюдавани при перорално приложение на оланзапин, но могат да настъпят след прилагане на ZYPADHERA.

Други много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека) включват повишаване на телесното тегло и повишаване на нивата на пролактин в кръвта. В началото на лечението някои хора могат да почувстват замаяност или слабост (със забавяне на сърдечната честота), особено при изправяне от легнало или седнало положение. Това обикновено преминава от само себе си, но ако това не стане, уведомете Вашия лекар.

Други чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) включват промени в броя на някои кръвни клетки, в нивата на липидите в кръвта и в началото на лечението временно повишение на чернодробните ензими; повишаване нивата на захарта в кръвта и урината; повишения в нивата на пикочната киселина и креатинфосфокиназата в кръвта; засилено чувство за глад; замаяност; безпокойство; треперене; необичайни движения (дискинезии); запек; сухота в устата; обрив; загуба на сила; прекомерна умора; задръжка на вода, водеща до подуване китките, глезените или ходилата; висока температура; болки в ставите и сексуални дисфункции, като намалено либидо при мъже и жени или еректилна дисфункция при мъже.

Други нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) включват свръхчувствителност (напр., подуване на устата и гърлото, сърбеж, обрив); диабет или влошаване на диабета, понякога свързано с кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома; гърчове, обикновено свързани с гърчове в миналото (епилепсия); мускулна скованост или спазми (включително движения на очите); проблеми с говора; забавена сърдечна честота; прави Ви чувствителни към слънчевата светлина; кървене от носа; подуване на корема; загуба на памет или забравяне; незадръжане на урината; затруднение при уриниране; косопад; липса или намаление на менструалните цикли и промени в гърдите при мъже и жени, като патологична продукция на кърма или патологично нарастване.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека) включват понижаване на нормалната телесна температура; нарушения на сърдечния ритъм; внезапна необяснима смърт; възпаление на панкреаса, причиняващо силна коремна болка, висока температура и повръщане; чернодробно заболяване, проявяващо се като пожълтяване на кожата и бялата част на очите; мускулно заболяване, проявяващо се като необясними болки и продължителна и/или болезнена ерекция.

Докато приемат оланзапин пациентите в старческа възраст с деменция, могат да получат инсулт, пневмония, незадръжане на урината, падания, прекомерна умора, зрителни халюцинации, повишение на телесната температура, зачервяване на кожата и да имат затруднения при ходене. При тази конкретна група пациенти има съобщения за няколко случая с фатален изход.

При пациенти с болестта на Паркинсон пероралният оланзапин може да влоши симптоматиката.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхраняване ZYPADHERA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Инжекцията не трябва да се поставя след изтичане на срока на годност, отбелязан върху картонената кутия.

Да не се охлажда или замразява.

Химичната и физичната стабилност на суспензията във флакона е доказана за 24 часа при 20-25 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече 24 часа при температура 20-25°C. Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна в цвета или други видими признаци на нарушено качество на продукта.

Ако лекарството не се използва веднага, то трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZYPADHERA

Активното вещество е оланзапин.

ZYPADHERA 210 mg: Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 210 mg оланзапин.

ZYPADHERA 300 mg: Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 300 mg оланзапин.

ZYPADHERA 405 mg: Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 405 mg оланзапин. След разтваряне: 1 ml суспензия съдържа 150 mg/ml оланзапин.

Съставките на разтворителя са кармелоза натрий, манитол, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда ZYPADHERA и какво съдържа опаковката

ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване се доставя като жълт прах в прозрачен стъклен флакон. Вашият лекар или медицинска сестра ще приготви суспензия, като използва флакона с разтворител за ZYPADHERA, който се доставя като прозрачен, безцветен до светложълт разтвор в прозрачен стъклен флакон. Суспензията ще Ви бъде приложена като инжекция.

ZYPADHERA е прах и разтвор за инжекционна суспензия с удължено освобождаване. Една картонена кутия съдържа един флакон прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване, един флакон 3 ml разтворител, една спринцовка с прикрепена обезопасена игла, 19 gauge, 38mm, и две отделни обезопасени игли, 19 gauge, 38mm и 50mm.

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 - 5, NL-3991 RA Houten, Нидерландия.

Производител

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Германия.

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
Тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: +34 91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.Sími
Tel: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0)30 6025800

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: +47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel. +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: +358 (0)9 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0)8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly Holdings Limited, pārstāvniecība
Latvijā
Tel: + 371 67364000

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 (0) 1256 315000

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

(Перфорация, която позволява информацията за медицинските специалисти да бъде отделена)

УКАЗАНИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

ИНСТРУКЦИИ ЗА РАЗТВАРЯНЕ (РЕКОНСТИТУИРАНЕ) И ПРИЛАГАНЕ

ZYPADHERA оланзапин прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

САМО ЗА ДЪЛБОКО ИНТРАМУСКУЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ В СЕДАЛИЩНАТА ОБЛАСТ.

ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.

Разтваряне (Реконституиране)

СТЪПКА 1: Подготовка на материалите

Опаковката включва:

- Флакон с ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване
- Флакон с разтворител за ZYPADHERA
- Една Hypodermic спринцовка и обезопасена игла (приспособление Hypodermic)
- Една Hypodermic обезопасена игла 19-G, 38 mm
- Една Hypodermic обезопасена игла 19-G, 50 mm
- Листовка с информация за пациента
- Карта с инструкции за разтваряне (реконституиране) и прилагане (тази листовка)
- Информация за безопасност на Hypodermic приспособлението и листовка с инструкции за употреба



Препоръчва се използването на ръкавици, тъй като ZYPADHERA може да раздразни кожата.

Разтваряйте (реконституируйте) ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване само с разтворителя за парентерална употреба, осигурен в опаковката, като използвате стандартна асептична техника за разтваряне (реконституиране) на продукти за парентерално приложение.

СТЪПКА 2: Определяне на обема на разтворителя за разтваряне (реконституиране)

В тази таблица е дадено количеството разтворител, необходимо за разтваряне (реконституиране) на ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

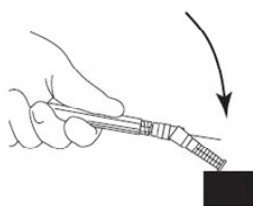
| ZYPADHERA количество на ативното вещество във флакон (mg) | Обем на разтворителя за прибавяне (ml) |
|---|---|
| 210 | 1,3 |
| 300 | 1,8 |
| 405 | 2,3 |

Важно е да се отбележи, че във флакона има повече разтворител, отколкото е необходимо за разтваряне (рекоституиране).

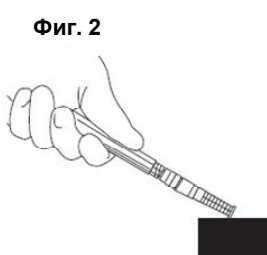
СТЪПКА 3: Разтваряне (рекоституиране) на ZYPADHERA

1. Разрохкайте праха чрез леко почукване на флакона.
2. Отворете предварително опакованата Hypodermic спринцовка и иглата със защитното приспособление. Отворете блистерната торбичка и отстранете приспособлението. Прикрепете спринцовката (ако вече не е прикрепена) към луер-връзката на приспособлението с леко въртеливо движение. Поставете иглата здраво върху приспособлението чрез натиск и завъртане по посока на часовниковата стрелка, след това издърпайте директно капачката на иглата от иглата. Неспазването на тези указания може да доведе до убождане с иглата.
3. Изтеглете предварително определения обем разтворител (Стъпка 2) в спринцовката.
4. Инжектирайте обема разтворител във флакона с прах.
5. Изтеглете въздуха, за да се изравни налягането във флакона.
6. Отстранете иглата като държите флакона, насочен нагоре, за да се предотврати загуба на разтворител.
7. Включете защитното приспособление на иглата. Притиснете иглата към обвивката като използвате техника с една ръка. Изпълнете техниката с една ръка като **ВНИМАТЕЛНО** притиснете обвивката към плоска повърхност. **КОГАТО ОБВИВКАТА СЕ ПРИТИСНЕ (Фиг. 1), ИГЛАТА ВЛИЗА ПЛЪТНО В ОБВИВКАТА (Фиг. 2).**
8. Убедете се визуално, че иглата изцяло е включена в защитната обвивка на иглата. Когато е необходимо при определена медицинска процедура, само отстранете приспособлението, с включена игла, от спринцовката. Отстранява се чрез хващане на луер накрайника на защитното приспособление на иглата с палеца и показалеца, като свободните пръсти се държат далече от края на приспособлението, съдържащо върха на иглата (Фиг. 3).

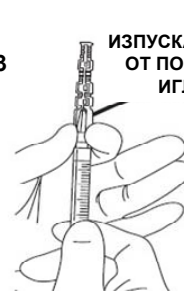
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



9. Почукайте флакона силно и няколкократно върху твърда повърхност, докато престане да се вижда прах. Поставете за защита мека подложка на повърхността (вж. фигура А)



Фигура А: Почукайте силно, за да се смеси

10. Проверете визуално флакона за бучки. Несуспендираният прах изглежда като жълти, сухи бучки, полепнали по флакона. Ако останат бучки, може да е необходимо допълнително почукване. (Вж. фигура Б).



Несуспендиран: видими бучки Суспендиран: без бучки
Фигура Б: Проверете за несуспендиран прах и ако е необходимо повторете почукването.

11. Разклатете флакона енергично докато суспензията стане гладка на вид и хомогенна на цвят и консистенция. Суспендираният продукт ще бъде жълт и непрозрачен. (вж. фигура В)



Фигура В: Разклатете енергично флакона

Ако се образува пяна, оставете флакона изправен, за да изчезне пяната. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Разтвореният (рекоституираният) ZYPADHERA остава стабилен за 24 часа във флакона.

Прилагане

СТЪПКА 1: Инжектиране на ZYPADHERA

Тази таблица дава крайните обеми на ZYPADHERA суспензия за инжектиране. Концентрацията на суспензията е 150 mg/ml оланзапин.

| Доза (mg) | Краен обем за инжектиране (ml) |
|-----------|--------------------------------|
| 150 | 1,0 |
| 210 | 1,4 |
| 300 | 2,0 |
| 405 | 2,7 |

1. Определете коя игла ще използвате, за да приложите инжекцията на пациента. За пациенти със затлъстяване за инжектиране са препоръчва 50 mm игла.
 - Ако за инжектирането се използва 50 mm игла, прикрепете 38 mm обезопасена игла към спринцовката, за да изтеглите необходимия обем от суспензията.
 - Ако за инжектирането се използва 38 mm игла, прикрепете 50 mm обезопасена игла към спринцовката, за да изтеглите необходимия обем от суспензията.
2. Бавно изтеглете желаното количество. Малко излишен продукт ще остане във флакона.
3. Включете защитното приспособление на иглата и отстранете иглата от спринцовката.
4. Прикрепете останалата безопасна игла към спринцовката преди да инжектирате. Щом като суспензията е изтеглена от флакона, тя трябва незабавно да се инжектира.

5. Изберете и подгответе място за инжектиране в седалищната област. **ДА НЕ СЕ ИНЖЕКТИРА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.**
6. След въвеждане на иглата, аспирирайте за няколко секунди, за да се уверите, че не се появява кръв. Ако в спринцовката се изтегли каквато и да е кръв, изхвърлете спринцовката и дозата и започнете отново процедурата по разтваряне и прилагане. Инжектирането трябва да се извърши с устойчиво, постоянно налягане.

НЕ МАСАЖИРАЙТЕ МЯСТОТО НА ИНЖЕКТИРАНЕ.

7. Включете защитното приспособление на иглата (Фиг. 1 и 2).
8. Изхвърлете флаконите, спринцовката, иглите и неизползвания разтворител съгласно съответните клинични процедури. Флаконът е само за еднократна употреба.