

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZYPADHERA 210 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
ZYPADHERA 300 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
ZYPADHERA 405 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

ZYPADHERA 210 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
Kiekviename buteliuke yra olanzapino pamoato monohidrato, atitinkančio 210 mg olanzapino.  
Miltelius ištirpinus, 1 ml suspensijos yra 150 mg olanzapino.

ZYPADHERA 300 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
Kiekviename buteliuke yra olanzapino pamoato monohidrato, atitinkančio 300 mg olanzapino.  
Miltelius ištirpinus, 1 ml suspensijos yra 150 mg olanzapino.

ZYPADHERA 405 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
Kiekviename buteliuke yra olanzapino pamoato monohidrato, atitinkančio 405 mg olanzapino.  
Miltelius ištirpinus, 1 ml suspensijos yra 150 mg olanzapino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai

Milteliai yra grynos geltonos spalvos.  
Tirpiklis yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek geltonas tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Palaikomasis suaugusių žmonių šizofrenijos, kurios ūmi fazė buvo pakankamai stabilizuota gydant geriamu olanzapinu gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg ar 405 mg miltelius ir tirpiklį pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai negalima painioti su olanzapino 10 mg milteliais injekciniam tirpalui.

#### Dozavimas

Prieš vartojant ZYPADHERA, pacientas pirmiausia turi būti gydytas geriamuoju olanzapinu, kad būtų žinomas toleravimas ir atsakas.

Visiems pacientams pirmą ZYPADHERA dozę reikia nustatyti atsižvelgiant į 1-ojoje lentelėje pateiktas nuorodas.

## 1 lentelė. Geriamųjų olanzapino preparatų ir ZYPADHERA dozavimas

Tikslinė geriamojo olanzapino dozė	Rekomenduojama pradinė ZYPADHERA dozė	Palaikomoji dozė po 2 mėn. gydymo ZYPADHERA
10 mg per parą	210 mg kas 2 savaitės arba 405 mg kas 4 savaitės	150 mg kas 2 savaitės arba 300 mg kas 4 savaitės
15 mg per parą	300 mg kas 2 savaitės	210 mg kas 2 savaitės arba 405 mg kas 4 savaitės
20 mg per parą	300 mg kas 2 savaitės	300 mg kas 2 savaitės

### *Dozės pritaikymas*

Pirmaisiais 1-2 gydymo mėnesiais reikia atidžiai stebėti, ar pacientui neatsiranda recidyvo požymių. Antipsichozinio gydymo metu, kol pagerėja klinikinė paciento būklė, gali praeiti kelios paros arba savaitės. Šiuo laikotarpiu pacientą reikia atidžiai stebėti. Gydymo metu dozę galima palaipsniui priderinti individualiai, atsižvelgiant į paciento būklę. Pakartotinai įvertinus kliniką, galima koreguoti dozę 150-300 mg ribose kas 2 savaitės, arba 300-405 mg ribose kas 4 savaitės (žr. 1-ąją lentelę).

### *Papildomas gydymas*

Dvigubai aklių klinikinių tyrimų metu nebuvo pateisintas papildomas gydymas geriamu olanzapinu. Jeigu, remiantis klinika, reikia gydymą papildyti geriamu olanzapinu, bendra abiejų farmacinių formų paros dozė neturi viršyti didžiausios, t. y. 20 mg, geriamo olanzapino paros dozės.

### *Gydymo keitimas ktais antipsichoziniais vaistinėmis preparatais*

Apie gydymo ZYPADHERA keitimą gydymu kitais vaistinėmis preparatais nuo psichozės specialiu sistemingai surinktų duomenų nėra. Olanzapino pamoato druska tirpsta lėtai ir dėl to olanzapinas atpalaiduojamas lėtai ir nepertraukiamai, o po paskutinės injekcijos visiškai atpalaiduojamas po 6-8 mėn., todėl, esant reikalui keisti gydymą kitu antipsichoziniu preparatu, šiuo laikotarpiu, ypač pirmus 2 mėn. po ZYPADHERA vartojimo nutraukimo, pacientą turi prižiūrėti klinicistas.

### Specialiųjų populiacijų pacientams

#### *Senyvi žmonės*

Senyviems (> 65 metų) pacientams ZYPADHERA poveikis sistemingai netirtas. Senyvų žmonių ZYPADHERA gydyti nerekomenduojama, nebent tik nustačius gerai toleruojamą ir veiksmingą geriamojo olanzapino dozę. Paprastai nebūtina skirti mažesnę pradinę dozę (150 mg kas 4 savaitės), tačiau, jei kliniškai pagrįsta, ji skirtina 65 metų ir vyresniems pacientams. Vyresnių negu 75 metų pacientų pradėti gydyti ZYPADHERA nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

#### *Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientų, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, ZYPADHERA gydyti negalima, nebent tik nustačius gerai toleruojamą ir veiksmingą geriamojo olanzapino dozę. Tokius pacientus reikia pradėti gydyti mažesne doze (150 mg kas 4 savaitės). Jeigu yra vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (cirozė, Child-Pugh klasė A ar B), pradinė dozė turi būti 150 mg kas 4 savaitės ir ją didinti galima tik atsargiai.

#### *Rūkantys pacientai*

Nerūkantiems asmenims, palyginti su rūkaliais, įprastinės pradinės dozės ir intervalo tarp dozių vartojimo keisti nebūtina. Rūkymas gali sužadinti olanzapino metabolizmą. Rekomenduojama stebėti klinikinę būklę ir, prireikus, apsvarstyti olanzapino dozės didinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu yra daugiau nei vienas veiksnys, galintis lėtinti metabolizmą (moteriška lytis, senyvas amžius, nerūkymas), svarstyti, ar nereikia mažinti pradinę dozę. Tokiems pacientams dozę didinti, jei reikia, būtina atsargiai.

### *Vaikų populiacija*

ZYPADHERA saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

**VARTOTI TIK Į RAUMENIS. Į VENAŲ AR PO ODA LEISTI NEGALIMA** (žr. 4.4 skyrių).

ZYPADHERA reikia leisti tik giliai į sėdmeninį raumenį. Injekciją turi atlikti sveikatos priežiūros specialistas, žinantis, kaip tinkamai suleisti vaistinį preparatą. Injekcija turi būti atliekama gydymo įstaigoje, kur po injekcijos būtų galima stebėti pacientą ir perdozavimo atveju būtų galima suteikti tinkamą medicininę priežiūrą.

Po kiekvienos injekcijos kvalifikuotas specialistas sveikatos priežiūros įstaigoje turi mažiausiai 3 val. stebėti, ar pacientui nepasireiškia olanzapino perdozavimo požymių ar simptomų. Prieš pat paliekant sveikatos gydymo įstaigą, reikia įsitikinti, kad pacientas yra budrus, orientuotas ir kad nėra olanzapino perdozavimo simptomų. Įtarus, kad vaistinio preparato buvo perdozuota, gydytojas pacientą turi atidžiai prižiūrėti ir stebėti tol, kol požymiai ir simptomai išnyks (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė kokių nors požymių ar simptomų, atitinkančių olanzapino perdozavimo simptomus, 3 valandų stebėjimo laikotarpis turėtų būti pratęstas tiek, kiek kliniškai reikia.

Vartojimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Pacientams, kuriems yra uždaro kampo glaukomos rizika.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Injekuoti atsargiai, kad vaistinio preparato atsitiktinai nepatektų į kraujagyslę ar po oda (žr. 6.6 skyrių).

#### Pacientai, kuriems yra ūminė ažitacija arba sunki psichozę

Šizofrenija sergančių pacientų, kuriems yra ūminė ažitacija arba sunki psichozę, ZYPADHERA gydyti negalima, kadangi tokiu atveju reikia nedelsiant imtis priemonių šioms būklėms sureguliuoti.

#### Sindromas po injekcijos

Klinikinių tyrimų prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką metu pacientams po ZYPADHERA injekcijos pasireiškė reakcijų, kurių požymiai ir simptomai būdingi olanzapino perdozavimui. Tokių reakcijų nustatyta maždaug 2 % pacientų po < 0,1 % injekcijų. Daugumai šių pacientų atsirado slopinimo (nuo lengvo iki komos) simptomų ir (arba) deliras (įskaitant konfūziją, dezorientaciją, ažitaciją, nerimą, bei kitokius pažinimo sutrikimus). Nustatyta ir kitokių simptomų, įskaitant ekstrapiramidinius sutrikimus, dizartriją, ataksiją, agresiją, galvos svaigimą, silpnumą, hipertenziją bei traukulius. Daugiausia su šiomis reakcijomis susiję pradiniai požymiai ir simptomai pasireiškė per vieną valandą po injekcijos ir visais atvejais visiškai išnyko per 24-72 val. po jos. Per 1-3 valandų laikotarpį po injekcijos reakcijų pasitaiko retai (< 1 iš 1 000 injekcijų), praėjus 3 valandoms po injekcijos, labai retai (< 1 iš 10 000 injekcijų). Pacientus reikia įspėti apie galimą riziką ir po kiekvienos ZYPADHERA injekcijos 3 val. stebėti sveikatos priežiūros įstaigoje. Po to, kai ZYPADHERA pateko į rinką, po registracijos gauti pranešimai apie sindromą po injekcijos iš esmės atitinka patirtį stebėtą klinikinių tyrimų metu.

Po kiekvienos injekcijos kvalifikuotas specialistas sveikatos priežiūros įstaigoje mažiausiai 3 val. turi stebėti, ar pacientui neatsiranda olanzapino perdozavimo požymių ir simptomų.

Prieš pat paliekant sveikatos gydymo įstaigą, turi būti patvirtinta, kad pacientas yra budrus, orientuotas ir kad olanzapino perdozavimų simptomų nėra. Įtarus, kad medikamento perdozuota, pacientą turi atidžiai prižiūrėti gydytojas ir sekti tol, kol simptomai visiškai išnyks. Pacientams, kuriems pasireiškė kokių nors požymių ar simptomų, atitinkančių olanzapino perdozavimo simptomus, 3 valandų stebėjimo laikotarpis turi būti pratęstas tiek, kiek kliniškai reikia.

Pacientui reikia patarti, kad likusią dienos dalį po injekcijos atidžiai sektų, ar po injekcijos neatsiranda antrinio perdozavimo nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, užtikrinti, kad prireikus jis gautų pagalbą ir įspėti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų (žr. 4.7 skyrių).

Jeigu po injekcijos pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas būtina gydyti parenteraliniu būdu skiriamais benzodiazepiniais, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda per didelės sedacijos ar širdies veiklos ir kvėpavimo slopinimo (žr. 4.5 skyrių).

#### Nepageidaujami reiškiniai injekcijos vietoje

Dažniausia pastebėta nepageidaujama reakcija injekcijos vietoje buvo skausmas. Dauguma šių reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Jeigu atsiranda nepageidaujamų reakcijų injekcijos vietoje, reikia imtis atitinkamų priemonių (žr. 4.8 skyrių).

#### Su demencija susijusi psichozė ir (arba) elgesio sutrikimas

Olanzapino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pasireiškia su demencija susijusi psichozė ir (arba) elgesio sutrikimai, nes didėja mirtingumas ir smegenų insulto rizika. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų (6-12 savaičių trukmės) metu geriamu olanzapinu gydomų senyvų (vidutinis amžius 78 metai) žmonių, sergančių su demencija susijusia psichoze ir (arba) elgesio sutrikimais, mirties dažnis buvo 2 kartus didesnis, negu placebo vartojusių tiriamųjų (atitinkamai 3,5 % ir 1,5 %) grupėje. Didesnis mirties dažnis nuo olanzapino dozės (vidutinė paros dozė buvo 4,4 mg) ar gydymo trukmės nepriklausė. Rizikos veiksniai, kurie galėjo sąlygoti didesnę šios grupės pacientų mirtingumą buvo > 65 metų amžius, disfagija, sedacija, mitybos sutrikimas ir dehidracija, plaučių ligos (pvz., pneumonija, susijusi arba nesusijusi su aspiracija) arba derinimas su benzodiazepiniais. Vis dėlto, nepriklausomai nuo šių rizikos veiksnių, mirties atvejų pasitaikė daugiau geriamu olanzapinu gydytų pacientų tarpe, negu vartojusių placebo.

Tų pačių klinikinių tyrimų metu nustatyta nepageidaujamų cerebrovaskulinių reakcijų (NCV reiškinių, pvz., insulto, praeinančiųjų smegenų išemijos priepuolių), įskaitant mirtį, atvejų. Geriamu olanzapinu gydomiems pacientams NCVR dažnis buvo 3 kartus didesnis nei vartojusių placebo (atitinkamai 1,3 % ir 0,4 %). Visiems geriamu olanzapinu ar placebo gydytiems pacientams, kuriems atsirado cerebrovaskulinių reiškinių, buvo rizikos veiksnių prieš pradėdant gydyti. Buvo nustatyta, kad gydymo olanzapinu metu NCVR rizikos veiksniai yra > 75 metų amžius ir kraujagyslinė ar mišri demencija. Šių tyrimų metu olanzapino veiksmingumas nebuvo tiriamas.

#### Parkinsono liga

Parkinsono liga sergantiems pacientams su dopamino agonistų vartojimu susijusios psichozės olanzapinu gydyti nerekomenduojama. Klinikinių tyrimų metu geriamu olanzapinu gydomiems pacientams labai dažnai ir dažniau nei vartojantiems placebo (žr. 4.8 skyrių) pasunkėjo Parkinsono ligos simptomai ir atsirado haliucinacijų, o psichozės simptomams vaisto poveikis nebuvo didesnis nei placebo. Šių tyrimų metu buvo reikalaujama skirti mažiausią veiksmingą vaistinių preparatų nuo Parkinsono ligos (dopamino agonistų) dozę ir viso tyrimo metu neturėjo būti keičiami nei vaistiniai preparatai nuo Parkinsono ligos, nei jų dozė. Gydyti buvo pradėta 2,5 mg geriamo olanzapino paros doze, kuri tyrėjų nuožiūra buvo didinama iki didžiausios, t. y. 15 mg.

#### Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)

PNS yra gyvybei pavojinga būklė, susijusi su gydymu antipsichoziniais vaistinėmis preparatais. Buvo pranešimų, kad retais atvejais šis sindromas buvo susijęs ir su geriamu olanzapino vartojimu. Klinikiniai PNS simptomai yra hiperpireksija, raumenų rigidiškumu, psichikos pokyčiai ir autonominės nervų sistemos nestabilumas (nereguliarus pulsas ar kraujospūdis, tachikardija, prakaitavimas ir širdies ritmo sutrikimas). Be to, gali padidėti kreatino fosfokinazės koncentracija, pasireikšti mioglobulinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų nepakankamumas. Jėgu atsiranda klinikinių

PNS požymių ir simptomų arba dėl neaiškių priežasčių labai padidėja kūno temperatūra, nesant kitų klinikinių PNS simptomų, visų antipsichozinių vaistinių preparatų, įskaitant olanzapiną, vartojimą būtina nutraukti.

#### Hiperglikemija ir diabetas

Nedažnai pranešta apie hiperglikemiją ir (arba) cukrinio diabeto pasireiškimą ar pasunkėjimą, kartais su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems iš šių pacientų prieš tai padidėjo kūno svoris, kuris galėjo būti predisponuojančiu veiksniu. Gydomo metu rekomenduojama tinkamai sekti pacientų stovį pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: išmatuoti gliukozės koncentraciją kraujyje prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kiekvienais metais. Reikia stebėti, ar antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant ZYPADHERA, gydomiems ligoniams neatsiranda hiperglikemijos simptomų (pvz., polidipsija, poliurija, polifagija, silpnumas), ir reguliariai tikrinti, ar pacientams, kurie serga diabetu arba kuriems yra diabeto rizikos veiksnių, nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė. Reikia reguliariai tikrinti kūno svorį, pvz.: prieš pradėdant gydymą, praėjus 4, 8 ir 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas ketvirtį.

#### Lipidų kiekio pokyčiai

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu olanzapinu gydomiems pacientams atsirado nepageidaujama lipidų kiekio pokyčių (žr. 4.8 skyrių). Lipidų kiekio pokyčius reikia tinkamai kontroliuoti, ypač tiems pacientams, kuriems yra dislipidemija ar lipidų sutrikimo rizikos veiksnių. Antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant ZYPADHERA, gydomiems pacientams reikia reguliariai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gaires, pvz.: prieš pradėdant gydymą, praėjus 12 savaičių nuo gydymo olanzapinu pradžios ir vėliau kas 5 metus.

#### Anticholinerginis aktyvumas

Nors tyrimų *in vitro* metu olanzapinas veikė anticholinergiškai, tačiau klinikinių tyrimų metu sukaupta patirtis rodo, kad nuo su šiuo poveikiu susiję reiškiniai yra reti. Kadangi pacientų, sergančių gretutine liga gydymo olanzapinu patirties yra mažai, pacientams, kuriems yra prostatos hipertrofija, paralyžinis žarnų nepraeinamumas ar kitokia panaši būklė, olanzapino reikia skirti atsargiai.

#### Kepenų funkcija

Gydant olanzapinu, dažnai, ypač gydymo pradžioje, pasireiškė laikinas besimptomis kepenų aminotransferazių ALT, AST aktyvumo padidėjimas. Pacientus, kurių organizme ALT ir (ar) AST aktyvumas padidėjęs, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų, prieš pradėdant gydyti nustatytas nedidelis kepenų funkcijos rezervas, arba kurie vartoja vaistinių preparatų, galinčių sukelti toksinį poveikį kepenims, reikia gydyti atsargiai ir atlikti pakartotinius tyrimus. Diagnozavus hepatitą (įskaitant kepenų ląstelių, cholestazinę ir mišrią kepenų pažeidimą), gydymą olanzapinu reikia nutraukti.

#### Neutropenija

Pacientus, kurių leukocitų ir (ar) neutrofilų kiekis dėl bet kokios priežasties yra mažas, kurie vartoja neutropeniją sukeliančių medikamentų, kuriems anksčiau buvo pasireiškęs vaistinių preparatų sukeltas kaulų čiulpų slopinimas (toksinis poveikis), nuslopinti kaulų čiulpai dėl gretutinės ligos, spindulinio gydymo ar chemoterapijos, kuriems yra hipereozinofilinė būklė arba jie serga mieloproliferacinė liga, reikia gydyti atsargiai. Gydant olanzapino ir valproato deriniu, dažnai pasireiškė neutropenija (žr. 4.8 skyrių).

#### Gydymo nutraukimas

Geriamo olanzapino vartojimą nutraukus staigiai, retai (nuo  $\geq 0,01$  % iki  $< 0,1$  %) buvo pranešta apie ūminių simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebulio, nerimo, pykinimo ar vėmimo, atsiradimą.

#### QT intervalas

Klinikinių tyrimų metu geriamu olanzapinu gydomiems pacientams, kliniškai reikšmingas QTc intervalo pailgėjimas (Fridericia QT korekcija [QTcF]  $\geq 500$  milisekundžių [msek] kurių bet kuriuo metu pradinis QTcF  $< 500$  msek,) retai (0,1-1 % tiriamųjų) stebėtas pacientams gydytiems olanzapinu

su šiuo pailgėjimu susijusių reikšmingų nepageidaujamų širdies reiškinių, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, nebuvo. Klinikinio tyrimo, kurio metu buvo gydoma olanzapino milteliais injekciniam tirpalui arba ZYPADHERA, olanzapinas nebuvo siejamas su pastoviu absoliutaus QT arba QTc intervalo pailgėjimu. Vis dėlto olanzapiną vartoti kartu su vaistais, ilginančiais QTc intervalą, reikia atsargiai, ypač senyviems pacientams bei asmenims, kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, širdies hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnezemija.

#### Tromboembolija

Nustatyti nedažni venų tromboembolijos atvejai ( $\geq 0,1\%$  ir  $< 1\%$  pacientų) gydant olanzapinu. Priežastinis ryšys tarp gydymo olanzapinu ir venų tromboembolijos netirtas. Vis dėlto atsižvelgiant į tai, kad šizofrenija sergantys pacientai dažnai turi įgytų venų tromboembolijos rizikos veiksnių, reikia nustatyti visus esamus venų tromboembolijos rizikos veiksnius (pvz., paciento imobilizavimą) ir taikyti profilaktines priemones.

#### Bendrasis CNS aktyvumas

Atsižvelgiant į tai, kad olanzapinas pirmiausiai veikia CNS, kartu su centrinio poveikio vaistiniais preparatais arba alkoholiu jo vartoti reikia atsargiai. Kadangi *in vitro* olanzapinas veikia kaip dopamino antagonistas, jis gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

#### Traukuliai

Pacientus, kuriems yra buvę traukulių arba yra traukulių slenkstį mažinančių veiksnių, olanzapinu gydyti reikia atsargiai. Pranešta, kad olanzapinu gydomiems pacientams traukuliai pasireiškia nedažnai, dažniausiai tiems, kuriems jų yra buvę anksčiau arba kuriems yra traukulių rizikos veiksnių.

#### Vėlyvoji diskinezija

Vienerių metų ar trumpesnių lyginamųjų tyrimų metu gydymas olanzapinu statistiškai reikšmingai rečiau buvo susijęs su gydymo metu pasireiškiančia diskinezija. Vis dėlto ilgalaikės ekspozicijos metu vėlyvosios diskinezijos rizika didėja, todėl gydymo olanzapinu metu atsiradus vėlyvosios diskinezijos požymių ar simptomų, reikia mažinti dozę arba nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Šie simptomai gali laikinai pasunkėti ar net atsirasti gydymą nutraukus.

#### Ortostatinė hipotenzija

Klinikinių olanzapino tyrimų metu senyviems pacientams nedažnai pasireiškė ortostatinė hipotenzija. Vyresniems kaip 65 metų pacientams rekomenduojama periodiškai matuoti kraujospūdį.

#### Staigi kardialinė mirtis

Po olanzapino patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientų, vartojančių olanzapiną, staigios mirties atvejus. Remiantis retrospektyviojo stebėjimo kohortos tyrimo duomenimis, daroma prielaida, kad pacientams, vartojantiems olanzapiną, staigios mirties rizika yra maždaug du kartus didesnė nei antipsichozinių vaistinių preparatų nevartojantiems pacientams. Šio tyrimo duomenimis, olanzapino keliamo rizika buvo panaši į riziką, kurią kelia atipiniai antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įtraukti į jungtinę analizę.

#### Vaikų populiacija

Vaikams ir paaugliams gydyti olanzapinas neindikuotinas. Tyrimų metu 13-17 metų pacientams pasireiškė įvairios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant kūno svorio padidėjimą, metabolizmo parametų pokyčius ir prolaktino kiekio padidėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

#### Senyvi (> 75 metų)

Apie vyresnių kaip 75 metų pacientų gydymą ZYPADHERA informacijos nėra. Dėl biocheminių ir fiziologinių pokyčių bei raumenų masės sumažėjimo tokio amžiaus pacientų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama.

#### Natris

Paruošus tirpalą, šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Pacientus, vartojančius vaistinių preparatų, galinčių sukelti hipotenzija ar sedaciją, reikia gydyti atsargiai.

### Galima sąveika, veikianti olanzapiną

Olanzapiną metabolizuoja CYP 1A2, todėl medžiagos, kurios sužadina ar slopina šį izofermentą, gali veikti olanzapino farmakokinetiką.

### CYP 1A2 indukcija

Olanzapino metabolizmą gali sužadinti rūkymas ir karbamazepinas, todėl gali sumažėti olanzapino koncentracija kraujyje. Olanzapino klirensas padidėja nedaug arba vidutiniškai. Dėl to klinikinės pasekmės tikriausiai yra nežymios, tačiau rekomenduojama stebėti paciento būklę, prireikus – didinti olanzapino dozę (žr. 4.2 skyrių).

### CYP 1A2 slopinimas

Nustatyta, kad specifinis CYP 1A2 inhibitorius fluvoksaminas reikšmingai slopina olanzapino metabolizmą. Po fluvoksamino pavartojimo nerūkančioms moterims olanzapino  $C_{max}$  vidutiniškai padidėjo 54 %, rūkaliams vyrams – 77 %, vidutinis olanzapino ploto po koncentracijos priklausomai nuo laiko kreivės ( $AUC$ ) padidėjimas buvo atitinkamai 52 % ir 108 %. Pacientams, vartojantiems fluvoksamino arba bet kokių kitokių CYP 1A2 inhibitorių, pvz., ciprofloksacino, reikia skirti mažesnę pradinę olanzapino dozę. Pradėjus gydyti CYP 1A2 inhibitoriais, svarstytinas olanzapino dozės mažinimas.

Fluoksetinas (CYP 2D6 inhibitorius), vienkartinės antacidinių medikamentų (aliuminio, magnio) ar cimetidino dozės reikšmingai olanzapino farmakokinetikos nekeičia.

### Galimas olanzapino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Olanzapinas gali slopinti tiesioginių ir netiesioginių dopamino agonistų poveikį.

*In vitro* svarbiausių CYP 450 izofermentų (pvz., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) olanzapinas neslopina. Ypatinga sąveika nėra tikėtina ir tai patvirtina tyrimai *in vivo*, kurių metu triciklių antidepresantų (metabolizuojamų daugiausiai CYP 2D6), varfarino (metabolizuojamo daugiausiai CYP 2C9), teofilino (metabolizuojamo daugiausiai CYP1A2) ar diazepamų (metabolizuojamo CYP 3A4 ir 2C19) metabolizmo olanzapinas neslopina.

Sąveikos nepastebėta ir olanzapino vartojant kartu su ličiu ar biperidenu.

Remiantis valproatų koncentracijos plazmoje stebėjimo duomenimis, kartu su jais pradėjus vartoti olanzapino, valproato dozės keisti nereikia.

### Bendrasis CNS aktyvumas

Olanzapinu reikia atsargiai gydyti pacientus, kurie geria alkoholio arba vartoja vaistinių preparatų, galinčių slopinti centrinę nervų sistemą.

Pacientus, sergančius Parkinsono liga ir demencija, gydyti olanzapinu kartu su vaistiniais preparatais nuo parkinsonizmo nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

### QTc intervalas

Olanzapinu kartu su vaistiniais preparatais, ilginančiais QTc intervalą, reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).



## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Pakankamų ir gerai kontroliuojamų olanzapino poveikio nėščioms moterims tyrimų neatlikta. Pacientes reikia įspėti, kad gydymo olanzapinu metu pastojus arba planuojant pastoti, reikia informuoti gydytoją. Kadangi gydymo patirtis yra ribota, nėščias moteris olanzapinu galima gydyti tik nustačius, kad siekiama nauda moteriai bus didesnė už galimą riziką vaisiui.

Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (įskaitant a olanzapiną), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, įskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtingi. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo distreso ir ap sunkinto žindymo atvejus. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti.

### Žindymas

Geriamo olanzapino tyrimais su sveikomis kūdikių krūtimi maitinančiomis moterimis nustatyta, kad vaisto išsiskiria su motinos pienu. Nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai, vidutinė ekspozicija kūdikio organizme (mg/kg kūno svorio) būna 1,8 % motinos organizme esančios ekspozicijos (mg/kg kūno svorio). Pacientėms reikia patarti, kad gydymo olanzapinu metu kūdikio nežindyti.

### Vaisingumas

Poveikis vaisingumui nežinomas (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie ikiklinikinių tyrimų duomenis).

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Kadangi olanzapinas gali sukelti slopinimą ir galvos svaigimą, pacientus reikia įspėti, kad valdant mechanizmus ir vairuojant būtų atsargūs.

Pacientui reikia patarti, kad po kiekvienos ZYPADHERA injekcijos likusią dienos dalį nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kadangi galimas sindromas po injekcijos, pasireiškiantis olanzapino perdozavimo simptomais (žr. 4.4 skyrių).

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

#### *Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos, vartojant olanzapino pamoatą*

Gydant ZYPADHERA, pasireiškė sindromo po injekcijos, pasireiškiančio olanzapino perdozavimo simptomais, reakcijų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Klinikiniai šio sindromo požymiai ir simptomai yra slopinimas (nuo lengvo iki komos) ir (arba) delyras (įskaitant konfūziją, dezorientaciją, ažitaciją, nerimą ir kitokius pažinimo sutrikimus). Kiti pastebėti simptomai yra ekstrapiramidiniai sutrikimai, dizartrija, ataksija, agresija, galvos svaigimas, silpnumas, hipertenzija ir traukuliai.

Kitos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ZYPADHERA gydomiems pacientams, buvo panašios į atsiradusias gydymo geriamu olanzapinu metu. Klinikinio tyrimo metu tik vienos nepageidaujamos reakcijos, t. y. slopinimo, dažnis ZYPADHERA gydomiems ligoniams buvo statistikai reikšmingai didesnis, negu vartojusiems placebo (atitinkamai 8,2 % ir 2 %). Iš viso slopinimas pasireiškė 4,7 % ZYPADHERA gydomų ligonių.

Klinikinių ZYPADHERA tyrimų metu maždaug 8 % pacientų atsirado nepageidaujamų injekcijos vietos reakcijų. Dažniausios nepageidaujamos injekcijos vietos reakcijos buvo skausmas (jis atsirado 5 % pacientų). Pastebėta šių kitokių nepageidaujamų injekcijos vietos reakcijų (jos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka): mazgelinio bėrimo reakcijos, paraudimas, nespecifinės injekcijos vietos reakcijos, dirginimas, patinimas, mėlynės, kraujavimas ir anestezija. Šių reiškinų atsirado maždaug 0,1-1 % pacientų.

Peržiūrėjus saugumo duomenis, gautus klinikinių tyrimų metu ir iš savanoriškų pranešimų po vaistinio preparato patekimo į rinką, nustatyta, kad apie abscesą injekcijos vietoje buvo pranešta retai (nuo 1/10 000 iki < 1/1 000).

*Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos, vartojant olanzapiną*

Toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis buvo pastebėtas gydant olanzapinu.

Suaugusieji

Klinikinių tyrimų metu dažniausios (pasireiškė  $\geq 1\%$  pacientų) nepageidaujamos reakcijos, susijusios su olanzapino vartojimu, buvo mieguistumas, kūno svorio padidėjimas, eozinofilija, prolaktino, cholesterolio, gliukozės ir trigliceridų kiekio padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), gliukozurija, apetito padidėjimas, galvos svaigimas, akatizija, parkinsonizmas, leukopenija, neutropenija (žr. 4.4 skyrių), diskinezija, ortostatinė hipotenzija, anticholinerginis poveikis, laikinas besimptomis kepenų aminotransferazių altyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), bėrimas, astenija, nuovargis, karščiavimas, artralgija, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas, didelis gama gliutamilttransferazės aktyvumas, didelė šlapimo rūgšties koncentracija, didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas ir edema.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių tyrimų duomenys, gauti iš savanoriškų pranešimų ir pastebėti klinikinių tyrimų metu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>				
	Eozinofilija Leukopenija <sup>10</sup> Neutropenija <sup>10</sup>		Trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>				
		Padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>11</sup>		
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>				
Kūno svorio padidėjimas <sup>1</sup>	Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>2,3</sup> Gliukozės koncentracijos padidėjimas <sup>4</sup> Trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>2,5</sup> Gliukozurija Apetito padidėjimas	Diabeto pasireiškimas arba pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze ar koma, įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių) <sup>11</sup>	Hipotermija <sup>12</sup>	

<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>				
Somnolencija	Galvos svaigimas Akatizija <sup>6</sup> Parkinsonizmas <sup>6</sup> Diskinezija <sup>6</sup>	Traukuliai, kurie daugeliu atvejų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo traukulių arba nustatyta rizikos veiksnių <sup>11</sup> Distonija (įskaitant okulogiraciją) <sup>11</sup> Vėlyvoji diskinezija <sup>11</sup> Amnezija <sup>9</sup> Dizartrijs Mikčiojimas <sup>11</sup> Neramių kojų sindromas <sup>11</sup> ;	Piktybinis neurolepsinis sindromas (žr. 4.4 skyrių) <sup>12</sup> Nutraukimo simptomai <sup>7,12</sup>	
<b>Širdies sutrikimai</b>				
		Bradikardija QTc pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Skilvelinė tachikardija ar skilvelių virpėjimas, staigi mirtis (žr. 4.4 skyrių) <sup>11</sup>	
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>				
Ortostatinė hipotenzija <sup>10</sup>		Tromboembolija (įskaitant plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozę) (žr. 4.4 skyrių)		
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>				
		Kraujavimas iš nosies <sup>9</sup>		
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>				
	Silpnas, laikinas anticholinerginis poveikis, įskaitant vidurių užkietėjimą ir burnos džiūvimą	Pilvo pūtimas <sup>9</sup> Pernelyg gausi seilių sekrecija <sup>11</sup>	Pankreatitas <sup>11</sup>	
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>				
	Laikinas besimptomis kepenų aminotransferazių (ALT, AST) aktyvumo padidėjimas, ypač gydymo pradžioje (žr. 4.4 skyrių)		Hepatitis (įskaitant kepenų ląstelių, cholestazinę ir mišrią kepenų pažaidą) <sup>11</sup>	

<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>				
	Bėrimas	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija Alopecija		Vaistinio preparato sukelta reakcija, pasireiškianti su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS)
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>				
	Artralgija <sup>9</sup>		Rabdomiolizė <sup>11</sup>	
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>				
		Šlapimo nelaikymas, šlapimo susilaikymas Sunkumas pradėti šlapintis <sup>11</sup>		
<b>Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu</b>				
				Vaistinio preparato vartojimo nutraukimo sindromas naujagimiui (žr. 4.4 skyrių)
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>				
	Erekcijos funkcijos sutrikimas vyrams, lytinio potraukio sumažėjimas moterims ir vyrams	Amenorėja, krūtų padidėjimas, galaktorėja moterims, ginekomastija / krūtų padidėjimas vyrams	Priapizmas <sup>12</sup>	
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>				
	Astenija Nuovargis Edema Karščiavimas <sup>10</sup> Skausmas injekcijos vietoje		Abscesas injekcijos vietoje	
<b>Tyrimai</b>				
Prolaktino koncentracijos padidėjimas kraujo plazmoje <sup>8</sup>	Šarminės fosfatazės suaktyvėjimas <sup>10</sup> Didelis kreatinfosfokinazės aktyvumas <sup>11</sup> Didelis gama gliutamilttransferazės aktyvumas <sup>10</sup> Didelė šlapimo rūgštis koncentracija <sup>10</sup>	Bendrosios bilirubino koncentracijos padidėjimas		

<sup>1</sup> Nepriklausomai nuo pradinio kūno masės indekso (angl. BMI) kliniškai reikšmingai kūno svoris padidėjo visose kategorijose. Trumpalaikio gydymo atveju (vidutinė trukmė 47 dienos), kūno svoris

≥ 7 %, palyginti su pradiniu, padidėjo labai dažnai (22,2 %), ≥ 15 % – dažnai (4,2 %) ir ≥ 25 % – nedažnai (0,8 %). Ilgalaikio gydymo (ne trumpesnio kaip 48 savaitės) metu kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo ≥ 7 %, ≥ 15 % ir ≥ 25 % labai dažnai (atitinkamai 64,4 %, 31,7 % ir 12,3 %).

<sup>2</sup> Pacientams, kuriems prieš pradėdant gydyti lipidų apykaitos sutrikimų nebuvo, vidutinis jų (bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų) kiekio padidėjimas nevalgius buvo didesnis.

<sup>3</sup> Pastebėtas normalios pradinės koncentracijos nevalgius (< 5,17 mmol/l) padidėjimas iki didelės (≥ 6,2 mmol/l). Ribinės pradinės cholesterolio koncentracijos nevalgius (≥ 5,17-6,2 mmol/l) padidėjimas iki didelės (≥ 6,2 mmol/l) buvo labai dažnas.

<sup>4</sup> Pastebėtas normalios pradinės koncentracijos nevalgius (< 5,56 mmol/l) padidėjimas iki didelės (≥ 7 mmol/l). Labai dažnai ribinė pradinė gliukozės koncentracija nevalgius (≥ 5,56-< 7 mmol/l) padidėjo iki didelės (≥ 7 mmol/l).

<sup>5</sup> Pastebėtas normalios pradinės koncentracijos nevalgius (< 1,69 mmol/l) padidėjimas iki didelės (≥ 2,26 mmol/l). Labai dažnai ribinė pradinė trigliceridų koncentracija nevalgius (≥ 1,69-< 2,26 mmol/l) padidėjo iki didelės (≥ 2,26 mmol/l).

<sup>6</sup> Klinikinių tyrimų metu olanzapinu gydomiems pacientams parkinsonizmo ir distonijos atvejų pasitaikė daugiau, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo atvejų skaičiaus placebo vartojusių grupėje. Olanzapinu gydomiems pacientams parkinsonizmas, akatizija ir distonija pasireiškė rečiau, negu vartojantiems titruojamas haloperidolio dozes. Kadangi informacijos apie prieš pradėdant gydyti buvusius ūminius ir vėlyvuosius ekstrapiramidinius judesių sutrikimus nėra, šiuo metu negalima daryti išvados, kad olanzapinas rečiau sukelia vėlyvąją diskineziją ir (ar) kitus vėlyvus ekstrapiramidinius sindromus.

<sup>7</sup> Olanzapino vartojimą nutraukus staigiai, pasitaikė ūminių simptomų, pavyzdžiui, prakaitavimo, nemigos, drebulio, nerimo, pykinimo ir vėmimo, atvejų.

<sup>8</sup> Iki 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 30 % pacientų, kurių prolaktino koncentracija prieš pradėdant gydymą buvo normali, prolaktino koncentracijos plazmoje vartojant olanzapiną viršijo viršutinę normos ribą. Daugumai šių pacientų koncentracijos padidėjimas buvo lengvas ir viršutinę normos ribą viršijo mažiau kaip du kartus.

<sup>9</sup> Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas klinikinių tyrimų metu, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

<sup>10</sup> Kaip įvertinta pagal klinikinių tyrimų metu išmatuotus rodmenis, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

<sup>11</sup> Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnis apskaičiuotas, remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

<sup>12</sup> Nepageidaujamas reiškinys, kuris buvo nustatytas, remiantis savanoriškais pranešimais, gautais po vaistinio preparato patekimo į rinką, kurio dažnio 95 % pasikliautinojo intervalo viršutinė riba apskaičiuota remiantis integruota olanzapino duomenų baze.

#### Ilgalaikė (mažiausiai 48 savaičių) ekspozicija

Priklausomai nuo gydymo trukmės padaugėjo pacientų, kuriems pasireiškia nepageidaujamas kliniškai reikšmingas kūno svorio didėjimas, gliukozės, bendro cholesterolio, mažo ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolio arba trigliceridų kiekio padidėjimas. Suaugusiems žmonėms, kurie baigė 9-12 mėn. gydymą, gliukozės kiekio kraujyje padidėjimo greitis sumažėjo vidutiniškai po maždaug 6 mėnesių.

### Papildoma informacija apie specialių grupių pacientus

Klinikinių tyrimų metu demencija sergantiems senyviems pacientams gydomiems olanzapinu, palyginti su gydymu placebo, buvo daugiau mirties ir nepageidaujamų cerebrovaskulinių reakcijų atvejų (žr. 4.4 skyrių). Šios grupės pacientams, gydomiems olanzapinu labai dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo eisenos sutrikimas ir pargriuvimas. Dažnai pasireiškė pneumonija, kūno temperatūros padidėjimas, letargija, eritema, regos haliucinacijos ir šlapimo nelaikymas.

Klinikinių tyrimų metu Parkinsono liga ir vaistinių preparatų (dopamino agonistų) sukelta psichozė sergantiems pacientams labai dažnai ir dažniau nei vartojantiems placebo pasunkėjo Parkinsono ligos simptomai, atsirado haliucinacijų.

Vieno klinikinio tyrimo metu 4,1 % pacientų, kuriems buvo dvipolio afektinio sutrikimo manijos fazė, gydymas valproato ir olanzapino deriniu lėmė neutropeniją. Galimas skatinamasis veiksnys gali būti didelė valproato koncentracija kraujo plazmoje. Olanzapinu gydant kartu su ličiu ar valproatu, dažniau ( $\geq 10\%$ ) pasireiškė drebulys, burnos džiūvimas, apetito ir kūno svorio padidėjimas. Dažnai buvo pastebėti ir kalbos sutrikimai. Ūminės fazės gydymo (ne ilgesnio kaip 6 savaitių) metu 17,4 % pacientų, vartojusių olanzapino kartu su ličiu ar divalproeksu, kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo  $\geq 7\%$ . Ilgalaikis (ne ilgesnis kaip 12 mėnesių) olanzapino vartojimas atkryčio profilaktikai 39,9 % pacientų, sergančių dvipoliu afektiniu sutrikimu, buvo susijęs su kūno svorio padidėjimu  $\geq 7\%$ , palyginti su pradiniu.

### Vaikų populiacija

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams gydyti olanzapinas neindikuotinas. Nors klinikinių tyrimų, skirtų paauglių ir suaugusių žmonių gydymui palyginti, neatlikta, tačiau buvo palyginti paauglių ir suaugusių žmonių tyrimų duomenys.

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios paaugliams (13-17 metų) pasireiškė dažniau nei suaugusiems žmonėms, bei nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo pastebėtos trumpalaikių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo paaugliai, metu. Pasirodo, kad paaugliams kliniškai reikšmingai ( $\geq 7\%$ ) kūno svoris padidėja dažniau, negu suaugusiems žmonėms. Ilgalaikės (mažiausiai 24 savaitių) ekspozicijos metu kūno svorio prieaugio dydis ir paauglių pacientų, kurių kūno svoris padidėjo kliniškai reikšmingai, skaičius buvo didesni.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardytų sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ).

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Kūno svorio padidėjimas <sup>13</sup> , trigliceridų koncentracijos padidėjimas <sup>14</sup> , apetito padidėjimas <i>Dažni.</i> Cholesterolio koncentracijos padidėjimas <sup>15</sup>
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Slopinimas (įskaitant pernelyg didelį mieguistumą, letargiją, somnolenciją)
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b> <i>Dažni.</i> Burnos džiūvimas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> <i>Labai dažni.</i> Kepenų aminotransferazių (ALT/AST) aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių)
<b>Tyrimai</b> <i>Labai dažni.</i> Bendro bilirubino koncentracijos sumažėjimas, $\gamma$ GT padaugėjimas, prolaktino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimas <sup>16</sup>

<sup>13</sup> Trumpalaikio gydymo atveju (vidutinė trukmė 22 dienos), kūno svoris, palyginti su pradiniu (kg),  $\geq 7\%$  padidėjo labai dažnai (40,6 %),  $\geq 15\%$  – dažnai (7,1 %) ir  $\geq 25\%$  – dažnai (2,5 %). Ilgalaikės (mažiausiai 24 savaitių) ekspozicijos metu 89,4 % paauglių kūno svoris, palyginti su pradiniu, padidėjo  $\geq 7\%$ , 55,3 % –  $\geq 15\%$  ir 29,1 % paauglių –  $\geq 25\%$ .

<sup>14</sup> Buvo stebimas normalios pradinės koncentracijos nevalgus (< 1,016 mmol/l) padidėjimas iki didelės (≥ 1,467 mmol/l) ir ribinės pradinės trigliceridų koncentracijos nevalgus (≥ 1,016-< 1,467 mmol/l) padidėjimas iki didelės (≥ 1,467 mmol/l).

<sup>15</sup> Normali pradinė bendro cholesterolio koncentracija nevalgus (< 4,39 mmol/l) iki didelės (≥ 5,17 mmol/l) padidėjo dažnai. Ribinė pradinė bendro cholesterolio koncentracija nevalgus (≥ 4,39-< 5,17 mmol/l) iki didelės (≥ 5,17 mmol/l) padidėjo labai dažnai.

<sup>16</sup> Prolaktino koncentracija plazmoje padidėjo 47,4 % paauglių.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Jeigu atsiranda perdozavimo požymių ir simptomų, būdingų poinjekciniam sindromui, reikia taikyti atitinkamas palaikomojo gydymo priemones (žr. 4.4 skyrių).

Gydant parenteriniu būdu vartojamais vaistiniais preparatais, perdozavimas mažiau tikėtinas, nei gydant geriamaisiais vaistiniais preparatais. Informacija apie geriamo olanzapino perdozavimą pateikta toliau.

#### Požymiai ir simptomai

Labai dažni (> 10 %) perdozavimo simptomai yra tachikardija, ažitacija, agresyvumas, dizartrijs, įvairūs ekstrapiramidiniai simptomai ir sąmonės pritemimas nuo slopinimo iki komos.

Kitos kliniškai reikšmingos perdozavimo pasekmės yra deliras, konvulsijos, koma, gali pasireikšti piktybinis neurolepsinis sindromas, kvėpavimo slopinimas, aspiracija, hipertenzija ar hipotenzija, širdies aritmijos (< 2 % perdozavimo atvejų) ir širdies bei kvėpavimo sustojimas. Nuo iš karto išgertos 450 mg dozės buvo mirties atvejų, tačiau taip pat buvo pranešimų kad, pacientas, iš karto išgėręs maždaug 2 g olanzapino, išgyveno.

#### Gydymas

Specifinio olanzapino priešnuodžio nėra. Atsižvelgiant į klinikinę būklę, reikia taikyti simptominių gydymą, stebėti gyvybinių organų funkciją, taip pat gydyti hipotenziją ir kolapsą bei palaikyti kvėpavimo funkciją. Negalima gydyti epinefrinu, dopaminu bei kitais simpatikomimetikais, kuriems būdingas beta agonistinis aktyvumas, nes, stimuliuojant beta adrenoreceptorius, hipotenzija gali sunkėti. Būtina sekti širdies ir kraujagyslių sistemos funkciją, kad būtų galima nustatyti aritmiją. Pacientą reikia atidžiai prižiūrėti ir stebėti tol, kol išnyks perdozavimo simptomai.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – neuroleptikai, diazepinai, oksazepinai, tiazepinai ir oksepinai, ATC kodas – N05A H03.

#### Farmakodinaminis poveikis

Olanzapinas yra antipsichozinis slopinantis maniją ir stabilizuojantis nuotaiką vaistinis preparatas. Jis sukelia platų farmakologinį poveikį, veikdamas daug receptorių sistemų.

Ikiklinikinių tyrimų metu stebėtas olanzapino afiniškumas ( $K_i$ ; < 100 nM) serotonino 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, dopamino D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, cholinerginiams muskarino M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>,  $\alpha_1$  adrenerginiams ir

histamino H<sub>1</sub> receptoriams. Olanzapino poveikio gyvūnų elgsenai tyrimai rodo, kad jam būdingas antagonizmas 5-HT, dopaminui ir cholinergijai, atitinkantis prisijungimą prie receptorių pobūdį. Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu olanzapino afiniškumas serotono 5-HT<sub>2</sub> receptoriams buvo didesnis negu dopamino D<sub>2</sub> receptoriams. Elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad olanzapinas selektyviai mažina mezolimbinių (A10) dopaminerginių neuronų iškrovą, tačiau silpnai veikia motorines funkcijas reguliuojančią dryžuotojo kūno (A9) sistemą. Sąlyginį vengimo refleksą (testas antipsichoziniam aktyvumui įvertinti) slopina mažesnės olanzapino dozės, negu sukeliančios katalepsiją (tai rodo nepageidaujamą poveikį motorikai). Atliekant nerimo slopinimo tyrimą, olanzapinas, skirtingai negu kai kurie kiti antipsichoziniai vaistiniai preparatai, didino atsaką.

Pozitronų emisijos tomografija (PET) buvo nustatyta, kad ZYPADHERA (300 mg kas 4 savaitės) gydomų pacientų organizme šešto gydymo mėnesio gale D<sub>2</sub> receptorių vidutiniškai buvo užimta 60 % arba daugiau. Tokie pat tyrimai gauti ir gydymo geriamu olanzapinu metu.

### Klinikinis veiksmingumas

Gydant šizofreniją ir taikant palaikomąjį jos gydymą, ZYPADHERA veiksmingumas atitinka žinomą geriamo olanzapino veiksmingumą.

Dviejuose patvirtinamuose tyrimuose dalyvavo 1469 šizofrenija sergantys pacientai.

Pirmame 8 savaitių trukmės placebo kontroliuojamame klinikiniame tyrime dalyvavo 404 suaugę žmonės, kuriems buvo ūminės psichozės simptomų. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti ZYPADHERA 405 mg kas 4 savaitės, 300 mg kas 2 savaitės, 210 mg kas 2 savaitės arba placebo kas 2 savaitės. Papildomai geriamųjų antipsichozinių vaistinių preparatų vartoti nebuvo leista. Bendras teigiamų ir neigiamų simptomų skalės (TINSS) įvertinimas rodė, kad nuo gydymo pradžios (pradinis TINSS balas –101) iki vertinamosios baigties nustatymo, kiekviena ZYPADHERA dozė (405 mg kas 4 savaitės, 300 mg kas 2 savaitės ir 210 mg kas 2 savaitės) sukėlė reikšmingą pagerėjimą (vidutinis skirtumas buvo atitinkamai -22,57, -26,32, -22,49), palyginti su placebo (-8,51). Vidutinis TINSS balų pokytis nuo gydymo pradžios iki vertinamosios baigties nustatymo rodo, kad trečią parą pacientams, gydomiems 300 mg kas 2 savaitės arba 405 mg kas 4 savaitės, TINSS balas sumažėjo statistiškai reikšmingai daugiau, negu gydomiems placebo (atitinkamai -8,6, -8,2 ir -5,2). Nuo pirmos gydymo savaitės pabaigos visų trijų ZYPADHERA gydomų grupių pacientams pagerėjimas buvo statistikai reikšmingai didesnis negu gydomiems placebo. Tyrimo rezultatai paremia ZYPADHERA veiksmingumą aštuonių gydymo savaitių laikotarpiu ir vaistinio preparato poveikio pasireiškimą, praėjus savaitei nuo gydymo ZYPADHERA pradžios.

Antrame ilgalaikiame tyrime dalyvavo 1065 pacientai, kurių klinikinė būklė buvo stabili (pradinis TINSS balas buvo 54-57,75) ir kurie iš pradžių 4-8 savaites buvo gydyti geriamu olanzapinu, po to 24 savaites – geriamu olanzapinu arba ZYPADHERA. Papildomai vartoti geriamųjų antipsichozinių medikamentų nebuvo leista. Atsižvelgiant į šizofrenijos simptomų pasunkėjimo dažnį (jis buvo atitinkamai 10 %, 10 % ir 7 %), gydymas 150 mg arba 300 mg doze kas 2 savaites (dozės sujungtos analizei) arba 405 mg kas 4 savaitės nebuvo blogesnės kokybės už gydymą 10 mg, 15 mg ar 20 mg geriamo olanzapino doze (dozės sujungtos analizei). Pasunkėjimas buvo vertinamas, atsižvelgiant į iš TINSS išvestos trumpos psichiatriko vertinimo skalės (angl. BPRS) balo pablogėjimą ir hospitalizacijos dėl pozityvių psichozės simptomų pasunkėjimo dažnį. 24 savaitę po randomizacijos jungtinės grupės pacientų, gydytų 150 mg arba 300 mg doze kas 2 savaitės, duomenys nebuvo blogesnės kokybės už pacientų, gydytų 405 mg kas 4 savaitės (kiekvienos grupės pacientams pasunkėjimo dažnis buvo 10 %).

### Vaikų populiacija

ZYPADHERA poveikis vaikams ir paaugliams netirtas. Kontroliuojamieji veiksmingumo paaugliams (13-17 metų) duomenys yra riboti ir yra pagrįsti trumpalaikių šizofrenijos (6 savaitių) ir manijos, susijusios su I tipo dvipoliu afektiniu sutrikimu (3 savaitių), gydymo geriamuoju olanzapinu veiksmingumo tyrimų, kuriuose dalyvavo mažiau kaip 200 paauglių, duomenimis. Geriamojo olanzapino paros dozė buvo didinama nuo pradinės 2,5 mg iki 20 mg. Gydant geriamuoju olanzapinu, paauglių kūno svoris padidėjo reikšmingai daugiau negu suaugusių žmonių. Paaugliams bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir prolaktino (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) kiekio nevalgius pokyčiai buvo didesni negu suaugusiems žmonėms. Kontroliuojamųjų duomenų apie ilgalaikį poveikį



ar ilgalaikį saugumą nėra (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Informacija apie ilgalaikį saugumą yra ribota, nes visų pirma yra pagrįsta atviru būdu surinktais nekontroliuojamaisiais duomenimis.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Olanzapinas metabolizuojamas kepenyse konjugacijos ir oksidacijos būdu. Svarbiausias metabolitas, kurio būna kraujotakoje, yra 10-N-gliukuronidas. N-desmetil- ir 2-hidroksimetil- metabolitų atsiranda veikiant citochromo P 450 CYP 1A2 ir 2D6 izofermentams. Tyrimų *in vivo* su gyvūnais metu abiejų šių metabolitų farmakologinis aktyvumas buvo reikšmingai mažesnis už olanzapino. Taigi farmakologinis poveikis daugiausia priklauso nuo nepakitusio olanzapino.

Vienkartinai ZYPADHERA suleidus į raumenis, raumenų audinyje olanzapino pamoato druska tuoj pat pradeda lėtai tirpti ir lėtai nepertraukiamai olanzapino atpalaiduoja ilgiau negu 4 savaites. 8-12 savaitę jo atpalaiduojama vis mažiau. Pradėjus gydyti ZYPADHERA, papildomo antipsichozinio gydymo nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Suderinto atpalaidavimo ir vartojimo tarp dozių intervalo trukmė (vaistinio preparato į raumenis leidžiama kas 2 arba 4 savaitės), leidžia pasiekti pastovią olanzapino koncentraciją kraujyje. Išmatuojama olanzapino koncentracija kraujyje išlieka kelis mėnesius po kiekvienos ZYPADHERA injekcijos. Suleidus ZYPADHERA, olanzapino pusinė eliminacija trunka 30 parų, išgerto olanzapino – 30 val. Po paskutinės ZYPADHERA injekcijos visas olanzapinas absorbuojamas ir eliminuojamas per 6-8 mėn.

### Pasiskirstymas

Išgertas olanzapinas pasiskirsto greitai. Kai koncentracija yra 7-1 000 ng/ml, olanzapino prisijungimas prie kraujo plazmos baltymų yra 93 %. Plazmoje olanzapinas prisijungia prie albumino ir  $\alpha_1$  rūgščiojo glikoproteino.

Po kartotinių, kas 2 savaitės į raumenis leidžiamų 150-300 mg ZYPADHERA dozių pusiausvyrinės olanzapino koncentracijos kraujo plazmoje 10-90-oji procentilės buvo 4,2-73,2 ng/ml. Olanzapino koncentracija kraujo plazmoje, atsirandanti nuo 150 mg kas 4 savaitės iki 300 mg kas 2 savaitės dozių injekcijos, rodo, kad didinant ZYPADHERA dozę, olanzapino ekspozicija sisteminėje kraujotakoje didėja. Pirmųjų 3 gydymo ZYPADHERA mėnesių laikotarpiu pastebėtas olanzapino kaupimasis, tačiau ilgalaikio (12 mėnesių trukmės) gydymo metu pacientų, gydytų kas 2 savaitės leidžiama 300 mg doze, organizme papildomo kaupimosi nepastebėta.

### Eliminacija

Moterų kraujo plazmoje išgerto olanzapino klirensas yra mažesnis negu vyrų (atitinkamai 18,9 l/val. ir 27,3 l/val.), nerūkančių asmenų kraujo plazmoje – mažesnis negu rūkalių (atitinkamai 18,6 l/val. ir 27,7 l/val.). Klinikinių ZYPADHERA tyrimų metu olanzapino farmakokinetikos skirtumai vyrų ir moterų bei rūkalių ir nerūkančių organizme buvo panašūs. Tačiau lyties ar rūkymo įtaka olanzapino klirensui yra maža, palyginti su jo skirtumu įvairių pacientų organizme.

### Senyvi pacientai

Specifinių ZYPADHERA farmakokinetikos tyrimų senyvų žmonių organizme neatlikta. Senyvų pacientų ZYPADHERA gydyti nerekomenduojama, nebent tik nustačius gerai toleruojamą ir veiksmingą geriamo olanzapino dozavimą. Senyvų (> 65 metų) asmenų, palyginti su nesenyvais, organizme vidutinis pusinės eliminacijos laikas buvo ilgesnis (atitinkamai 51,8 val. ir 33,8 val.), o klirensas mažesnis (atitinkamai 17,5 l/val. ir 18,2 l/val.). Farmakokinetikos svyravimas senyvų žmonių organizme neperžengė svyravimo ribų nesenyvų asmenų organizme. 44 vyresniems negu 65 metų šizofrenija sergantiems pacientams 5-20 mg paros dozės vartojimas nebuvo susijęs su skirtingu nepageidaujamų reiškinių pobūdžiu.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi (kreatinino klirensas < 10 ml/min.), palyginti su sveikais, organizme vidutinis pusinės eliminacijos laikas (atitinkamai 37,7 val. ir 32,4 val.) ir klirensas

(atitinkamai 21,2 l/val. ir 25 l/val.) reikšmingai nesiskyrė. Masės pusiausvyros tyrimais nustatyta, kad maždaug 57 % radioaktyviaisiais izotopais žymėto olanzapino išsiskyrė su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu. Nors ZYPADHERA farmakokinetika pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme netirta, tačiau prieš pradėdant juos gydyti šiuo vaistiniu preparatu, rekomenduojama nustatyti gerai toleruojamą ir veiksmingą geriamo olanzapino dozavimą (žr. 4.2 skyrių).

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Nedidelės apimties tyrimas, kurio metu buvo tirta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka 6 tiriamųjų, kuriems diagnozuota kliniškai reikšminga (A [n = 5] ar B [n = 1] klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) cirozė, organizme, atskleidė nedidelį poveikį per burną pavartoto olanzapino (2,5 – 7,5 mg vienkartinės dozės) farmakokinetinėms savybėms: šiek tiek padidėjo sisteminis klirensas iš tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizmo ir buvo greitesnė pusinė eliminacija, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (n = 3). Tiriamųjų, sergančių ciroze, grupėje buvo daugiau rūkančių asmenų (4/6; 67 %) nei grupėje tiriamųjų, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (0/3; 0 %).

Nors pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme ZYPADHERA farmakokinetika netirta, tačiau prieš pradėdant juos gydyti šiuo vaistiniu preparatu, rekomenduojama nustatyti gerai toleruojamą ir veiksmingą geriamo olanzapino dozavimą (žr. 4.2 skyrių).

Tyrimų metu išgerto olanzapino farmakokinetikos skirtumų baltaodžių, japonų ir kinų organizme nepastebėta.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikinio saugumo tyrimai buvo atlikti su olanzapino pamoato monohidratu. Toksinio kartotinių dozių poveikio (žiurkėms ir šunim), dviejų metų trukmės kancerogeninio poveikio (žiurkėms) bei toksinio poveikio reprodukcijai (žiurkių ir triušių) tyrimų metu pagrinde buvo stebėta tik injekcijos vietos reakcija. Šio nepageidaujamo poveikio nesukeliančios dozės (angl. *NOAEL*) nustatyti nebuvo įmanoma. Naujo toksinio poveikio, priklausomo nuo sisteminės olanzapino ekspozicijos, nenustatyta. Vis dėlto šių tyrimų metu sisteminė koncentracija paprastai buvo mažesnė už tą, kuri geriamo olanzapino tyrimų metu darė poveikį. Žemiau pateikti duomenys buvo gauti tyrimų su geriamu olanzapinu metu.

#### Ūminis (vienos dozės) toksinis poveikis

Grauzikams sugirdyto olanzapino toksinis poveikis atitiko stiprių antipsichozinių vaistų sukeliama poveikį: sumažėjęs aktyvumas, koma, drebulys, kloniniai traukuliai, seilėtekis ir kūno svorio augimo slopinimas. Pelėms vidutinė mirtina dozė buvo maždaug 210 mg/kg kūno svorio, žiurkėms – 175 mg/kg kūno svorio. Šunys toleravo ne didesnes kaip 100 mg/kg kūno svorio vienkartinės dozės, nuo jų jie negaišo. Šunims atsirado tokių požymių: sedacija, ataksija, drebulys, širdies ritmo padažnėjimas, kvėpavimo pasunkėjimas, miozė ir anoreksija. Beždžionėms ne didesnės kaip 100 mg/kg kūno svorio vienkartinės dozės sukėlė išsekimą, o nuo didesnių dozių pritemo sąmonė.

#### Toksinis kartotinių dozių poveikis

Ne ilgesnių kaip trijų mėnesių tyrimų su pelėmis ir vienerių metų trukmės tyrimų su žiurkėmis bei šunimis metu vyraujantis poveikis buvo CNS slopinimas, anticholinerginis poveikis ir periferinio kraujo pokyčiai. CNS slopinimui pasireiškė tolerancija. Nuo didelių vaistinio preparato dozių sulėtėjo augimas. Žiurkėms atsirado grįžtamųjų reiškinų, susijusių su padidėjusiu prolaktino kiekiu: sumažėjo kiaušidžių ir gimdos svoris, morfologiškai pakito makšties epitelis ir pieno liaukos.

#### Toksinis poveikis kraujui

Kraujo pokyčių, įskaitant nuo dozės dydžio priklausantį cirkuliuojančių leukocitų kiekio sumažėjimą pelėms ir nespecifinį cirkuliuojančių leukocitų kiekio sumažėjimą žiurkėms, atsirado visų rūšių gyvūnams, tačiau citotoksinio poveikio kaulų čiulpams įrodymų negauta. Keliems šunims, enteriniu būdu vartojusiems 8 mg/kg kūno svorio ar 10 mg/kg kūno svorio paros dozę (gyvūnų organizme bendra olanzapino ekspozicija [*AUC*] buvo 12-15 kartų didesnė už ekspoziciją 12 mg dozę vartojančio žmogaus organizme), atsirado laikina neutropenija, trombocitopenija ar anemija. Šunų, kuriems buvo

citopenija, kaulų čiulpų kamieninėms ir proliferuojančioms ląstelėms nepageidaujamas poveikis nepasireiškė.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Teratogeninio poveikio olanzapinas nesukėlė. Sedacija darė poveikį žiurkių patinų poravimuisi. 1,1 mg/kg kūno svorio dozė (ji yra 3 kartus didesnė už didžiausią dozę, rekomenduojamą vartoti žmogui) veikė žiurkių estrogeninius ciklus, 3 mg/kg kūno svorio dozė (ji yra 9 kartus didesnė už didžiausią dozę, rekomenduojamą vartoti žmogui) – reprodukciją. Žiurkių, vartojusių olanzapino, vaisiaus vystymasis vėlavo ir laikinai sumažėjo jauniklių aktyvumas.

#### Mutageninis poveikis

Visų įprastinių mutageninio ir klastogeninio poveikio tyrimų, įskaitant bakterijų mutacijos tyrimus ir *in vitro* bei *in vivo* tyrimus su žinduoliais, metu mutageninio ir klastogeninio poveikio olanzapinas nedarė.

#### Kancerogeninis poveikis

Remiantis geriamo olanzapino tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis rezultatais, galima daryti išvadą, kad olanzapinas kancerogeninio poveikio nesukelia.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Milteliai  
Nėra.

Tirpiklis  
Karmeliozės natrio druska  
Manitolis  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo  
Vandenilio chloridas (pH koregavimui)  
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

Buteliuke paruošus suspensiją – 24 val. Jeigu paruošta suspensija tuoj pat neleidžiama, prieš injekciją buteliuką reikia stipriai pakratyti. Į švirkštą įsiurbtą suspensiją būtina leisti nedelsiant.

Įrodyta, kad buteliuke esančios paruoštos suspensijos, laikomos 20 °C-25 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 24 val. Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą suspensiją reikia suleisti nedelsiant. Jeigu ji tuoj pat neleidžiama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako gydantis medikas, tačiau ilgiau negu 24 val. 20 °C-25 °C temperatūroje laikyti negalima.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

ZYPADHERA 210 mg milteliai. I tipo stiklo buteliukai, užkimšti brombutilkaučiuko kamščiu su rūdžių spalvos sandarinimo dangteliu.

ZYPADHERA 300 mg milteliai. I tipo stiklo buteliukai, užkimšti brombutilkaučiuko kamščiu su gelsvai žalios spalvos sandarinimo dangteliu.

ZYPADHERA 405 mg milteliai. I tipo stiklo buteliukai, užkimšti brombutilkaučiuko kamščiu su melsvai pilkos spalvos sandarinimo dangteliu.

3 ml tirpiklio. I tipo stiklo buteliukai, užkimšti butilkaučiuko kamščiu su purpurinės spalvos sandarinimo dangteliu.

Vienoje kartono dėžutėje yra 1 buteliukas miltelių ir 1 buteliukas tirpiklio, vienas 3 ml hipoderminis švirkštas su pridėta 19 dydžio 38 mm saugia adata, viena 19 dydžio 38 mm hipoderminė saugia adata ir dviem 19 dydžio 50 mm hipoderminėmis saugiomis adatomis.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

**GALIMA INJEKUOTI TIK GILIAI Į SĖDMENS RAUMENĮ. LEISTI Į VENAŲ AR PO ODA NEGALIMA.**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### Paruošimas

#### **1 VEIKSMAS. Priemonių paruošimas**

Rekomenduojama mūvėti pirštines, nes ZYPADHERA gali dirginti odą.

Ruošiant pailginto atpalaidavimo injekcinę suspensiją iš ZYPADHERA miltelių, reikia naudoti tik tą tirpiklį, kuris yra pakuotėje, laikantis parenterinių vaistinių preparatų ruošimo aseptikos reikalavimų.

#### **2 VEIKSMAS. Tirpiklio kiekio nustatymas**

Šioje lentelėje nurodytas tirpiklio kiekis, kurio reikia, ruošiant pailginto atpalaidavimo injekcinę suspensiją iš ZYPADHERA miltelių.

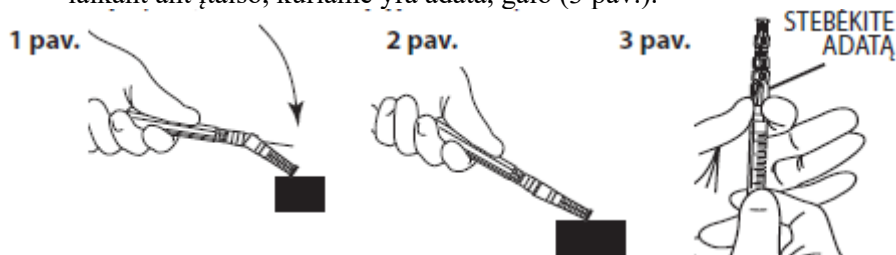
ZYPADHERA buteliuko stiprumas (mg)	Tirpiklio kiekis (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Atkreipiamė dėmesį, kad buteliuke yra daugiau tirpiklio nei reikia suspensijos paruošimui.

#### **3 VEIKSMAS. ZYPADHERA suspensijos paruošimas**

1. Lengvai tapšnodami buteliuką, išpurenkite miltelius.
2. Atidarykite hipoderminio švirkšto ir adatos su adatą apsaugančiu įtaisu pakuotę. Nuplėškite lizdinės plokštelės dėklą ir išimkite injektorių. Lengvu sukamuoju judesiu sujunkite švirkštą (jeigu dar nesujungtas) su injektoriaus *Luer* jungtimi. Spausdami ir sukdami pagal laikrodžio rodyklę, tvirtai uždėkite adatą ant injektoriaus, tada tiesiai nuo adatos nuimkite adatos dangtelį. Nesilaikant šių instrukcijų, galima susižaloti adata.
3. Į švirkštą įtraukite numatytą tirpiklio kiekį (2 veiksmas).
4. Tirpiklį suleiskite į miltelių buteliuką.
5. Ištraukite oro, kad išlygintumėte spaudimą buteliuke.
6. Ištraukite adatą buteliuką laikydami statmenai, kad išvengtumėte tirpiklio išsiliejimo.
7. Naudokite adatą apsaugantį įtaisą. Užbaigus procedūrą, adatą viena ranka įspauskite į dėklą. Viena ranka ATSARGIAI spauskite dėklą į lygų paviršių. SPAUDŽIANT DĖKLĄ (1 pav.), ADATA TVIRTAI ĮSPAUDŽIAMA Į DĖKLĄ (2 pav.).

8. Apžiūrėkite ir įsitikinkite, kad visa adata padengta apsauginiu dėklu. Jeigu reikia, laikantis atitinkamos medicininės procedūros, adatą nuo švirkšto galima nuimti tik išpaustą į įtaisą. *Luer* švirkštą reikia atjungti nuo apsauginio adatos įtaiso suėmus nykščiu ir smiliumi, o laisvus pirštus laikant ant įtaiso, kuriame yra adata, galo (3 pav.).

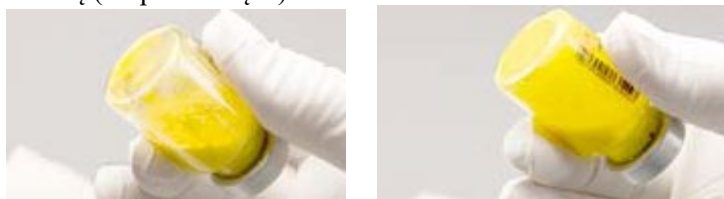


9. Buteliuką keletą kartų stipriai stuktelėkite į kietą paviršių, kol visiškai nesimatys miltelių. Paviršių nuo smūgio apsaugokite paklotu (žr. paveikslą A).



Paveikslas A. Stipriai pastuksenkite, kad susimaišytų

10. Apžiūrėkite, ar buteliuke nėra gniužuliukų. Nesuspenduoti milteliai atrodo kaip geltoni sausi gniužuliukai, prilipę prie buteliuko sienelės. Jeigu yra gniužuliukų, gali prireikti papildomai pastuksenti buteliuką (žr. paveikslą B).



Nesuspenduota: matosi gniužuliukai    Suspenduota: gniužuliukų nėra  
Paveikslas B. Apžiūrėkite, ar milteliai suspenduoti. Jeigu reikia, buteliuką pastuksenkite pakartotinai.

11. Buteliuką stipriai pakratykite, kol suspensija taps vienalyte, vienodos spalvos ir konsistencijos. Suspenduotas preparatas turi būti nepermatomos geltonos spalvos (žr. paveikslą C).



Paveikslas C. Buteliuką stipriai pakratykite

Jeigu susiformuoja putų, pastatykite buteliuką ir laikykite pastatytą, kol putas išnyks. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nevartojamas, buteliuką reikia stipriai pakratyti, kad vėl suspenduotųsi. Praskiesto ZYPADHERA savybės buteliuke nekinta iki 24 valandų.

## Vartojimas

### **I VEIKSMAS. ZYPADHERA injekcija**

Šioje lentelėje nurodytas galutinis ZYPADHERA suspensijos kiekis, kurį reikia suleisti. Suspensijos koncentracija yra 150 mg/ml olanzapino.

Dozė (mg)	Galutinis suspensijos kiekis, kurį reikia suleisti (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Pasirinkite, kurią adatą naudosite, leisdami vaistinį preparatą pacientui. Aptukusiems pacientams rekomenduojama vaistinį preparatą leisti, naudojant 50 mm adatą.
  - Jeigu leidžiant vaistinį preparatą naudosite 50 mm adatą, reikiamą suspensijos kiekį iš buteliuko ištraukite 38 mm saugia adata.
  - Jeigu leidžiant vaistinį preparatą naudosite 38 mm adatą, reikiamą suspensijos kiekį iš buteliuko ištraukite 50 mm saugia adata.
2. Lėtai ištraukite reikiamą suspensijos kiekį. Buteliuke liks šiek tiek vaistinio preparato likučių.
3. Adatą įspauskite į apsauginį įtaisą ir nuimkite nuo švirkšto.
4. Prieš leidžiant vaistinį preparatą, ant švirkšto uždėkite pasirinktą 50 mm ar 38 mm saugią adatą. Iš buteliuko ištrauktą suspensiją reikia nedelsiant suleisti.
5. Pasirinkite ir paruoškite vietą injekcijai sėdmens srityje. **NEGALIMA LEISTI Į VENAŲ ARBA PO ODA.**
6. Įdūrus adatą, keletą sekundžių traukite stūmoklį ir įsitikinkite, kad nepasirodo kraujas. Jeigu į švirkštą patenka kraujas, švirkštą su vaistinio preparato doze reikia išmesti. Praskieskite naują vaistinio preparato dozę ir pradėkite vartojimo procedūrą iš naujo. Vaistinį preparatą suleisti reikia stipriai tolygiai spaudžiant stūmoklį.

#### **INJEKCIJOS VIETOS NEGALIMA MASAŽUOTI.**

7. Adatą įspauskite į apsauginį įtaisą (1 ir 2 pav.).
8. Išmeskite buteliukus, švirkštą, panaudotas adatas, papildomą adatą ir nepanaudotą tirpiklį, laikydamiesi atitinkamos klinikinės procedūros. Buteliuko turinį galima vartoti tik vieną kartą.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nyderlandai

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2008 m. lapkričio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2013 m. rugpjūčio 26 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madridas, Ispanija.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos orientacinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Mokomoji sveikatos priežiūros specialistų (SPS) (gydytojų, slaugytojų, vaistininkų) programa turi apimti:

- 1) sindromo po injekcijos apibūdinimą;
- informaciją apie dvi į raumenis leidžiamas olanzapino farmacines formas, įskaitant jų pakuočių skirtumus;
- tirpinimo ir tinkamos injekcijos technikos aprašymą;
- rekomendaciją apie tai, kad 3 valandas po injekcijos pacientą reikia stebėti gydymo vietoje;
- rekomendaciją, apie tai, kad prieš pat pacientui paliekant sveikatos priežiūros įstaigą, turėtų būti patvirtinta, kad pacientas yra budrus, orientuotas, ir nėra jokių perdozavimo požymių ar simptomų;
- rekomdaciją apie tai, kad pacientams, kuriems pasireiškė kokių nors požymių ar simptomų, atitinkančių olanzapino perdozavimo simptomus, 3 valandų stebėjimo laikotarpis turi būti pratęstas tiek, kiek kliniškai reikia.
- rekomendaciją apie tai, kad pacientą reikia perspėti, kad likusią paros dalį po injekcijos jis nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, akylai sektų, ar neatsiranda sindromo po injekcijos požymių ir simptomų, ir informuoti, kad prireikus jam bus suteikta pagalba;



- dažniausių olanzapino perdozavimo simptomų, rodančių sindromo po injekcijos reiškinius, apibūdinimą;
  - rekomendaciją apie tinkamą paciento stebėjimą, kol reiškiniai išnyks, tuo atveju, jeigu jų atsiranda;
- 2) rekomendaciją apie tai, kad reikia sekti gliukozės ir lipidų kiekį paciento kraujyje bei kūno svorį.

Skatinti tinkamo medžiagų apykaitos sekimo, remiantis galiojančiomis publikuotomis gydymo antipsichoziniais vaistiniaisiais preparatais gairėmis, supratimą.

Kiekvienam pacientui reikia įteikti paciento kortelę, kurioje būtų:

- sindromo po injekcijos apibūdinimas;
- rekomendacija apie tai, kad 3 val. po injekcijos pacientą reikia stebėti gydymo vietoje;
- rekomendacija apie tai, kad pacientą reikia perspėti apie tai, kad likusią paros dalį po injekcijos jis nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, akylai sektų, ar neatsiranda sindromo po injekcijos požymių ir simptomų, ir informuoti, kad prireikus jam bus suteikta pagalba;
- dažniausių olanzapino perdozavimo simptomų, rodančių sindromo po injekcijos reiškinius, apibūdinimas;
- rekomendacija apie tinkamą paciento stebėjimą, kol reiškiniai išnyks, tuo atveju, jeigu jų atsiranda.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**ZYPADHERA 210 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai.  
Kartono dėžutė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYPADHERA 210 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
olanzapinas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Olanzapino pamoato monohidratas, atitinkantis 210 mg olanzapino. 1 ml paruoštos suspensijos yra 150 mg olanzapino.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Tirpiklio pagalbinės medžiagos yra karmeliozės natrio druska, manitolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo, vandenilio chloridas, natrio hidroksidas.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

1 buteliukas miltelių pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai.

1 buteliukas, kuriame yra 3 ml tirpiklio.  
Vienas hipoderminis švirkštas ir saugi adata.  
Trys hipoderminės saugios adatos.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti į raumenis.  
Į veną ar po oda leisti negalima.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Buteliuke esančios paruoštos suspensijos tinkamumo laikas – 24 val.  
Į švirkštą įsiurbtą suspensiją būtina leisti nedelsiant.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Negalima šaldyti ar užšalyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/479/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Ribotas receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ZYPADHERA 210 mg milteliai pailginto atpalaidavimo suspensijai buteliuko etiketė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

ZYPADHERA 210 mg milteliai pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
olanzapinas  
Vartoti į raumenis

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS, VIENETAI)**

210 mg

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**ZYPADHERA 300 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai.  
Kartono dėžutė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYPADHERA 300 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
olanzapinas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Olanzapino pamoato monohidratas, atitinkantis 300 mg olanzapino. 1 ml paruoštos suspensijos yra 150 mg olanzapino.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Tirpiklio pagalbinės medžiagos yra karmeliozės natrio druska, manitolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo, vandenilio chloridas, natrio hidroksidas.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

1 buteliukas miltelių pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai.

1 buteliukas, kuriame yra 3 ml tirpiklio.  
Vienas hipoderminis švirkštas ir saugi adata.  
Trys hipoderminės saugios adatos.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti į raumenis.  
Į veną ar po oda leisti negalima.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Buteliuke esančios paruoštos suspensijos tinkamumo laikas – 24 val.  
Į švirkštą įsiurbtą suspensiją būtina leisti nedelsiant.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Negalima šaldyti ar užšalyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/479/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Ribotas receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ZYPADHERA 300 mg milteliai pailginto atpalaidavimo suspensijai buteliuko etiketė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

ZYPADHERA 300 mg milteliai pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
olanzapinas  
Vartoti į raumenis

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS, VIENETAI)**

300 mg

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**ZYPADHERA 405 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai.  
Kartono dėžutė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYPADHERA 405 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
olanzapinas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Olanzapino pamoato monohidratas, atitinkantis 405 mg olanzapino. 1 ml paruoštos suspensijos yra 150 mg olanzapino.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Tirpiklio pagalbinės medžiagos yra karmeliozės natrio druska, manitolis, polisorbatai 80, injekcinis vanduo, vandenilio chloridas, natrio hidroksidas.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

1 buteliukas miltelių pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai.

1 buteliukas, kuriame yra 3 ml tirpiklio.  
Vienas hipoderminis švirkštas ir saugi adata.  
Trys hipoderminės saugios adatos.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti į raumenis.  
Į veną ar po oda leisti negalima.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Buteliuke esančios paruoštos suspensijos tinkamumo laikas – 24 val.  
Į švirkštą įsiurbtą suspensiją būtina leisti nedelsiant.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Negalima šaldyti ar užšalyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/479/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Ribotas receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ZYPADHERA 405 mg milteliai pailginto atpalaidavimo suspensijai buteliuko etiketė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

ZYPADHERA 405 mg milteliai pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai  
olanzapinas  
Vartoti į raumenis

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS, VIENETAI)**

405 mg

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ZYPADHERA tirpiklis**  
**Buteliuko etiketė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

ZYPADHERA tirpiklis  
i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS, VIENETAI)**

3 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**ZYPADHERA 210 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai**  
**ZYPADHERA 300 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai**  
**ZYPADHERA 405 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai**

olanzapinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas) kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ZYPADHERA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ZYPADHERA
3. Kaip vartoti ZYPADHERA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ZYPADHERA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra ZYPADHERA ir kam jis vartojamas

ZYPADHERA sudėtyje yra veikliosios medžiagos olanzapino. ZYPADHERA priklauso vaistų, vadinamų antipsichoziniais, grupei. Juo gydoma šizofrenija. Tai liga, kuriai būdingi tokie simptomai: nesančių garsų girdėjimas, nesančių daiktų matymas ar jutimas, klaidingi įsitikinimai, neįprastas įtarumas ir nepritapimas. Be to, šia liga sergantys žmonės gali jaustis prislėgti, apimti nerimo ar įsitempę.

ZYPADHERA yra skirtas suaugusiems pacientams, kurių būklė yra pakankamai stabilizuota gydant geriamuoju olanzapinu.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant ZYPADHERA

##### ZYPADHERA vartoti negalima

- jeigu yra alergija olanzapinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). **Alerginė reakcija** gali pasireikšti išbėrimu, niežuliu, veido, lūpų patinimu ar dusuliu. Jei toks poveikis pasireiškia, pasakykite gydytojui arba slaugytojui;
- jeigu anksčiau buvo nustatyta akių liga, pavyzdžiui, tam tikros rūšies glaukoma (akispūdžio padidėjimas).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti ZYPADHERA

- **Po kiekvienos injekcijos galimos sunkios, tačiau nedažnos reakcijos.** Kartais ZYPADHERA į kraujotaką gali patekti per greitai. Taip atsitikus, po injekcijos gali atsirasti toliau išvardytų simptomų. Kai kuriais atvejais jie gali lemti sąmonės praradimą.
  - per didelis apsnūdimas
  - galvos svaigimas
  - minčių susipainiojimas
  - dezorientacija

- dirglumas
- agresija
- sunkumas kalbėti
- sunkumas vaikščioti
- traukuliai
- nerimas
- kraujospūdžio padidėjimas
- silpnumas
- raumenų stingulys arba virpėjimas

Šie simptomai paprastai per 24-72 val. po injekcijos išnyksta. Po kiekvienos injekcijos gydymo įstaigoje mažiausiai 3 val. stebės, ar Jums neatsiranda aukščiau išvardytų simptomų.

Nors nėra tikėtina, tačiau šių simptomų gali atsirasti ir praėjus daugiau negu 3 val. po injekcijos. Jeigu taip atsitiktų, kreipkitės nedelsdami į gydytoją arba slaugytoją. Kadangi tokio poveikio rizika yra, likusią dienos dalį po injekcijos nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

- Jeigu po injekcijos svaigsta galva arba alpstate, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Tokiu atveju gydytojas arba slaugytoja pamatuos Jūsų kraujospūdį ir pulsą.
- ZYPADHERA nerekomenduojama vartoti **demencija sergantiems senyviems pacientams** (t.y., kuriems pasireiškia minčių susipainiojimas ir atminties praradimas), nes tai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį.
- Vartojant šios rūšies vaistų, labai retais atvejais gali atsirasti neįprastų judesių, ypač veido ar liežuvio, arba šių simptomų: karščiavimo, kvėpavimo padažnėjimo, prakaitavimo, raumenų stingulio ir mieguistumo arba apsnūdimo, derinys. Jeigu po ZYPADHERA injekcijos toks poveikis atsiranda, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.
- ZYPADHERA vartojantiems pacientams buvo nustatytas kūno svorio didėjimas. Jūs ir Jūsų gydytojas turite reguliariai tikrinti Jūsų kūno svorį. Apsvarstykite galimybę kreiptis į dietologą arba pagalbos sudarant dietos planą, jeigu reikia.
- ZYPADHERA vartojantiems pacientams buvo išmatuotos didelės gliukozės ir riebiųjų medžiagų (trigliceridų ir cholesterolio) koncentracijos kraujyje. Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus gliukozės ir tam tikrų riebiųjų medžiagų koncentracijoms kraujyje nustatyti prieš pradėdant vartoti ZYPADHERA ir reguliariai gydymo metu.
- Jeigu Jums arba kuriam nors Jūsų kraujo giminaičiui kraujagyslėse buvo susiformavę kraujo krešuliai, nes į šį vaistą panašūs vaistai yra susiję su kraujo krešulių formavimusi.

Kiek galima greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors išvardytas sutrikimas.

- Insultas arba „mikro“ insultas (praeinantieji insulto simptomai).
  - Parkinsono liga.
  - Prostatos liga.
  - Žarnų nepraeinamumas (paralyžinis žarnų nepraeinamumas).
  - Kepenų ar inkstų liga.
  - Kraujo sutrikimai.
  - Neseniai buvęs miokardo infarktas, širdies liga, sinusinio mazgo silpnumo sindromas (nenormalus širdies ritmas), nestabili krūtinės angina arba mažas kraujospūdis;
  - Diabetas.
  - Priepuoliai (traukuliai).
  - Jei žinote, kad dėl ilgo sunkaus viduriavimo ir vėmimo (šleikštulio) ar diuretikų (šlapimą varančių tablečių) vartojimo jums gali būti druskų stoka.

Jeigu Jums yra daugiau kaip 65 metai, gydytojas atsargumo sumetimais gali reguliariai matuoti Jūsų kraujospūdį.

Jeigu esate vyresni kaip 75 metų, pradėti vartoti ZYPADHERA nerekomenduojama.



**Vaikams ir paaugliams**  
**Jaunesniems kaip 18 metų pacientams ZYPADHERA netinka.**

### **Kiti vaistai ir ZYPADHERA**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- vaistų Parkinsono ligai gydyti;
- karbamazepiną (antiepilepsinis ir nuotaiką stabilizuojantis vaistas), fluvoksaminą (antidepresantas) arba ciprofloksaciną (antibiotikas). Gali prireikti keisti ZYPREXA dozę.

Jeigu jau vartojate antidepresantų ar vaistų nuo nerimo arba padedančių užmigti (trankviliantų), po ZYPADHERA injekcijos galite būti mieguistas.

### **ZYPADHERA vartojimas su alkoholiu**

Gydymo ZYPADHERA metu alkoholio gerti negalima, nes kartu vartojamas alkoholis gali sukelti mieguistumą.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Šio vaisto žindymo laikotarpiu vartoti negalima, nes mažas ZYPADHERA kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Naujagimiams, kurių motinos vartojo ZYPADHERA paskutiniu metu nėštumo trimestru (paskutiniuosius tris nėštumo mėnesius), gali būti šių toliau išvardytų simptomų: drebėjimas, raumenų sustingimas ir (arba) silpnumas, mieguistumas, sujaudinimas, kvėpavimo sutrikimas ir apsunckintas maitinimas. Jeigu Jūsų kūdikiui atsirastų bet kuris iš šių simptomų, Jums gali reikėti kreiptis į gydytoją.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Likusią dienos dalį po ZYPADHERA injekcijos vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

### **ZYPADHERA sudėtyje yra natrio**

Paruošus tirpalą, šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti ZYPADHERA**

Kokią ZYPADHERA dozę ir kokiais intervalais Jums reikės leisti, nustatys gydytojas.

Įprastinė ZYPADHERA dozė yra nuo 150 mg iki 300 mg kas 2 savaitės arba nuo 300 mg iki 405 mg kas 4 savaitės.

ZYPADHERA tiekama milteliais. Gydytojas arba slaugytojas iš jų paruoš suspensiją, kurią Jums suleis į sėdmeninį raumenį.

### **Ką daryti pavartojus per didelę ZYPADHERA dozę?**

Šio vaisto Jums leis, gydytojui prižiūrint, todėl nėra tikėtina, kad bus suleista per didelė dozė.

Per didelę olanzapino dozę gali sukelti:

- dažną širdies plakimą, sujaudinimą, agresyvumą, kalbos sutrikimą, neįprastus judesius (ypač veido ar liežuvio), sąmonės pritemimą.

Galimi ir kitokie simptomai:

- ūminis minčių susipainiojimas, traukuliai (epilepsiniai), koma bei šių simptomų: karščiavimo, kvėpavimo padažnėjimo, prakaitavimo, raumenų stingulio, mieguistumo ar apsnūdimo, kvėpavimo sulėtėjimo, aspiracijos, didelio ar mažo kraujospūdžio, nenormalaus širdies ritmo, derinys.

Jeigu kuris nors iš minėtų simptomų atsiranda, tuo pat kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę.

#### **Pamiršus pavartoti ZYPADHERA**

Pagerėjus savijautai gydymo nutraukti negalima. Svarbu, kad ZYPADHERA Jūs būtumėte gydomi tiek laiko, kiek gydytojo skirta.

Jeigu injekciją praleisite, kreipkitės į gydytoją, kad jis kuo greičiau skirtų kitą injekciją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškia

- per didelis mieguistumas, galvos svaigimas, minčių susipainiojimas, dezorientacija, kalbėjimo pasunkėjimas, vaikščiojimo pasunkėjimas, raumenų stingulys arba virpėjimas, silpnumas, dirglumas, agresija, nerimas, kraujospūdžio padidėjimas, traukuliai ir sąmonės praradimas. Šie požymiai ir simptomai kartais gali pasireikšti, kai ZYPADHERA per greitai patenka į kraujotaką (tai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių);
- neįprasti dažniausiai veido ar liežuvio judesiai (dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių);
- kraujo krešuliai (nedažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių) venose, ypač kojų venose (simptomai yra kojų patinimas, skausmas ir paraudimas), iš kur krešuliai gali kraujagyslėmis nukeliauti į plaučius, sukeldami krūtinės skausmą ir kvėpavimo pasunkėjimą. Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- karščiavimo, dažno kvėpavimo, prakaitavimo, raumenų sąstingio ir apsnūdimo ar mieguistumo simptomų derinys (šio šalutinio poveikio dažnio negalima nustatyti pagal turimus duomenis).

Kiti dažni su ZYPADHERA vartojimu susiję šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) yra apsnūdimas ir injekcijos vietos skausmas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių) vartojant ZYPADHERA yra infekcija injekcijos vietoje.

Toliau išvardytas poveikis buvo pastebėtas gydymo geriamu olanzapinu metu, tačiau jis gali pasireikšti ir po ZYPADHERA injekcijos.

Kitas labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) yra kūno masės didėjimas ir prolaktino koncentracijos kraujyje padidėjimas. Gydymo pradžioje kai kurie žmonės gali jausti galvos svaigimą ar alpsti (kartu būna retas pulsas), ypač atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties. Toks poveikis paprastai praeina savaime, bet jeigu nepraeina, pasakykite gydytojui.

Kitas dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) yra kai kurių kraujo ląstelių kiekio, riebiųjų medžiagų koncentracijos kraujyje pokyčiai ir laikinas kepenų fermentų suaktyvėjimas gydymo pradžioje, gliukozės koncentracijos kraujyje ir šlapime padidėjimas, šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje padidėjimas ir šarminės fosfatazės suaktyvėjimas kraujyje, didesnis alkio pojūtis, galvos svaigimas, nerimastingumas, drebulys, neįprasti judesiai (diskinezijos), vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, išbėrimas, silpnumas, labai didelis nuovargis, vandens kaupimasis, sukeliantis rankų, kulkšnių ir pėdų patinimą, karščiavimas, sąnarių skausmas ir lytinės funkcijos sutrikimas, pavyzdžiui: lytinio potraukio susilpnėjimas vyrams ir moterims arba erekcijos funkcijos sutrikimas vyrams.

Kitas nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių) yra padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., burnos ir gerklės patinimas, niežulys, bėrimas), diabetas ar diabeto

pasunkėjimas, kartais susijęs su ketoacidoze (ketoninės medžiagos kraujyje ir šlapime) arba koma, priepuoliai, dažniausiai susiję su buvusiais priepuoliais (epilepsija), raumenų sąstingis ar spazmai (įskaitant akių judesius), neramių kojų sindromas; kalbos sutrikimas, mikčiojimas; retas pulsas, padidėjęs jautrumas saulės šviesai, kraujavimas iš nosies, pilvo pūtimas, seilėtekis, atminties praradimas arba užmaršumas, šlapimo nelaikymas, nesugebėjimas šlapintis, plaukų slinkimas, mėnesinių nebuvimas arba sumažėjimas ir krūtų pokyčiai vyrams ir moterims, pavyzdžiui: nenormali pieno gamyba arba nenormalus krūtų padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių) yra normalios kūno temperatūros sumažėjimas, nenormalus širdies ritmas, staigi mirtis dėl neaiškių priežasčių, kasos uždegimas, sukeliantis smarkų pilvo skausmą, karščiavimą ir vėmimą, kepenų liga, pasireiškianti odos ir akių baltymo pageltimu, raumenų liga, pasireiškianti raumenų diegliais ir skausmu dėl neaiškių priežasčių, ilgalaikė ir (arba) skausminga erekcija.

Labai retas šalutinis poveikis yra sunkios alerginės reakcijos, pavyzdžiui, vaisto sukelta reakcija, pasireiškianti su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS). Pirmiausia VRESS pasireiškia į gripą panašiais simptomais su veido bėrimu, vėliau bėrimas plinta, pakyla kūno temperatūra, padidėja limfmazgiai, kraujo tyrimai rodo kepenų fermentų suaktyvėjimą ir tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimą (eozinofilija).

Senyvi demencija sergantys pacientai, vartodami olanzapiną, gali susirgti insultu, pneumonija, šlapimo nelaikymu, gali nugriūti, jiems gali atsirasti didžiulis nuovargis, regos haliucinacijos, padidėti kūno temperatūra, parausti oda bei gali būti sunku vaikščioti. Buvo keli šios grupės pacientų mirties atvejai.

Sergantiems Parkinsono liga ZYPREXA gali pabloginti šios ligos simptomus.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti ZYPADHERA**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

Ant kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Negalima šalydi ar užšaldyti.

Įrodyta, kad buteliuke esančios paruoštos suspensijos, laikomos 20 °C-25 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 24 val. Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą suspensiją reikia suleisti nedelsiant. Jeigu ji tuoj pat neleidžiama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, bet ilgiau kaip 24 val. 20 °C-25 °C temperatūroje laikyti negalima. Pastebėjus, kad yra pakitusi vaisto spalva arba yra kitų matomų gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Jeigu paruošta suspensija tuoj pat neleidžiama, prieš injekciją buteliuką reikia stipriai pakratyti. Į švirkštą įsiurbtą suspensiją būtina suleisti nedelsiant.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **ZYPADHERA sudėtis**

**Veiklioji medžiaga** yra olanzapinas.

ZYPADHERA 210 mg. Kiekviename buteliuke yra olanzapino pamoato monohidrato, atitinkančio 210 mg olanzapino.

ZYPADHERA 300 mg. Kiekviename buteliuke yra olanzapino pamoato monohidrato, atitinkančio 300 mg olanzapino.

ZYPADHERA 405 mg. Kiekviename buteliuke yra olanzapino pamoato monohidrato, atitinkančio 405 mg olanzapino. 1 ml paruoštos suspensijos yra 150 mg olanzapino.

**Pagalbinės tirpiklio medžiagos** yra karmeliozės natrio druska, manitolis, polisorbato 80, injekcinis vanduo, vandenilio chloridas ir natrio hidroksidas.

### **ZYPADHERA išvaizda ir kiekis pakuotėje**

ZYPADHERA milteliai pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai yra geltoni. Jie tiekiami skaidraus stiklo buteliukais. Gydytojas arba slaugytojas iš miltelių ir pakuotėje esančio tirpiklio, kuris tiekiamas skaidraus, bespalvio arba šiek tiek geltono tirpalo pavidalu buteliukais, pagamins suspensiją.

ZYPADHERA yra milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai. Vienoje kartoninio dėžutėje yra vienas buteliukas miltelių pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai, vienas 3 ml tirpiklio buteliukas, vienas švirkštas su pridėta saugia adata (19 dydžio, 38 mm) ir trys atskiros saugios adatos, viena 19 dydžio, 38 mm adata ir dvi 19 dydžio 50 mm adatos.

### **Rinkodaros teisės turėtojas**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nyderlandai

### **Gamintojas**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madridas, Ispanija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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 Nederland B.V.  
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  
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: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: + 357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A. Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: + 371 67364000

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
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 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 (Northern Ireland)**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353-(0)16614377

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

## INFORMACIJA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

### PARUOŠIMO IR VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

#### ZYPADHERA olanzapino milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai

**LEISTI TIK GILIAI Į SĖDMENS RAUMENĮ.  
LEISTI Į VENAŲ AR PO ODA NEGALIMA.**

#### *Tirpinimas*

#### **1 VEIKSMAS. Priemonių paruošimas**

Pakuotės sudėtis:

- ZYPADHERA miltelių pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai buteliukas.
- ZYPADHERA tirpiklio buteliukas.
- Vienas hipoderminis švirkštas ir saugi adata (hipoderminis įtaisas).
- Viena 19 dydžio 38 mm hipoderminė saugi adata.
- Dvi 19 dydžio 50 mm hipoderminės saugios adatos,
- Pakuotės lapelis: informacija vartotojui.
- Paruošimo ir vartojimo kortelė (šis pakuotės lapelis).
- Hipoderminio injektoriaus saugumo informacija ir vartojimo instrukcijos lapelis.



Rekomenduojama mūvēti pirštines, nes ZYPADHERA gali dirginti odą.

Ruošiant pailginto atpalaidavimo suspensiją iš ZYPADHERA miltelių, reikia naudoti tik tą tirpiklį, kuris yra pakuotėje, laikantis parenterinių vaistinių preparatų ruošimo aseptikos reikalavimų.

#### **2 VEIKSMAS. Tirpiklio kiekio nustatymas**

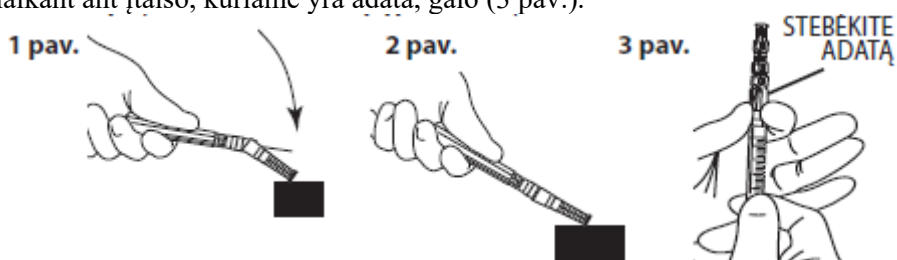
Šioje lentelėje nurodytas tirpiklio kiekis, kurio reikia, ruošiant pailginto atpalaidavimo injekcinę suspensiją iš ZYPADHERA miltelių.

ZYPADHERA buteliuko stiprumas (mg)	Tirpiklio kiekis (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Atkreipiamė dėmesį, kad buteliuke yra daugiau tirpiklio nei reikia suspensijos paruošimui.

### 3 VEIKSMAS. ZYPADHERA suspensijos paruošimas

1. Lengvai tapšnodami buteliuką, išpurenkite miltelius.
2. Atidarykite hipoderminio švirkšto ir adatos su adata apsaugančiu įtaisu pakuotę. Nuplėškite lizdinės plokštelės dėklą ir išimkite injektorių. Lengvu sukamuoju judesiu sujunkite švirkštą (jeigu dar nesujungtas) su injektoriaus *Luer* jungtimi. Spausdami ir sukdami pagal laikrodžio rodyklę, tvirtai uždėkite adatą ant injektoriaus, tada tiesiai nuo adatos nuimkite adatos dangtelį. Nesilaikant šių instrukcijų, galima susižaloti adata.
3. Į švirkštą įtraukite reikiamą tirpiklio kiekį (2 veiksmas).
4. Tirpiklį suleiskite į miltelių buteliuką.
5. Ištraukite orą, kad išlygintumėte spaudimą buteliuke.
6. Ištraukite adatą buteliuką laikydami statmenai, kad išvengtumėte tirpiklio išsiliejimo.
7. Naudokite adatą apsaugantį įtaisą. Užbaigus procedūrą, adatą viena ranka išspauskite į dėklą. Viena ranka **ATSARGIAI** spauskite dėklą į lygų paviršių. **SPAUDŽIANT DĒKLĄ** (1 pav.), **ADATA TVIRTAI ĮSPAUDŽIAMA Į DĒKLĄ** (2 pav.).
8. Apžiūrėkite ir įsitinkite, kad visa adata padengta apsauginiu dėklu. Jeigu reikia, laikantis atitinkamos medicininės procedūros, adatą nuo švirkšto galima nuimti tik išpausta į įtaisą. *Luer* švirkštą reikia atjungti nuo apsauginio adatos įtaiso suėmus nykščiu ir smiliumi, o laisvus pirštus laikant ant įtaiso, kuriame yra adata, galo (3 pav.).

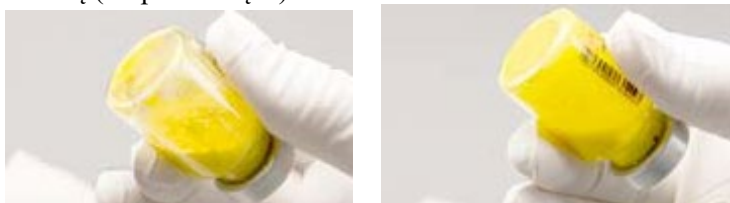


9. Buteliuką keletą kartų stipriai stuktelėkite į kietą paviršių, kol visiškai nesimatys miltelių. Paviršių nuo smūgio apsaugokite paklotu (žr. paveikslą A).



Paveikslas A. Stipriai pastuksenkite, kad susimaišytų

10. Apžiūrėkite, ar buteliuke nėra gniužuliukų. Nesuspenduoti milteliai atrodo kaip geltoni sausi gniužuliukai, prilipę prie buteliuko sienelės. Jeigu yra gniužuliukų, gali prirreikti papildomai pastuksenti buteliuką (žr. paveikslą B).



Nesuspenduota: matosi gniužuliukai      Suspenduota: gniužuliukų nėra  
Paveikslas B. Apžiūrėkite, ar milteliai suspenduoti. Jeigu reikia, buteliuką pastuksenkite pakartotinai.

11. Buteliuką stipriai pakratykite, kol suspensija taps vienalyte, vienodos spalvos ir konsistencijos. Suspenduotas preparatas turi būti nepermatomos geltonos spalvos (žr. paveikslą C).



Paveikslas C. Buteliuką stipriai pakratykite

Jeigu susiformuoja putų, pastatykite buteliuką ir laikykite pastatyta, kol putos išnyks. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nevartojamas, buteliuką reikia stipriai pakratyti, kad vėl suspenduotųsi. Praskiesto ZYPADHERA savybės buteliuke nekinta iki 24 valandų.

### Vartojimas

#### 1 VEIKSMAS. ZYPADHERA injekcija

Šioje lentelėje nurodytas galutinis ZYPADHERA suspensijos kiekis, kurį reikia suleisti. Suspensijos koncentracija yra 150 mg/ml olanzapino.

Dozė (mg)	Galutinis suspensijos kiekis, kurį reikia suleisti (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Pasirinkite, kurią adatą naudosite, leisdami vaistinį preparatą pacientui. Aptukusiems pacientams rekomenduojama vaistinį preparatą leisti, naudojant 50 mm adatą.
  - Jeigu leidžiant vaistinį preparatą naudosite 50 mm adatą, reikiamą suspensijos kiekį iš buteliuko ištraukite 38 mm saugia adata.
  - Jeigu leidžiant vaistinį preparatą naudosite 38 mm adatą, reikiamą suspensijos kiekį iš buteliuko ištraukite 50 mm saugia adata.
- Lėtai ištraukite reikiamą suspensijos kiekį. Buteliuke liks šiek tiek vaistinio preparato likučių.
- Adatą įspauskite į apsauginį įtaisą ir nuimkite nuo švirkšto.
- Prieš leidžiant vaistinį preparatą, ant švirkšto uždėkite pasirinktą 50mm ar 38 mm saugią adatą. Iš buteliuko ištrauktą suspensiją reikia nedelsiant suleisti.
- Pasirinkite ir paruoškite vietą injekcijai sėdmens srityje. **NEGALIMA LEISTI Į VENAŲ ARBA PO ODA.**
- Įdūrus adatą, keletą sekundžių traukite stūmoklį ir įsitikinkite, kad nepasirodo kraujo. Jeigu į švirkštą patenka kraujo, švirkštą su vaistinio preparato doze reikia išmesti. Praskieskite naują vaistinio preparato dozę ir pradėkite vartojimo procedūrą iš naujo. Vaistinį preparatą suleisti reikia stipriai tolygiai spaudžiant stūmoklį. **INJEKCIJOS VIETOS NEGALIMA MASAŽUOTI.**
- Adatą įspauskite į apsauginį įtaisą. (1 ir 2 pav.)
- Išmeskite buteliukus, švirkštą, panaudotas adatas, papildomą adatą ir nepanaudotą tirpiklį, laikydamiesi atitinkamos klinikinės procedūros. Buteliuko turinį galima vartoti tik vieną kartą.