

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYPADHERA 210 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

ZYPADHERA 300 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

ZYPADHERA 405 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

ZYPADHERA 210 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

Katrs flakons satur olanzapīna pamoāta monohidrātu, kas atbilst 210 mg olanzapīna (Olanzapine). Pēc izšķīdināšanas 1 ml suspensijas satur 150 mg olanzapīna.

ZYPADHERA 300 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

Katrs flakons satur olanzapīna pamoāta monohidrātu, kas atbilst 300 mg olanzapīna (Olanzapine). Pēc izšķīdināšanas 1 ml suspensijas satur 150 mg olanzapīna.

ZYPADHERA 405 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

Katrs flakons satur olanzapīna pamoāta monohidrātu, kas atbilst 405 mg olanzapīna (Olanzapine). Pēc izšķīdināšanas 1 ml suspensijas satur 150 mg olanzapīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.

Pulveris: ciets, dzeltenā krāsā.

Šķīdinātājs: dzidrs šķīdums — bez krāsas līdz viegli iedzeltenam.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Balstterapija pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju, kas pietiekami stabilizēta akūtas ārstēšanas laikā ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu.

4.2. Devas un lietošanas veids

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg vai 405 mg pulveri un šķīdinātāju injekciju suspensijas pagatavošanai nedrīkst sajaukt ar olanzapīna 10 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai.

Devas

Pirms ZYPADHERA lietošanas pacientus sākotnēji jāārstē ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu, lai noskaidrotu panesību un atbildes reakciju.

Lai noteiktu pirmo ZYPADHERA devu visiem pacientiem, jāņem vērā 1. tabulā dotā shēma.

1. tabula. Ieteicamo devu shēma iekšķīgi lietojamam olanzapīnam un ZYPADHERA

Iekšķīgi lietojama olanzapīna mērķa deva	ZYPADHERA ieteicamā sākumdeva	Balstdeva pēc 2 mēnešu ZYPADHERA terapijas
10 mg dienā	210 mg 2 nedēļās vai 405 mg 4 nedēļās	150 mg 2 nedēļās vai 300 mg 4 nedēļās
15 mg dienā	300 mg 2 nedēļās	210 mg 2 nedēļās vai 405 mg 4 nedēļās
20 mg dienā	300 mg 2 nedēļās	300 mg 2 nedēļās

Devas pielāgošana

Pirmajā vai divos pirmajos terapijas mēnešos pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz recidīva pazīmēm. Antipsihotisko līdzekļu lietošanas laikā līdz pacienta klīniskā stāvokļa uzlabojumam var paiet vairākas dienas līdz vairākas nedēļas. Šajā periodā pacienti rūpīgi jānovēro. Vēlāk ārstēšanas laikā devu var pielāgot, pamatojoties uz pacienta individuālo klīnisko stāvokli. Pēc klīniskā stāvokļa atkārtotas novērtēšanas devu var pielāgot 150 - 300 mg diapazonā reizi 2 nedēļās vai 300 - 405 mg diapazonā reizi 4 nedēļās. (1. tabula.)

Papildināšana

Dubultaklos klīniskos pētījumos papildināšana ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu nebija atļauta. Ja ir klīniskas indikācijas terapijas papildināšanai ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu, olanzapīna kopējā kombinētā deva no abām zāļu formām nedrīkst pārsniegt atbilstīgo maksimālo olanzapīna devu, lietojot zāles iekšķīgi, proti, 20 mg dienā.

Pāreja uz citu antipsihotisku zāļu lietošanu

Sistemātiski apkopoti dati, kas būtu domāti īpaši pacientiem, kas no ZYPADHERA pāriet uz citu antipsihotisku zāļu lietošanu, nav pieejami. Ņemot vērā olanzapīna pamoāta sāls lēno izšķīšanu, kas nodrošina olanzapīna ilgstošu izdalīšanos, kas beidzas aptuveni sešus līdz astoņus mēnešus pēc pēdējās injekcijas, pārejot uz citu antipsihotisku zāļu lietošanu, nepieciešama un par medicīniski piemērotu tiek uzskatīta klīnicista uzraudzība, jo īpaši pirmajos 2 mēnešos pēc ZYPADHERA lietošanas pārtraukšanas.

Īpašās pacientu grupas

Gados vecākie

Sistemātiski pētījumi par ZYPADHERA lietošanu gados vecākiem pacientiem (> 65 gadi) nav veikti. ZYPADHERA neiesaka gados vecāku pacientu ārstēšanai, ja vien nav noteikta labi panesama un efektīva devu shēma, izmantojot iekšķīgi lietojamu olanzapīnu. Pacientiem pēc 65 gadu vecuma atbilstīgu klīnisko faktoru gadījumā jāapsver iespēja lietot mazāku sākumdevu (150 mg 4 nedēļās), taču tā nav indicēta standartā. ZYPADHERA lietošanu nav ieteicams sākt pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

ZYPADHERA šādiem pacientiem nedrīkst lietot, ja vien nav noteikta labi panesama un efektīva dozēšanas shēma, izmantojot iekšķīgi lietojamu olanzapīnu. Šādiem pacientiem apsverama mazāka sākumdeva (150 mg 4 nedēļās). Mērenas aknu mazspējas gadījumā

(ciroze, *Child-Pugh* A vai B klase) sākumdevai jābūt 150 mg ik pēc 4 nedēļām, un tā jāpaaugstina piesardzīgi.

Smēķētāji

Sākumdeva un devu diapazons pacientiem-nesmēķētājiem, salīdzinot ar pacientiem-smēķētājiem, parasti nav jākorģē. Smēķēšana var inducēt olanzapīna metabolismu. Ieteicama klīniskā uzraudzība un, ja nepieciešams, var apsvērt olanzapīna devas palielināšanu (skatīt 4.5. apakšpunktā).

Ja ir vairāk nekā viens faktors, kas varētu būt par iemeslu lēnākam metabolismam (sieviešu dzimums, vecums, nesmēķēšana), jāapsver iespēja samazināt devu. Atbilstīgu indikāciju gadījumā devas palielināšana šādiem pacientiem jāveic piesardzīgi.

Pediātriskā populācija

ZYPADHERA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

TIKAI INTRAMUSKULĀRAI IEVADĪŠANAI. NEDRĪKST IEVADĪT INTRAVENOZI VAI SUBKUTĀNI. (Skatīt 4.4. apakšpunktu)

ZYPADHERA drīkst ievadīt vienīgi dziļas intramuskulāras gluteālas injekcijas veidā, ko veic veselības aprūpes speciālists, kas apguvis pareizu injicēšanas tehniku; tas jā dara vietā, kur iespējams nodrošināt novērošanu pēc zāļu injicēšanas un atbilstīgu medicīnisko aprūpi pārdozēšanas gadījumā.

Pēc katras injekcijas pacienti veselības aprūpes iestādē vismaz 3 stundas jānovēro personālam ar atbilstošu kvalifikāciju, lai noteiktu, vai nerodas olanzapīna pārdozēšanas pazīmes un simptomi. Tieši pirms tam, kad pacients atstāj veselības aprūpes iestādi, jāpārlicinās, ka viņš ir modrs, orientēts un viņam nav nekādu pārdozēšanas pazīmju un simptomu. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, rūpīga medicīniska novērošana un monitorēšana jāturpina, līdz izmeklēšana liecina, ka attiecīgās pazīmes un simptomi ir izzuduši (skatīt 4.4 apakšpunktu). Ja pacientam ir kādas pazīmes vai simptomi, kas rodas pēc olanzapīna pārdozēšanas, trīs stundas ilgs novērošanas periods jāpagarina atkarībā no klīniskas nepieciešamības.

Norādījumus par lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu(-ām) un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar zināmu šaura leņķa glaukomas risku.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpaša uzmanība jāpievērš pareizas injicēšanas tehnikas piemērošanai, lai novērstu nejaušas intravaskulāras vai subkutānas injekcijas iespējamību (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Lietošana akūti uzbudinātiem pacientiem vai smaga psihotiska stāvokļa gadījumā

ZYPADHERA nedrīkst lietot pacientu ar šizofrēniju ārstēšanai, ja tie ir akūti uzbudināti vai smagā psihotiskā stāvoklī, jo vajadzīga tūlītēja simptomu kontrole.

Pēcinjekcijas sindroms

Klīniskajos pētījumos pirms ZYPADHERA laišanas tirgū, reakcijas ar olanzapīna pārdozēšanas pazīmēm un simptomiem radās <0,1% injekciju gadījumā un aptuveni 2% pacientu. Lielākai daļai pacientu attīstījās sedācijas simptomi (kas svārstījās no vieglas sedācijas līdz komai) un/vai delīrijs (tostarp apmulsums, dezorientācija, uzbudinājums, nemiers un citi kognitīvie traucējumi). Citi aprakstītie simptomi bija ekstrapiramidālie simptomi, disartrijs, ataksija, agresija, reibonis, nespēks, hipertenzija un krampji. Vairumā gadījumu sākotnējās ar šādu reakciju saistītās pazīmes un simptomi parādījās 1 stundas laikā pēc injekcijas, un visos gadījumos ir ziņots par pilnīgu atlabšanu 24–72 stundu laikā pēc injekcijas. Laikā no 1 līdz 3 stundām reakcijas radās reti (<1 no 1000 injekcijām), bet vēlāk nekā pēc 3 stundām — ļoti reti (<1 no 10 000 injekcijām). Pacienti jābrīdina par šo potenciālo risku, un katrā ZYPADHERA lietošanas reizē viņi 3 stundas jānovēro veselības aprūpes iestādē. Pēcreģistrācijas periodā aprakstītais pēcinjekcijas sindroms pēc ZYPADHERA reģistrācijas apliecības izsniegšanas parasti ir atbildis tam, kas novērots klīnisko pētījumu laikā.

Pēc katras injekcijas pacienti veselības aprūpes iestādē vismaz 3 stundas jānovēro personālam ar atbilstošu kvalifikāciju, lai noteiktu, vai nerodas olanzapīna pārdozēšanas pazīmes un simptomi.

Tieši pirms tam, kad pacients atstāj veselības aprūpes iestādi, jāpārliecinās, ka viņš ir modrs, orientēts un viņam nav nekādu pārdozēšanas pazīmju un simptomu. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, rūpīga medicīniska novērošana un monitorēšana jāturpina, līdz izmeklēšana liecina, ka attiecīgās pazīmes un simptomi ir izzuduši. Ja pacientam ir kādas pazīmes vai simptomi, kas rodas pēc olanzapīna pārdozēšanas, trīs stundas ilga novērošanas periods jāpagarina atkarībā no klīniskas nepieciešamības.

Atlikušajā dienas daļā pēc injekcijas pacientiem jānorāda uz pārdozēšanas pazīmēm un simptomiem, kā arī nevēlamajām reakcijām pēc injekcijas, jānodrošina iespēja nepieciešamības gadījumā saņemt palīdzību un nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Ja nevēlamo reakciju novēršanai pēc injekcijas būtiska ir benzodiazepīnu parenterāla ievadīšana, ieteicams uzmanīgi novērtēt klīnisko stāvokli attiecībā uz pārmērīgu sedāciju un sirds darbības un elpošanas nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības injekcijas vietā

Visbiežākā nevēlamā reakcija injekcijas vietā, par ko ziņots, bija sāpes. Vairums reakciju, par kurām tika ziņots, bija vieglas līdz mēreni izteiktas. Ja rodas nevēlama reakcija injekcijas vietā, jāveic atbilstīgi pasākumi, lai to novērstu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar psihozi un/vai uzvedības traucējumiem saistīta demence

Olanzapīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar demenci saistīto psihozi un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai, sakarā ar mirstības un cerebrovaskulāru traucējumu riska palielināšanos. Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos (ilgums 6–12 nedēļas), kuros piedalījās vecāka gadagājuma pacienti (vidējais vecums 78 gadi) ar psihozi un/vai uzvedības traucējumiem saistībā ar demenci, nāves gadījumu skaits ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu ārstēto pacientu grupā bija 2 reizes lielāks nekā to pacientu grupā, kuri tika ārstēti ar placebo (attiecīgi 3,5% pret 1,5%). Lielāks nāves gadījumu skaits nebija saistīts ar olanzapīna devu (vidējā dienas deva 4,4 mg) vai ārstēšanas ilgumu. Pie riska faktoriem, kas varētu veicināt lielāku mirstību šajā pacientu populācijā, pieskaitāms vecums (> 65 gadi), disfāģija, sedācija, organisma nepietiekama apgāde ar barības vielām un dehidratācija, plaušu slimības (piem., pneimonija ar aspirāciju vai bez tās) vai vienlaicīga benzodiazepīnu lietošana. Tomēr nāves gadījumu biežums ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu ārstēto pacientu vidū, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, bija lielāks neatkarīgi no šiem riska faktoriem.

Šajos pašos klīniskajos pētījumos tika ziņots par nevēlamām cerebrovaskulārām reakcijām (piem., insultu, pārejošām išēmijas lēkmēm), tostarp ar letālu iznākumu. Pacientiem, kas tika ārstēti ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu, nevēlamas cerebrovaskulāras blakusparādības tika novērotas 3 reizes biežāk nekā pacientiem, kas tika ārstēti ar placebo (attiecīgi 1,3 % pret 0,4 %). Visiem ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu un placebo ārstētiem pacientiem, kam novēroja cerebrovaskulāras blakusparādības, iepriekš bija bijuši riska faktori. Vecums > 75 gadiem un vaskulāra/jaukta tipa demence tika identificēti kā nevēlamu cerebrovaskulāru blakusparādību riska faktori saistībā ar olanzapīna terapiju. Olanzapīna efektivitāte šajos pētījumos netika apstiprināta.

Parkinsona slimība

Olanzapīna lietošana nav ieteicama ar dopamīna agonistiem saistītas psihozes ārstēšanai pacientiem, kuri slimo ar Parkinsona slimību. Klīniskajos pētījumos ļoti bieži un daudz biežāk nekā ar placebo tika ziņots par parkinsonisma simptomu saasinājumu un halucinācijām (skatīt 4.8 apakšpunktu), un psihotisko simptomu ārstēšanā iekšķīgi lietojams olanzapīns nebija efektīvāks par placebo. Šajos pētījumos pacientu stāvoklim bija jābūt stabilizētam, lietojot mazāko efektīvo pretparkinsonisma zāļu (dopamīna agonista) devu, un šo pretparkinsonisma līdzekli tādā pat devā viņiem bija jāturpina lietot visā pētījuma garumā. Iekšķīgi lietojama olanzapīna sākumdeva bija 2,5 mg dienā, un, pamatojoties uz pētnieka lēmumu, deva tika tītrēta līdz maksimāli 15 mg dienā.

Laundabīgs neiroleptisks sindroms (LNS)

LNS ir iespējami dzīvībai bīstams stāvoklis, kas saistīts ar antipsihotisku zāļu lietošanu. Retos gadījumos ziņots arī par to, ka LNS radies saistībā ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu. LNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu stīvums, izmainīts psihiskais stāvoklis un autonomās nervu sistēmas nestabilitātes simptomi (neregulārs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, diaforēze un sirds aritmija). Papildu pazīmes var būt paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rbdmiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam rodas pazīmes un simptomi, kas varētu liecināt par LNS, vai arī viņam rodas neizskaidrojams drudzis ar augstu temperatūru bez citām LNS klīniskajām izpausmēm, jāpārtrauc lietot visi antipsihotiskie līdzekļi, arī olanzapīns.

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Retāk ziņots par hiperglikēmijas un/vai cukura diabēta rašanos vai saasinājumu, kas dažkārt saistīti ar ketoacidozi vai komu; ir bijuši arī daži letāli gadījumi (skatīt 4.8 apakšpunktu). Dažos gadījumos ziņots par iepriekšēju ķermeņa masas palielināšanos, kas varētu būt veicinošs faktors. Ieteicams atbilstīgs klīniskais monitorings saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām, piemēram, glikozes rādītāju noteikšana asinīs pirms, 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi gadā pēc tam. Pacientus, kas tiek ārstēti ar jebkuru antipsihotisku līdzekli, arī ZYPADHERA, jānovēro, vai nerodas hiperglikēmijas pazīmes un simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacientus ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jāuzrauga, vai nepasliktinās glikēmijas kontrole. Regulāri jāpārbauda ķermeņa masa, piemēram, pirms, 4, 8 un 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi trijos mēnešos pēc tam.

Lipīdu koncentrācijas izmaiņas

Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem novērotas nevēlamas izmaiņas lipīdu koncentrācijā (skatīt 4.8 apakšpunktu). Lipīdu koncentrācijas izmaiņas jākontrolē atbilstīgi klīniskajam stāvoklim, jo īpaši pacientiem ar dislipidēmiju un pacientiem, kam ir lipīdu traucējumu riska faktori. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar jebkuriem antipsihotiskiem līdzekļiem, arī ZYPADHERA, regulāri jāpārbauda lipīdu līmenis saskaņā ar izmantotām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām, piemēram, pirms, 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas ar olanzapīnu un reizi 5 gados pēc tam.

Antiholīnērgiskā aktivitāte

Lai gan *in vitro* olanzapīnam konstatēta antiholīnērgiska darbība, ar to saistītā pieredze klīniskajos pētījumos ir maza. Tomēr, tā kā klīniskā pieredze, lietojot olanzapīnu pacientiem ar blakusslimībām, ir ierobežota, ieteicams ievērot piesardzību, parakstot šīs zāles pacientiem ar prostatas hipertrofiju vai paralītisku ileusu un ar to saistītiem traucējumiem.

Aknu darbība

Bieži, īpaši ārstēšanas sākumā, novērota pārejoša un asimptomātiska aknu aminotransferāžu — AlAT un AsAT — līmeņa paaugstināšanās. Jāievēro piesardzība un jānodrošina turpmākie novērojumi pacientiem ar paaugstinātu AlAT un/vai AsAT līmeni, pacientiem ar aknu darbības traucējumu pazīmēm un simptomiem, pacientiem ar iepriekš bijušiem traucējumiem, kas saistīti ar ierobežotu aknu funkcionālo rezervi, kā arī pacientiem, kas tiek ārstēti ar iespējami hepatotoksiskiem līdzekļiem. Gadījumos, kad diagnosticēts hepatīts (tostarp hepatocelulārs, holestātisks vai jaukts aknu bojājums), olanzapīna terapija jāpārtrauc.

Neitropēnija

Piesardzība jāievēro pacientiem, kam jebkāda iemesla dēļ ir samazināts leukocītu un/vai neitrofilo leukocītu skaits, pacientiem, kas saņem līdzekļus, kuriem piemīt zināma spēja izraisīt neitropēniju, pacientiem ar zāļu izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu vai toksicitāti anamnēzē, pacientiem ar kaulu smadzeņu nomākumu, ko izraisījusi blakusslimība, staru terapija vai ķīmijterapija, kā arī pacientiem ar hipereozinofilisku stāvokli vai mieloproliferatīvu slimību. Par neitropēniju bieži ziņots, vienlaikus lietojot olanzapīnu un valproātu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Retos gadījumos ($\geq 0,01\%$ un $< 0,1\%$), strauji pārtraucot lietot iekšķīgi lietojamu olanzapīnu, ir ziņots par akūtiem simptomiem, piemēram, svīšanu, bezmiegu, trīci, trauksmi, sliktu dūšu vai vemšanu.

QT intervāls

Klīniskajos pētījumos klīniski nozīmīgu QTc intervāla pagarinājumu ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundes [msec] jebkurā brīdī pēc pētījuma sākuma pacientiem, kam sākotnējā QTcF vērtība bija < 500 msec), novēroja retāk ($0,1 - 1\%$), turklāt nebija vērojamas būtiskas atšķirības attiecībā uz saistītajiem kardiālajiem traucējumiem, salīdzinot ar placebo. Klīniskajos pētījumos ar olanzapīna pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai jeb ZYPADHERA olanzapīns nebija saistīts ar pastāvīgu absolūtā QT vai QTc intervāla pagarinājumu. Tomēr, jāievēro piesardzība, ja olanzapīnu paraksta kopā ar zālēm, kurām piemīt zināma spēja pagarināt QTc intervālu, jo īpaši vecāka gadagājuma pacientiem, pacientiem ar iedzimtu pagarināta QT intervāla sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju.

Trombembolija

Retāk ($\geq 0,1\%$ un $< 1\%$) ziņots par olanzapīna terapijas saistību (laika ziņā) ar venozu trombemboliju. Venozas trombembolijas rašanās cēloniskā saistībā ar olanzapīna terapiju nav apstiprināta. Tomēr, tā kā pacientiem ar šizofrēniju nereti raksturīgi iegūti venozas trombembolijas riska faktori, jāapzina visi iespējamie VTE riska faktori, piemēram, pacientu kustību nespēja, un jāveic atbilstoši profilakses pasākumi.

Vispārēja CNS aktivitāte

Ņemot vērā to, ka olanzapīns iedarbojas galvenokārt uz CNS, jāievēro piesardzība, lietojot to kopā ar citiem centrālas darbības medikamentiem un alkoholu. Tā kā *in vitro* olanzapīnam raksturīgs dopamīna antagonisms, tas var antagonizēt tiešas un netiešas darbības dopamīna agonistu iedarbību.

Krampji

Olanzapīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai kas ir pakļauti tādu faktoru iedarbībai, kas pazemina krampju sliekšni. Retāk ziņots, ka ar olanzapīnu ārstētiem pacientiem rodas krampji. Vairumā šādu gadījumu ziņots par krampjiem anamnēzē vai krampju riska faktoriem.

Tardīvā diskinēzija

Salīdzinošajos pētījumos, kuru ilgums bijis viens gads vai mazāk, olanzapīns bija saistīts ar statistiski nozīmīgi mazāku ārstēšanas izraisītas diskinēzijas biežumu. Tomēr, lietojot zāles ilgstoši, tardīvās diskinēzijas risks palielinās, un tādēļ, ja pacientam, kurš lieto olanzapīnu, parādās tardīvās diskinēzijas pazīmes vai simptomi, jāapsver devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana. Pēc terapijas pārtraukšanas šie simptomi uz laiku var pastiprināties vai pat rasties.

Ortostatiska hipotensija

Olanzapīna klīniskajos pētījumos vecāka gadagājuma pacientiem retos gadījumos novēroja ortostatisku hipotensiju. Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ieteicams periodiski mērīt asinsspiedienu.

Pēkšņa kardiāla nāve

Pēcreģistrācijas ziņojumos par olanzapīnu ziņots par pēkšņas kardiālas nāves gadījumiem pacientiem, kas lietoja olanzapīnu. Retrospektīvā novērojošā kohortu pētījumā iespējamais pēkšņas kardiālas nāves risks pacientiem, kas ārstēti ar olanzapīnu, bija apmēram divas reizes lielāks nekā risks pacientiem, kas nelietoja antipsihotiskas zāles. Pētījumā olanzapīna radītais risks bija līdzīgs apkopotā analizē iekļauto netipisko antipsihotisko līdzekļu radītam riskam.

Pediātriskā populācija

Olanzapīns nav indicēts bērnu un pusaudžu ārstēšanai. Pētījumos ar 13 – 17 gadus veciem pacientiem novērotas dažādas nevēlamās blakusparādības, tostarp ķermeņa masas palielināšanās, vielmaiņas parametru izmaiņas un prolaktīna koncentrācijas paaugstināšanās. (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošana gados vecākiem (>75 gadi)

Informācija par ZYPADHERA lietošanu pacientiem pēc 75 gadu vecuma nav pieejama. Bioķīmisku un psiholoģisku izmaiņu un muskuļu masas samazinājuma dēļ šīs zāles nav ieteicamas pacientiem minētajā vecuma grupā.

Nātrijs

Pēc izšķīdināšanas šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība pēfīta vienīgi pieaugušajiem.

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas saņem zāles, kuras var izraisīt hipotensiju vai sedāciju.

Iespējamā mijiedarbība, kas ietekmē olanzapīnu

Tā kā olanzapīnu metabolizē CYP1A2, tā farmakokinētiku var ietekmēt vielas, kas spēj specifiski inducēt vai inhibēt šī izoenzīma darbību.

CYP1A2 indukcija

Olanzapīna metabolismu var inducēt smēķēšana un karbamazepīns, un rezultātā iespējama pazemināta olanzapīna koncentrācija. Novērots tikai neliels līdz mērens olanzapīna klīrensa

palielinājums. Domājams, ka klīniskā ietekme ir ierobežota, taču ieteicama klīniska novērošana, un, ja vajadzīgs, var apsvērt devas palielināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 inhibīcija

Konstatēts, ka olanzapīna metabolismu būtiski inhibē fluvoksamīns, kas ir specifisks CYP1A2 inhibitors. Nesmēķējošām sievietēm olanzapīna C_{max} pēc fluvoksamīna lietošanas paaugstinājās vidēji par 54%, bet smēķējošiem vīriešiem — vidēji par 77%. Olanzapīna zemlīknes laukuma (AUC) vidējais pieaugums bija attiecīgi 52% un 108%. Pacientiem, kas lieto fluvoksamīnu vai jebkuru citu CYP1A2 inhibitoru, piemēram, ciprofloksacīnu, jāapsver iespēja lietot mazāku sākumdevu. Uzsākot ārstēšanu ar CYP1A2 inhibitoru, apsverama olanzapīna devas samazināšana.

Nav konstatēts, ka olanzapīna farmakokinētiku būtiski ietekmētu fluoksetīns (CYP2D6 inhibitors), vieneizējas antacīdu līdzekļu (alumīnija, magnija) devas vai cimetidīns.

Olanzapīna spēja ietekmēt citas zāles

Olanzapīns var antagonizēt tiešas vai netiešas darbības dopamīna agonistu iedarbību.

Olanzapīns *in vitro* neinhibē svarīgākos CYP450 izoenzīmus (piem., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Tas nozīmē, ka vērā ņemama mijiedarbība nav paredzama, un to apstiprina arī pētījumi *in vivo*, kuros tālāk minētajām vielām netika konstatēta nekāda metabolisma inhibīcija. Tricikliskie antidepresanti (kam lielākoties raksturīgs CYP2D6 ceļš), varfarīns (CYP2C9), teofilīns (CYP1A2) un diazepāms (CYP3A4 un 2C19).

Olanzapīnam netika novērota nekāda mijiedarbība, lietojot to kopā ar litiju vai biperidēnu.

Valproāta koncentrācijas plazmā terapeitisks monitorings neliecināja, ka, sākot vienlaicīgu olanzapīna lietošanu, būtu vajadzīga valproāta devas pielāgošana.

Zāles, kas ietekmē CNS

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas saņem zāles, kuras var izraisīt centrālās nervu sistēmas nomākumu, vai lieto alkoholu.

Pacientiem ar Parkinsona slimību un demenci nav ieteicams vienlaikus lietot olanzapīnu un pretparkinsonisma līdzekļus (skatīt 4.4 apakšpunktu).

QTc intervāls

Ja olanzapīnu lieto vienlaikus ar zālēm, kas pagarina QTc intervālu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm. Pacientes jāinformē, ka viņām jāpastāsta ārstam, ja olanzapīna terapijas laikā iestājas grūtniecība vai tā tiek plānota. Tomēr, tā kā pieredze cilvēkiem ir ierobežota, olanzapīnu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā olanzapīna) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Pētījumā par iekšķīgu olanzapīna lietošanu zīdīšanas periodā, kurā piedalījās veselas sievietes, olanzapīns izdalījās mātes pienā. Aprēķināts, ka zīdaiņa organisms ir pakļauts tādas zaļu devas iedarbībai (mg/kg), kura vienāda ar 1,8% no olanzapīna devas mātei (mg/kg). Pacientēm jāiesaka nebarot bērnu ar krūti, ja viņas lieto olanzapīnu.

Fertilitāte

Ietekme uz fertilitāti nav zināma (skatīt apakšpunktā 5.3. par preklīniskajiem drošuma datiem).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā olanzapīns var izraisīt miegainību un reiboni, pacienti jābrīdina par mehānismu apkalpošanu, tostarp transportlīdzekļu vadīšanu.

Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus atlikušajā dienas daļā pēc katras injekcijas, jo pastāv pēcinjekcijas sindroma rašanās iespēja, kura simptomi ir līdzīgi kā olanzapīna pārdozēšanas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošības profilu

Nevēlamās reakcijas, kas novērotas lietojot olanzapīna pamoātu

Lietojot ZYPADHERA, ir bijuši pēcinjekcijas reakcijas sindroma gadījumi, kad rodas simptomi, kas līdzinās olanzapīna pārdozēšanai (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Klīniskās pazīmes un simptomi ietvēra sedācijas simptomus (kas svārstījās no vieglas sedācijas līdz komai) un/vai delīriju (tai skaitā ietverot apmulsumu, dezorientāciju, uzbudinājumu, nemieru, un citus kognitīvos traucējumus). Citi aprakstītie simptomi bija ekstrapiramidālie simptomi, disartrijs, ataksija, agresija, reibonis, nespēks, hipertensija un krampji.

Citas nevēlamās blakusparādības, ko novēroja ar ZYPADHERA ārstētiem pacientiem, bija identiskas blakusparādībām, ko novēroja saistībā ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu. Klīniskajos pētījumos ar ZYPADHERA vienīgā nevēlamā blakusparādība, par ko ziņoja un kuras biežums bija statistiski nozīmīgi lielāks ZYPADHERA grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija sedācija (ZYPADHERA 8,2%, placebo 2,0%). No visiem ar ZYPADHERA ārstētiem pacientiem par sedāciju ziņojuši 4,7% pacientu.

Klīniskajos pētījumos ar ZYPADHERA nevēlamo reakciju injekcijas vietā biežums bija aptuveni 8%. Nevēlamā reakcija injekcijas vietā, par ko ziņots visbiežāk, ir sāpes (5%); ziņots par dažām citām nevēlamām reakcijām injekcijas vietā (sastopamības biežuma samazināšanās secībā): sabiezējuma rašanās reakcijas, eritēmas rašanās reakcijas, nespecifiskas reakcijas injekcijas vietā, kairinājums, tūskas rašanās reakcijas, zilumi, asiņošana un anestēzija. Šīs blakusparādības radās apmēram 0,1 - 1,1% pacientu.

Pārskatot klīnisko pētījumu un spontāno pēc- reģistrācijas ziņojumu drošības datus, par injekcijas vietas abscesu tika ziņots reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1,000$).

Nevēlamās reakcijas, kas novērotas lietojot olanzapīnu

Tālāk minētās nevēlamās blakusparādības ir novērotas pēc olanzapīna lietošanas.

Pieaugušie

Ar olanzapīnu saistītās nevēlamās blakusparādības, par ko visbiežāk ziņoja klīniskajos pētījumos (novērotas $\geq 1\%$ pacientu), bija miegainība, ķermeņa masas palielināšanās,

eozinofīlija, paaugstināts prolaktīna, holesterīna, glikozes un triglicerīdu līmenis (skatīt 4.4 apakšpunktu), glikozūrija, palielināta ēstgriba, reibonis, akatīzija, parkinsonisms, leukopēnija, neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu), diskinēzija, ortostatiska hipotensija, antiholīnērgiska iedarbība, pārejoša un asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu), izsitumi, astēnija, nespēks, drudzis, artralģija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, augsta gammaglutamiltransferāzes koncentrācija, augsta urīnskābes koncentrācija, augsta kreatīna fosfokināzes koncentrācija un tūska.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības un izmaiņas laboratoriskajos rādītājos, kas minētas spontānos ziņojumos un novērotas klīniskajos pētījumos. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
	Eozinofīlija Leukopēnija ¹⁰ Neitropēnija ¹⁰		Trombocitopēnija ¹¹	
Imūnās sistēmas traucējumi				
		Paaugstināta jutība ¹¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Ķermeņa masas palielināšanās ¹	Paaugstināta holesterīna koncentrācija ^{2,3} Paaugstināta glikozes koncentrācija ⁴ Paaugstināts triglicerīdu līmenis ^{2,5} Glikozūrija Pastiprināta ēstgriba	Diabēta attīstīšanās vai paasinājums, kas dažkārt saistīts ar ketoacidozi vai komu, ieskaitot dažus gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹	Hipotermija ¹²	
Nervu sistēmas traucējumi				
Miegainība	Reibonis Akatīzija ⁶ Parkinsonisms ⁶ Diskinēzija ⁶	Krampji, kur lielākajā daļā gadījumu tika ziņots par krampjiem vai krampju riska faktoriem anamnēzē ¹¹ Distonija (tostarp acs ābola neapzinātas kustības) ¹¹ Tardīvā diskinēzija ¹¹	Ļaundabīgs neiroleptiskais sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹² Pārtraukšanas simptomi ^{7, 12}	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
		Amnēzija ⁹ Dysarthria Stostīšanās ¹¹ Nemierīgo kāju sindroms		
Sirds funkcijas traucējumi				
		Bradikardija QT _c pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ventrikulāra tahikardija/fibrilācija, pēkšņa nāve (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹¹	
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Ortostatiska hipotensija ¹⁰		Trombembolija (t.sk. plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze) (skatīt 4.4. apakšpunktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības				
		Asiņošana no deguna ⁹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Viegla, pārējoša antiholīnērgiska ietekme, tostarp aizcietējums un sausums mutē	Uzpūsts vēders ⁹ Siekalu hipersekrecija ¹¹	Pankreatīts ¹¹	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
	Pārējoša, asimptomātiska aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (AlAT, AsAT), jo īpaši ārstēšanas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu)		Hepatīts (tostarp hepatocelulāri, holestātiski vai jaukti aknu bojājumi) ¹¹	
Ādas un zemādas audu bojājumi				
	Izsitumi	Fotosensitivitātes reakcija Alopēcija		Nevēlamā reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskajiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
	Artralģija ⁹		Rabdomiolīze ¹¹	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
		Urīna nesaturēšana, urīna aizture Pavājināta urīna plūsma ¹¹		
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				
				Jaundzimušo abstinences sindroms (skatīt 4.6 apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
	Erektīlā disfunkcija vīriešiem Samazināta dzimumtieksme vīriešiem un sievietēm	Amenoreja Krūšu palielināšanās Galaktoreja sievietēm Ginekomastija/krūšu palielināšanās vīriešiem	Priapisms ¹²	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
	Astēnija Nespēks Tūska Drudzis ¹⁰ Sāpes injekcijas vietā		Injekcijas vietas abscess	
Izmeklējumi				
Paaugstināts prolaktīna līmenis plazmā ⁸	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ¹⁰ Augsts kreatīna fosfokināzes līmenis ¹¹ Augsts gamma glutamiltransferāzes līmenis ¹⁰ Augsts urīnskābes līmenis ¹⁰	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis		

¹ Klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās tika novērota visās sākotnējā ķermeņa masas indeksa (ĶMI) kategorijās. Pēc īslaicīgas (vidēji 47 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas palielināšanās par $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas tika novērota ļoti bieži (22,2% gadījumu), par $\geq 15\%$ no sākotnējās ķermeņa masas — bieži (4,2% gadījumu) un $\geq 25\%$ - retāk (0,8% gadījumu). Ķermeņa masas palielināšanās par $\geq 7\%$, 15% un $\geq 25\%$ no sākotnējās ķermeņa masas ilgstošas ārstēšanas (vismaz 48 nedēļas ilgas) gaitā bija ļoti bieži (attiecīgi 64,4%, 31,7% un 12,3% gadījumu).

² Lielākas vidējā lipīdu līmeņa tukšā dūšā izmaiņas (kopējais holesterīns, ZBL holesterīns un triglicerīdi) bija pacientiem, kam sākotnēji nebija lipīdu disregulācijas pazīmju.

³ Novērots ar sākotnēji normāliem koncentrācijas tukšā dūšā rādītājiem (< 5,17 mmol/l), kas palielinājās līdz augstiem rādītājiem (≥ 6,2 mmol/l). Ļoti bieži novēroja kopējā holesterīna koncentrācijas tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības sākumā (≥ 5,17–< 6,2 mmol/l) līdz augstai (≥ 6,2 mmol/l).

⁴ Novērots ar sākotnēji normāliem koncentrācijas tukšā dūšā rādītājiem (< 5,56 mmol/l), kas palielinājās līdz augstiem rādītājiem (≥ 7 mmol/l). Ļoti bieži novēroja glikozes koncentrācijas tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības sākumā (≥ 5,56–< 7 mmol/l) līdz augstai (≥ 7 mmol/l).

⁵ Novērots ar sākotnēji normāliem koncentrācijas tukšā dūšā rādītājiem (< 1,69 mmol/l), kas palielinājās līdz augstiem rādītājiem (≥ 2,26 mmol/l). Ļoti bieži novēroja triglicerīdu koncentrācijas tukšā dūšā izmaiņas no robežvērtības sākumā (≥ 1,69–< 2,26 mmol/l) līdz augstai (≥ 2,26 mmol/l).

⁶ Klīniskajos pētījumos parkinsonisma un distonijas biežums ar olanzapīnu ārstētu pacientu vidū bija skaitliski lielāks, taču atšķirība no placebo nebija statistiski nozīmīga. Parkinsonisma, akatīzijas un distonijas biežums ar olanzapīnu ārstētu pacientu vidū bija mazāks, salīdzinot ar titrētām haloperidola devām. Tā kā nav pieejama detalizēta informācija par akūtiem un ekstrapiramidāliem kustību traucējumiem pacientu anamnēzē, šobrīd nevar secināt, ka olanzapīns retāk izraisītu tardīvu diskinēziju un/vai citus tardīvus ekstrapiramidālus sindromus.

⁷ Strauji pārtraucot lietot olanzapīnu, ir ziņots par akūtiem simptomiem, piemēram, svīšanu, bezmiegu, trīci, trauksmi, sliktu dūšu un vemšanu.

⁸ Līdz 12 nedēļām ilgos klīniskos pētījumos prolaktīna koncentrācija plazmā pārsniedza normas augšējo robežu apmēram 30% ar olanzapīnu ārstētu pacientu ar normālu sākotnējo prolaktīna līmeni. Vairumam šo pacientu līmeņa palielināšanās parasti bija neliela un normas augšējo robežu nepārsniedza vairāk nekā divas reizes.

⁹ Nevēlamā blakusparādība identificēta klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē.

¹⁰ Vērtējot pēc klīniskajos pētījumos, kas iekļauti olanzapīna integrētajā datubāzē, noteiktajām vērtībām.

¹¹ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

¹² Nevēlamā blakusparādība identificēta pēc zāļu reģistrācijas saņemtos spontānos ziņojumos; biežums noteikts atbilstoši 95% ticamības intervāla augšējai robežai, izmantojot olanzapīna integrēto datubāzi.

Ilgstoša ārstēšana (vismaz 48 nedēļas)

Pacientu daudzums, kam bija nevēlamas, klīniski nozīmīgas ķermeņa masas palielināšanās, glikozes, kopējā/ZBL/ABL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa pārmaiņas, laika gaitā palielinājās. Pieaugušiem pacientiem, kurus ārstēja 9 – 12 mēnešus, vidējā glikozes līmeņa palielināšanās ātrums samazinājās apmēram pēc 6 mēnešiem.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās ar demenci slimojoši gados veci pacienti, olanzapīna terapija bija saistīta ar biežākiem nāves gadījumiem un cerebrovaskulārām blakusparādībām, salīdzinot ar placebo (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Ļoti biežas nevēlamās blakusparādības saistībā ar olanzapīna lietošanu šajā pacientu grupā bija patoloģiska gaita un kritieni. Bieži

novēroja pneimoniju, paaugstinātu ķermeņa temperatūru, letargiju, ādas apsārtumu, redzes halucinācijas un urīna nesaturēšanu.

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar zāļu (dopamīna agonistu) izraisītu psihozi, kas bija saistīta ar Parkinsona slimību, ļoti bieži tika ziņots par parkinsonisma simptomu pasliktinājumu un halucinācijām, ko novēroja biežāk nekā ar placebo.

Vienā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar bipolāru māniju, valproāta un olanzapīna kombinētā terapija par 4,1% palielināja neitropēnijas biežumu; iespējamais veicinošais faktors varētu būt valproāta augstā koncentrācija plazmā. Lietojot olanzapīnu kopā ar litiju vai valproātu, rezultātā palielinājās trīces, sausuma mutē, palielinātas ēstgribas un ķermeņa masas pieauguma biežums ($\geq 10\%$). Bieži tika ziņots arī par runas traucējumiem. Ārstēšanas ar olanzapīnu laikā, kombinējot to ar litiju vai divalproeksu, 17,4% pacientu akūtas ārstēšanas periodā (līdz 6 nedēļas) ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju. Olanzapīna ilgstoša lietošana (līdz 12 mēnešiem) recidīva profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem 39,9% pacientu bija saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos par $\geq 7\%$, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju.

Pediatriskā populācija

Olanzapīns nav indicēts bērnu un pusaudžu (līdz 18 gadu vecumam) ārstēšanai. Lai gan klīniskie pētījumi, kuros būtu salīdzināti pusaudži un pieaugušie, nav veikti, dati no pētījumiem, kuros piedalījušies pusaudži, tika salīdzināti ar datiem no pētījumiem, kuros piedalījušies pieaugušie.

Tālāk tabulā dots kopsavilkums par nevēlamajām blakusparādībām, par kurām pusaudži (13–17 gadu vecumā) ziņojuši biežāk nekā pieaugušie vai kuras klīniskajos pētījumos novērotas vienīgi pusaudžiem. Šķiet, ka pusaudžiem biežāk rodas klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ($\geq 7\%$) salīdzinot ar pieaugušiem. Ķermeņa masas palielināšanās apjoms un pusaudžu ar klīniski nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos proporcija bija lielāka ilgstošas preparāta lietošanas laikā (vismaz 24 nedēļas), salīdzinot ar īslaicīgu preparāta lietošanu.

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Vielmaiņas un uztures traucējumi
<i>Ļoti bieži:</i> ķermeņa masas palielināšanās ¹³ , paaugstināts triglicerīdu līmenis ¹⁴ , palielināta ēstgriba.
<i>Bieži:</i> paaugstināts holesterīna līmenis ¹⁵
Nervu sistēmas traucējumi
<i>Ļoti bieži:</i> sedācija (tostarp: hipersomnija, letargija, miegainība).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
<i>Bieži:</i> sausuma sajūta mutē.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi
<i>Ļoti bieži:</i> paaugstināts aknu aminotransferāžu līmenis (AlAT/AsAT; skatīt 4.4. apakšpunktu).
Izmeklējumi
<i>Ļoti bieži:</i> paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināta GGT koncentrācija, paaugstināta prolaktīna koncentrācija plazmā ¹⁶ .

¹³ Pēc īslaicīgas (vidēji 22 dienas ilgas) terapijas ķermeņa masas palielināšanās par $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas (kg) tika novērota ļoti bieži (40,6% gadījumu), par $\geq 15\%$ no sākotnējās ķermeņa masas — bieži (7,1% gadījumu) un par $\geq 25\%$ no ķermeņa masas pētījuma sākumā bija bieži (2,5% gadījumu). Ilgstoši lietojot (vismaz 24 nedēļas), 89,4% pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$, 55,3% pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 15\%$ un 29,1% pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 25\%$ no sākotnējās ķermeņa masas.

¹⁴ Novērots ar sākotnēji normālu koncentrāciju tukšā dūšā (< 1,016 mmol/l), kas palielinājās līdz augstai (≥ 1,467 mmol/l), un triglicerīdu līmeņa izmaiņām tukšā dūšā no sākotnējās robežvērtības (≥ 1,016–< 1,467 mmol/l) līdz augstam (≥ 1,467 mmol/l).

¹⁵ Bieži novēroja kopējā holesterīna koncentrācijas izmaiņas tukšā dūšā no normālas vērtības sākumā (< 4,39 mmol/l) līdz augstai (≥ 5,17 mmol/l). Ļoti bieži novēroja kopējā holesterīna koncentrācijas izmaiņas tukšā dūšā no robežvērtības sākumā (≥ 4,39–< 5,17 mmol/l) līdz augstai (≥ 5,17 mmol/l).

¹⁶ Par paaugstinātu prolaktīna koncentrāciju ziņots 47,4% pacientu pusaudžu vecumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja novēro pārdozēšanas pazīmes un simptomus, kas atbilst pēcinjekcijas sindromam, jāveic atbilstoši pasākumi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Tā kā ar parenterāli ievadāmām zāļu formām pārdozēšana ir mazāk iespējama nekā ar iekšķīgi lietojamām zālēm, tālāk ir sniegta informācija atsaucei, kas iegūta no iekšķīgi lietojama olanzapīna pārdozēšanas gadījumiem.

Pazīmes un simptomi

Ļoti bieži pārdozēšanas simptomi (sastopamība > 10%) ietver tahikardiju, uzbudinājumu/ agresivitāti, dizartriju, dažādus ekstrapiramidālus simptomus un pazeminātu apziņas līmeni (no sedācijas līdz komai).

Pie citiem medicīniski nozīmīgiem pārdozēšanas simptomiem pieder delīrijs, krampji, koma, iespējams, ļaundabīgs neiroleptisks sindroms, elpošanas nomākums, aspirācija, hipertensija vai hipotensija, sirds aritmija (< 2% pārdozēšanas gadījumu) un sirds un plaušu darbības apstāšanās. Ziņots par letālu iznākumu pēc akūtas pārdozēšanas pat ar tik mazu iekšķīgi lietotu devu kā 450 mg, taču tajā pat laikā ir ziņots par izdzīvošanu pēc akūtas pārdozēšanas ar aptuveni 2 g lielu iekšķīgi lietotu olanzapīna devu.

Ārstēšana

Olanzapīnam specifiska antidota nav. Atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim jāsāk simptomātiska ārstēšana un dzīvībai svarīgo orgānu darbības monitorings, tostarp hipotensijas un asinsrites kolapsa ārstēšana un elpošanas funkcijas atbalstīšana. Nelietojiet epinefrīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiskos līdzekļus ar beta agonista darbību, jo beta stimulācija var pastiprināt hipotensiju. Nepieciešama kardiovaskulāra monitorēšana, lai konstatētu iespējamo aritmiju. Līdz pacients atveseļojas, jāturpina stingra medicīniska uzraudzība un monitorēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiķi, diazepīni, oksazepīni, tiazepīni un oksepīni. ATĶ kods N05A H03.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olanzapīns ir antipsihotisks, pretmānijas un garstāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam raksturīga plaša farmakoloģiska iedarbība uz vairākām receptoru sistēmām.

Preklīniskajos pētījumos olanzapīnam novērota afinitāte (K_i ; < 100 nM) pret serotonīna $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$ receptoriem, dopamīna D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 receptoriem, holīnerģiskajiem muskarīna receptoriem (M_1 - M_5); α_1 adrenoreceptoriem un histamīna H_1 receptoriem. Dzīvnieku uzvedības pētījumi, izmantojot olanzapīnu, norādīja uz $5HT$, dopamīna un holīnerģisku antagonismu, kas atbilst receptoru profilam, ar kuriem olanzapīns saistās. *In vitro* olanzapīnam bija lielāka afinitāte pret $5HT_2$ serotonīna receptoriem nekā pret dopamīna D_2 receptoriem, bet *in vivo* modeļos — lielāka $5HT_2$ aktivitāte nekā D_2 aktivitāte. Elektrofizioloģiskajos pētījumos pierādīts, ka olanzapīns selektīvi samazina mezolimbisko (A10) dopamīnerģisko neironu uzbudināmību, bet tam ir neliela ietekme uz striatālajiem (A9) mehānismiem, kas saistīti ar motorajām funkcijām. Devās, kas mazākas par katalēpsiju (norāda uz motorām blakusparādībām) izraisošām devām, olanzapīns samazināja nosacītas izvairīšanās atbildes reakciju; tā ir pārbaude, kas liecina par antipsihotisku aktivitāti. Atšķirībā no dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem olanzapīns palielina atbildes reakciju "anksiolītiskajā" pārbaudē.

Pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) pētījumā, kurā piedalījās ar ZYPADHERA ārstēti pacienti (300 mg 4 nedēļās), 6 mēnešu perioda beigās vidējā saistība ar D_2 receptoriem bija 60% vai augstāka, un šāds līmenis atbilda tam, kāds bija konstatēts ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu.

Klīniskā efektivitāte

ZYPADHERA efektivitāte šizofrēnijas ārstēšanā un balstterapijā atbilst iekšķīgi lietojamās olanzapīna zāļu formas apstiprinātajai efektivitātei.

Kopumā 2 pamatpētījumos piedalījās 1469 pacienti, kas slimoja ar šizofrēniju. Pirmajā pētījumā, kas bija 8 nedēļas ilgs, placebo kontrolēts pētījums, piedalījās pieauguši pacienti ($n=404$), kam novēroja akūtus psihotiskus simptomus. Pacienti tika pakļauti nejausināšanai, lai saņemtu vai nu ZYPADHERA injekcijas devā 405 mg ik pēc 4 nedēļām, 300 mg ik pēc 2 nedēļām, 210 mg ik pēc divām nedēļām vai placebo ik pēc 2 nedēļām. Terapijas papildināšana ar iekšķīgi lietojamiem antipsihotiskiem līdzekļiem nebija atļauta. Kopējā pozitīvo un negatīvo simptomu skala (PANSS) liecināja par vērā ņemamu uzlabojumu laikā no pētījuma sākuma (vidējais sākotnējais kopējais PANSS rādītājs 101) līdz beigām (vidējās izmaiņas attiecīgi -22,57, -26,32, -22,49) ar visām ZYPADHERA devām (405 mg ik pēc 4 nedēļām, 300 mg ik pēc 2 nedēļām un 210 mg ik pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo (vidējās izmaiņas -8,51). Vidējās kopējā rādītāja izmaiņas no pētījuma sākuma līdz beigām pa vizītem liecināja, ka 3. dienā pacientiem grupās, kurās deva bija 300 mg ik pēc 2 nedēļām un 405 mg ik pēc 4 nedēļām, kopējā PANSS rādītāja izmaiņas bija izteiktākas (statistiski nozīmīgi) nekā placebo (attiecīgi -8,6, -8,2 un -5,2). Visās 3 ZYPADHERA terapijas grupās konstatēja statistiski nozīmīgi lielāku uzlabojumu nekā placebo, sākot no 1. nedēļas beigām. Šie rezultāti apliecina ZYPADHERA efektivitāti 8 nedēļu terapijā, un zāļu efektu novēroja jau 1 nedēļu pēc tam, kad bija sāкта ārstēšana ar ZYPADHERA.

Otrajā ilgtermiņa pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar stabili klīnisko stāvokli ($n=1065$) (sākotnējais vidējais PANSS rādītājs 54,33 līdz 57,75), kas sākotnēji 4 – 8 nedēļas tika ārstēti

ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu un pēc tam turpināja saņemt iekšķīgi lietojamu olanzapīnu vai pārgāja uz ZYPADHERA lietošanu 24 nedēļu garumā. Terapijas papildināšana ar iekšķīgi lietojamiem antipsihotiskiem līdzekļiem nebija atļauta. ZYPADHERA grupās, kurās lietoja 150 mg un 300 mg reizi 2 nedēļās (analīzei šīs devas tika apvienotas) un 405 mg reizi 4 nedēļās, rezultāti nebija sliktāki kā ar iekšķīgi lietojama olanzapīna kombinētajām 10, 15 un 20 mg devām (analīzei šīs devas tika apvienotas), vērtējot pēc šizofrēnijas simptomu saasinājuma (saasinājumu biežums attiecīgi 10%, 10% 7%). Saasinājums tika noteikts kā PANSS parametru pasliktināšanās, atvasinot no BPRS pozitīvās skalas, un hospitalizācija pozitīvo psihotisko simptomu saasinājuma dēļ. Kombinētajā grupā, kurā lietoja 150 mg un 300 mg reizi 2 nedēļās, rādītāji nebija sliktāki kā grupā, kurā lietoja 405 mg reizi 4 nedēļās (saasinājumu biežums katrā grupā 10%) 24 nedēļas pēc nejausināšanas.

Pediatriskā populācija

ZYPADHERA lietošana bērniem nav pētīta. Kontrolētās efektivitātes dati par lietošanu pusaudžiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) ir ierobežoti, tie iegūti īstermiņa pētījumos ārstējot šizofrēniju (6 nedēļas) un ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistīto māniju (3 nedēļas), pētījumā iesaistot mazāk nekā 200 pusaudžu. Olanzapīnu lietoja dažādās devās, no 2,5 līdz 20 mg dienā. Ārstēšanas ar olanzapīnu laikā pusaudžiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija būtiski izteiktāka ķermeņa masas palielināšanās. Glikozes līmeņa tukšā dūšā, ZBL holesterīna, triglicerīdu un prolaktīna koncentrācijas izmaiņas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu) pusaudžiem bija izteiktākas nekā pieaugušajiem. Nav kontrolētu datu par iedarbības uzturēšanu vai drošumu ilgtermiņā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par drošumu ilgtermiņā ir sākotnēji ierobežota ar datiem, kas iegūti atvērtā tipa, nekontrolētajos pētījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Olanzapīns metabolizējas aknās, konjugējoties un oksidējoties. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir 10-N-glikuronīds. Citohroms P450-CYP1A2 un P450-CYP2D6 veicina N-demetil- un 2-hidroksimetilmetabolītu veidošanos; pētījumos ar dzīvniekiem abiem šiem metabolītiem *in vivo* konstatēta būtiski mazāka farmakoloģiskā aktivitāte nekā olanzapīnam. Galvenā farmakoloģiskā darbība piemīt sākotnējai zāļu vielai — olanzapīnam.

Pēc ZYPADHERA vienreizējas i.m. injekcijas muskuļaudos nekavējoties sākas olanzapīna pamoāta sāls lēna šķīšana, kas nodrošina olanzapīna lēnu un ilgstošu izdalīšanos vairāk nekā četru nedēļu garumā. Laikā no astoņām līdz divpadsmit nedēļām izdalīšanās arvien samazinās. Uzsākot ZYPADHERA terapiju, papildu antipsihotisko līdzekļu lietošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Izdalīšanās profils un dozēšanas shēma (i.m. injekcija reizi divās vai četrās nedēļās) nodrošina noturīgu olanzapīna koncentrāciju plazmā. Nosakāma zāļu koncentrācija plazmā pēc katras ZYPADHERA injekcijas saglabājas vairākus mēnešus. Olanzapīna eliminācijas pusperiods pēc ZYPADHERA lietošanas ir 30 dienas; salīdzinājumam, pēc iekšķīgas lietošanas tas ir 30 stundas. Uzsūkšanās un eliminācija ir pilnībā beigusies aptuveni sešus līdz astoņus mēnešus pēc pēdējās injekcijas.

Izkliede

Iekšķīgas lietošanas gadījumā notiek ātra olanzapīna izkļiede. Olanzapīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām visā koncentrāciju diapazonā no 7 līdz 1000 ng/ml ir aptuveni 93%. Plazmā olanzapīns saistās ar albumīniem un α 1-skābo glikoproteīnu.

Pēc atkārtotām i.m. injekcijām, lietojot 150 – 300 mg ZYPADHERA reizi divās nedēļās, 10.–90. percentīles olanzapīna līdzsvara koncentrācija plazmā bija 4,2 – 73,2 ng/ml robežās. Olanzapīna koncentrācija plazmā, lietojot no 150 mg ik pēc 4 nedēļām līdz 300 mg ik pēc 2 nedēļām, liecina, ka, pieaugot ZYPADHERA devai, palielinās olanzapīna sistēmiskā iedarbība. Pirmajos trijos ZYPADHERA terapijas mēnešos pacientiem, kam injicēja līdz

300 mg reizi divās nedēļās, novēroja olanzapīna uzkrāšanos, taču ilgstošas lietošanas gadījumā (12 mēneši) papildu uzkrāšanos nenovēroja.

Eliminācija

Olanzapīna plazmas klīrenss pēc olanzapīna perorālas lietošanas sievietēm (18,9 l/h) ir zemāks nekā vīriešiem (27,3 l/h), un nesmēķētājiem (18,6 l/h) ir zemāks nekā smēķētājiem (27,7 l/h). Līdzīgas farmakokinētikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm un smēķētājiem un nesmēķētājiem novēroja ZYPADHERA klīniskajos pētījumos. Tomēr dzimuma vai smēķēšanas ietekme uz olanzapīna klīrensu ir neliela, salīdzinot ar vispārējo mainību cilvēku vidū.

Gados vecāki cilvēki

Īpaši pētījumi par ZYPADHERA lietošanu gados vecākiem cilvēkiem nav veikti. ZYPADHERA neiesaka gados vecāku cilvēku ārstēšanai, ja vien nav noteikta labi panesama un efektīva dozēšanas shēma, izmantojot iekšķīgi lietojamu olanzapīnu. Veseliem gados vecākiem cilvēkiem (no 65 gadu vecuma), salīdzinot ar vidēja vecuma indivīdiem, vidējais eliminācijas pusperiods bija pagarināts (51,8 pret 33,8 stundas), bet klīrenss bija samazināts (17,5 pret 18,2 l/h). Farmakokinētisko rādītāju mainība, kas novērota vecāka gadagājuma pacientiem, iekļaujas vidēja vecuma indivīdiem novēroto rādītāju diapazonā. 44 ar šizofrēniju slimojošiem pacientiem, kas bija vecāki par 65 gadiem, deva no 5 līdz 20 mg dienā nebija saistīta ar nekādu specifisku blakusparādību profilu.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min), salīdzinot ar veseliem indivīdiem, vidējais eliminācijas pusperiods (37,7 pret 32,4 h) vai klīrenss (21,2 pret 25,0 l/h) būtiski neatšķiras. Masas līdzsvara pētījumā tika konstatēts, ka aptuveni 57% radioloģiski marķēta olanzapīna parādījās urīnā, galvenokārt metabolītu veidā. Lai gan ZYPADHERA lietošana pacientiem ar pavājinātu nieru darbību nav pētīta, ieteicams noteikt labi panesamu un efektīvu dozēšanas shēmu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, izmantojot iekšķīgi lietojamu olanzapīnu, pirms tiek sākota ārstēšana ar ZYPADHERA (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nelielā pētījumā par aknu darbības traucējumu ietekmi uz 6 pacientiem ar klīniski nozīmīgu cirozi (A pakāpes cirozi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [n = 5] un B pakāpes cirozi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [n = 1]) atklāts, ka šie traucējumi maz ietekmē 2,5–7,5 mg perorāli lietotas olanzapīna devas farmakokinētiku. Salīdzinājumā ar pacientiem (n = 3), kam nebija aknu darbības traucējumu, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nedaudz paātrināts sistēmiskais klīrenss un īsāks eliminācijas pusperiods. Starp pacientiem, kam bija ciroze, smēķētāju bija vairāk (4/6; 67%) nekā starp pacientiem, kam nebija aknu darbības traucējumu (0/3; 0%).

Smēķēšana

Lai gan ZYPADHERA lietošana pacientiem ar pavājinātu aknu darbību nav pētīta, ieteicams noteikt labi panesamu un efektīvu dozēšanas shēmu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, izmantojot iekšķīgi lietojamu olanzapīnu, pirms tiek sākota ārstēšana ar ZYPADHERA (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Iekšķīgi lietojama olanzapīna pētījumā, kurā piedalījās baltās rases pārstāvji, japāņi un ķīnieši, farmakokinētisko parametru atšķirības šajās trīs populācijās netika novērotas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie drošības pētījumi ir veikti, izmantojot olanzapīna pamoāta monohidrātu. Svarīgākās atradnes atkārtotu devu toksicitātes pētījumos (žurkas, suņi), 2 gadus ilgos

kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un reproduktīvās toksicitātes pētījumos (žurkas, truši) aprobežojās ar reakcijām injekcijas vietā, kam nebija iespējams noteikt NOAEL. Nav konstatēta jauna toksiska iedarbība, ko rada olanzapīna sistēmiska iedarbība. Tomēr sistēmiskā koncentrācija šajos pētījumos kopumā bija zemāka par attiecīgu efektu radošo koncentrāciju pētījumos ar iekšķīgi lietojamu olanzapīnu; tādēļ tālāk ir sniegti dati par iekšķīgi lietojamu olanzapīnu.

Akūta (vienreizējas devas) toksicitāte

Perorālas toksicitātes pazīmes grauzējiem bija tādas, kas raksturīgas spēcīgiem antipsihotiskiem savienojumiem: hipoaktivitāte, koma, trīce, kloniski krampji, siekalošanās un samazināts svara pieaugums. Vidējā letālā deva bija aptuveni 210 mg/kg (pelēm) un 175 mg/kg (žurkām). Suņi devas līdz 100 mg/kg panesa bez mirstības. Klīniskās pazīmes bija sedācija, ataksija, trīce, paātrināta sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, mioze un anoreksija. Pērtiķiem vienreizējas perorālas devas līdz 100 mg/kg izraisīja prostrāciju, bet lielākas devas — daļēju samaņas zudumu.

Atkārtotu devu toksicitāte

Pētījumos, kuru ilgums bija līdz 3 mēnešiem (pelēm) un 1 gads (žurkām un suņiem), būtiskākā iedarbība bija CNS nomākums, antiholīnērgiska iedarbība un perifēriski hematoloģiski traucējumi. Pret CNS nomākumu izveidojās pieradums. Lietojot lielas devas, bija samazināti augšanas parametri. Atgriezeniska iedarbība, kas bija saistīta ar paaugstinātu prolaktīna līmeni, žurkām bija samazināta olnīcu un dzemdes masa un morfoloģiskas izmaiņas vagīnas epitēlijā un krūts dziedzeros.

Hematoloģiska toksicitāte: Visām sugām konstatēja ietekmi uz hematoloģiskajiem parametriem, tostarp no devas atkarīgu cirkulējošo leikocītu skaita samazinājumu pelēm un nespecifisku cirkulējošo leikocītu skaita samazinājumu žurkām, tomēr kaulu smadzeņu citotoksicitāte netika konstatēta. Dažiem suņiem, ko ārstēja ar 8 vai 10 mg/kg lielu devu, radās atgriezeniska neitropēnija, trombocitopēnija vai anēmija (olanzapīna kopējā iedarbība [zemlīknes laukums] bija 12 – 15 reīzu lielāka nekā tad, ja cilvēkam lieto 12 mg devu). Suņiem ar citopēniju nebija vērojama negatīva ietekme uz cilmes un proliferējošām šūnām kaulu smadzenēs.

Reproduktīvā toksicitāte

Olanzapīnam nebija vērojama teratogēna iedarbība. Sedācija negatīvi ietekmēja žurku tēviņu pārošanos. Žurkām, kas saņēma 1,1 mg/kg lielu devu (trīskārt lielāka par maksimālo devu cilvēkiem), bija traucēts seksuālās aktivitātes cikls, bet žurkām, kas saņēma 3 mg/kg lielu devu (deviņkārt pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), novēroja ietekmi uz vairošanās raksturlielumiem. Ja grūsnām žurku mātītēm lietoja olanzapīnu, to mazuļiem novēroja augļa attīstības aizturi un pazeminātu aktivitātes līmeni.

Mutagenitāte

Veicot visas standarta pārbaudes, kas ietvēra baktēriju mutāciju pārbaudes un pārbaudes ar zīdītāju šūnām *in vitro* un perorāli *in vivo*, olanzapīnam nenovēroja mutagēnu vai klastogēnu iedarbību.

Kancerogenitāte

Pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti pētījumos (lietojot iekšķīgi) ar pelēm un žurkām, tika secināts, ka olanzapīns nav kancerogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris
Nav palīgvielu

Šķīdinātājs
Karmelozes nātrijs sāls
Mannīts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām
Sālsskābe (pH regulēšanai)
Nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc izšķīdināšanas flakonā: 24 stundas. Ja preparātu neizlieto nekavējoties, tas kārtīgi jāsakrata, lai no jauna izveidotu suspensiju. Pēc suspensijas pārvietošanas no flakona šļircē tā jāizlieto nekavējoties.

Ir pierādīts, ka suspensija flakonos ir ķīmiski un fizikāli stabila 24 stundas, uzglabājot 20–25 °C temperatūrā. No mikrobioloģijas viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja preparātu neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un nosacījumiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normālos apstākļos tiem nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 20–25°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatdzesēt un nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ZYPADHERA 210 mg pulvera: I klases stikla flakons. Bromobutīla aizbāznis ar rūsganas krāsas stiprinājumu.

ZYPADHERA 300 mg pulvera: I klases stikla flakons. Bromobutīla aizbāznis ar olīvkrašas stiprinājumu.

ZYPADHERA 405 mg pulvera: I klases stikla flakons. Bromobutīla aizbāznis ar tēraudzilas krāsas stiprinājumu.

3 ml šķīdinātāja: I klases stikla flakons. Butīla aizbāznis ar purpurkrašas stiprinājumu.

Vienā kartona kārbiņā ir viens flakons ar pulveri un viens flakons ar šķīdinātāju, viena Hipodermiskā 3 ml šļirce ar pievienotu 19. izmēra 38 mm drošības adatu, viena 19. izmēra 38 mm Hipodermiskā drošības adata un divas 19. izmēra 50 mm Hipodermiskās drošības adatas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

IEVADĪŠANAI VIENĪGI DZIĻAS INTRAMUSKULĀRAS GLUTEĀLAS INJEKCIJAS VEIDĀ. NEDRĪKST IEVADĪT INTRAVENOZI VAI SUBKUTĀNI.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Šķīdināšana

1. POSMS: materiālu sagatavošana

Ieteicams lietot cimdus, jo ZYPADHERA var izraisīt ādas kairinājumu.

Izšķīdiniet ZYPADHERA pulveri ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai vienīgi ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju, ievērojot standarta aseptikas noteikumus parenterāli ievadāmu līdzekļu šķīdināšanai.

2. POSMS: šķīdinātāja tilpuma noteikšana šķīdināšanai

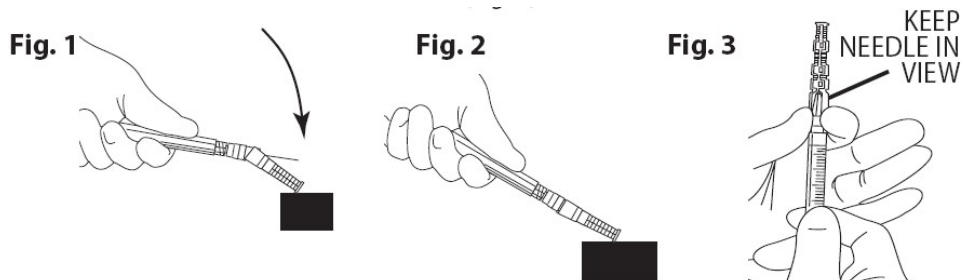
Šajā tabulā ir sniegta informācija par šķīdinātāja daudzumu, kāds nepieciešams, lai izšķīdinātu ZYPADHERA pulveri ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.

ZYPADHERA stiprums (mg)	Pievienojamā šķīdinātāja tilpums (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Svarīgi ņemt vērā, ka flakonā ir lielāks daudzums šķīdinātāja, nekā nepieciešams šķīdināšanai.

3. POSMS: ZYPADHERA šķīdināšana

1. Uzirdiniet pulveri, viegli uzsitot pa flakonu.
2. Atveriet iepakoto Hipodermisko šļirci un adatu kopā ar adatas aizsargierīci. Atplēsiet blistera maisiņu un izņemiet ierīci. Ar vieglu pagriezienu, pievienojiet šļirci (ja tā vēl nav pievienota) Luera savienotājierīcei. Uz ierīces uzmanīgi uzlieciet adatu, piespiežot un pagriežot pulksteņrādītāja kustības virzienā, un pēc tam noņemiet adatas uzgali tieši no adatas. Šo norādījumu neievērošanas rezultātā iespējama adatas dūriena radīta trauma.
3. Ievelciet šļircē iepriekš noteikto šķīdinātāja tilpumu (2. posms).
4. Injicējiet šķīdinātāju flakonā ar pulveri.
5. Atvelciet gaisu, lai izlīdzinātu spiedienu flakonā.
6. Izņemiet adatu, turot flakonu vertikāli, lai nepieļautu nekādu šķīdinātāja zudumu.
7. Uzlieciet adatai drošības ierīci Iespiediet adatu apvalkā ar vienu roku. Izmantojiet vienu roku, VIEGLI spiežot apvalku pret gludu virsmu. KAD APVALKS IR PIESPIESTS (1. attēls), ADATA STINGRI FIKSĒJAS TAJĀ (2. attēls).
8. Vizuāli pārlicinieties, ka adata pilnībā atrodas adatas aizsargapvalkā. Izņemiet ierīci ar adatu no šļirces tikai tad, kad tas nepieciešams noteiktas medicīniskas procedūras veikšanai. Noņemiet to, ar īkšķi un rādītājpirkstu satverot aiz adatas aizsargierīces Luera rumbas, turot brīvos pirkstus atstātus no ierīces, kurā atrodas adatas gals (3. attēls).



9. Stingri vairākkārt uzsīti ar flakonu pa cietu virsmu, līdz pulveris vairs nav redzams. Aizsargājiet virsmu, lai mazinātu trieciena spēku. (Sk. A attēlu.)



A attēls: stingri uzsīti, lai sajauktu šķidrumu.

10. Vizuāli pārbaudiet flakonu, vai nav redzami kunkuļi. Neizšķīdis pulveris izskatās kā dzelteni, sausi kunkuļi, kas pieķeras pie flakona. Ja kunkuļi paliek, var būt nepieciešama papildu uzsīšana. (Sk. B attēlu.)



Neizšķīdis pulveris: redzami kunkuļi Izšķīdis pulveris: kunkuļu nav

B attēls: pārbaudiet, vai nav neizšķīduša pulvera, un, ja vajadzīgs, atkārtojiet uzsīšanu.

11. Enerģiski sakratiet flakonu, līdz suspensija kļuvusi viendabīga, vienā krāsā un ar vienādu faktūru. Gatava suspensija būs dzeltena un gaismas necaurlaidīga. (Sk. C attēlu.)



C attēls: enerģiski sakratiet flakonu

Ja veidojas putas, ļaujiet flakonom pastāvēt, lai putas varētu izšķīst. Ja preparātu neizlieto nekavējoties, tas kārtīgi jāsakrata, lai no jauna izveidotu suspensiju. Izšķīdināts ZYPADHERA flakonā saglabā stabilitāti līdz 24 stundām ilgi.

Lietošana

1. POSMS: ZYPADHERA injicēšana

Šajā tabulā doti dati par ZYPADHERA suspensijas galīgo injicējamo tilpumu. Suspensijas koncentrācija ir 150 mg/ml olanzapīna.

Deva (mg)	Galīgais injicējamais tilpums (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Nosakiet, kura adata nepieciešama, lai pacientam veiktu injekciju. Lai veiktu injekciju pacientam ar lieko svaru, ieteicama 50 mm adata:
 - Ja injekcijai jāizmanto 50 mm adata, nepieciešamā suspensijas tilpuma ievilkšanai šļircei pievienojiet 38 mm drošības adatu.
 - Ja injekcijai jāizmanto 38 mm adata, nepieciešamā suspensijas tilpuma ievilkšanai šļircei pievienojiet 50 mm drošības adatu.
2. Lēni ievelciet vajadzīgo daudzumu. Flakonā var palikt nedaudz preparāta.
3. Uzlieciet adatai drošības ierīci un noņemiet adatu no šļirces.
4. Pirms injekcijas uzlieciet šļircei izvēlēto 50 mm vai 38 mm drošības adatu. Pēc suspensijas paņemšanas no flakona tā jāinjicē nekavējoties.
5. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu gluteālajā zonā. **PREPARĀTU NEDRĪKST INJICĒT INTRAVENOZI VAI SUBKUTĀNI.**
6. Pēc adatas ieduršanas vairākas sekundes aspirējiet, lai pārlicinātos, ka neparādās asinis. Ja šļircē ieplūst asinis, izmetiet šļirci un zāļu devu un sāciet šķīdināšanas un ievadīšanas procedūru no sākuma. Injekcija jāizdara, piemērojot vienmērīgu, nepārtrauktu spiedienu.
NEMASĒJIET INJEKCIJAS VIETU.
7. Uzlieciet adatai drošības ierīci (1. un 2. attēls).
8. Izmetiet flakonus, šļirci, izlietotās adatas, papildus adatu un neizlietoto šķīdinātāju saskaņā ar atbilstošajām klīniskajām procedūrām. Flakons paredzēts vienreizējai lietošanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2008. gada 19. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 26. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I Pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RVP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Veselības aprūpes speciālistiem (VAS) (ārstiem, medicīnas māsām, farmaceitiem) domātā izglītojošā programmā jāiekļauj šāda informācija:

1) Pēcinjekcijas sindroma apraksts

- Izglītojoša informācija par divām intramuskulārām olanzapīna zāļu formām, to vidū informācija par iepakojuma atšķirībām
- Šķīdināšanas un pareizas ievadīšanas metodikas apraksts
- Ieteikums veikt 3 stundas ilgu novērošanu pēc injekcijas tās veikšanas vietā
- Ieteikums tieši pirms tam, kad pacients atstāj veselības aprūpes iestādi, pārliecināties, ka viņš ir modrs, orientēts un viņam nav nekādu pārdozēšanas pazīmju un simptomu.
- Ieteikums trīs stundas ilgo novērošanas periodu pagarināt atkarībā no klīniskas nepieciešamības, ja pacientam ir kādas pazīmes vai simptomi, kas rodas pēc olanzapīna pārdozēšanas.

- Ieteikums informēt pacientus, ka atlikušajā dienas daļā pēc injekcijas viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, viņiem jāpievērš uzmanība pēcinjekcijas sindroma pazīmēm un simptomiem un jābūt iespējai nepieciešamības gadījumā saņemt palīdzību
 - Olanzapīna pārdozēšanas gadījumā visbiežāk sastopamo simptomu apraksts, kas ietver pēcinjekcijas sindroma klīniskās izpausmes
 - Ieteikums veikt atbilstošu novērošanu līdz traucējuma izzušanai, ja tāds radies
- 2) Ieteikumi uzraudzīt pacienta glikozes, lipīdu līmeni un ķermeņa masu
- Veicināt informētību par atbilstošu metabolisku uzraudzību, izplatot izmantotās publicētās antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijas

Pacienta karte jāizsniedz visiem pacientiem. Tajā jāiekļauj šāda informācija:

- Pēcinjekcijas sindroma apraksts
- Ieteikums veikt 3 stundas ilgu novērošanu pēc injekcijas tās veikšanas vietā
- Ieteikums informēt pacientus, ka atlikušajā dienas daļā pēc injekcijas viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, viņiem jāpievērš uzmanība pēcinjekcijas sindroma pazīmēm un simptomiem un jābūt iespējai nepieciešamības gadījumā saņemt palīdzību
- Olanzapīna pārdozēšanas gadījumā visbiežāk sastopamo simptomu apraksts, kas ietver pēcinjekcijas sindroma klīniskās izpausmes
- Ieteikums veikt atbilstošu novērošanu līdz traucējuma izzušanai, ja tāds radies

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kartona kārbīņa ZYPADHERA 210 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYPADHERA 210 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Olanzapīna pamoāta monohidrāts, kas atbilst 210 mg olanzapīna. Pēc atšķaidīšanas: 150 mg/ml olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātāja palīgvielas ir karmelozes nātrija sāls, mannīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām, sāļsskābe, nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Viens flakons ar pulveri ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.
Viens flakons ar 3 ml šķīdinātāja.

Viena Hipodermiskā šļirce un drošības adata.
Trīs Hipodermiskās drošības adatas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intramuskulārai lietošanai.
Nedrīkst ievadīt intravenozi vai subkutāni.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

Pēc izšķīdināšanas suspensijas stabilitāte flakonā saglabājas 24 stundas.

Pēc suspensijas pārvietošanas no flakona šļircē tā jāizlieto nekavējoties.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt un nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES
VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM,
JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/479/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles ar ierobežotām izrakstīšanas tiesībām.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

**Flakona etiķete ZYPADHERA 210 mg pulveris ilgstošās darbības injekciju suspensijas
pagatavošanai**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ZYPADHERA 210 mg pulveris ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
olanzapine
IM

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

210 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kartona kārbīņa ZYPADHERA 300 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYPADHERA 300 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Olanzapīna pamoāta monohidrāts, kas atbilst 300 mg olanzapīna. Pēc atšķaidīšanas: 150 mg/ml olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātāja palīgvielas ir karmelozes nātrija sāls, mannīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām, sāļsskābe, nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Viens flakons ar pulveri ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.
Viens flakons ar 3 ml šķīdinātāja.

Viena Hipodermiskā šļirce un drošības adata.
Trīs Hipodermiskās drošības adatas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intramuskulārai lietošanai.
Nedrīkst ievadīt intravenozi vai subkutāni.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

Pēc izšķīdināšanas suspensijas stabilitāte flakonā saglabājas 24 stundas.

Pēc suspensijas pārvietošanas no flakona šļircē tā jāizlieto nekavējoties.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt un nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES
VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM,
JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/479/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles ar ierobežotām izrakstīšanas tiesībām.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

**Flakona etiķete ZYPADHERA 300 mg pulveris ilgstošās darbības injekciju suspensijas
pagatavošanai**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ZYPADHERA 300 mg pulveris ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
olanzapine
IM

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kartona kārbīņa ZYPADHERA 405 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYPADHERA 405 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
olanzapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Olanzapīna pamoāta monohidrāts, kas atbilst 405 mg olanzapīna. Pēc atšķaidīšanas: 150 mg/ml olanzapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātāja palīgvielas ir karmelozes nātrija sāls, mannīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām, sālskābe, nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Viens flakons ar pulveri ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.
Viens flakons ar 3 ml šķīdinātāja.

Viena Hipodermiskā šļirce un drošības adata.
Trīs Hipodermiskās drošības adatas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intramuskulārai lietošanai.
Nedrīkst ievadīt intravenozi vai subkutāni.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

8. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

Pēc izšķīdināšanas suspensijas stabilitāte flakonā saglabājas 24 stundas.

Pēc suspensijas pārvietošanas no flakona šļircē tā jāizlieto nekavējoties.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt un nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/479/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles ar ierobežotām izrakstīšanas tiesībām.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

**Flakona etiķete ZYPADHERA 405 mg pulveris ilgstošās darbības injekciju suspensijas
pagatavošanai**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ZYPADHERA 405 mg pulveris ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai,
olanzapine
IM

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

405 mg

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

Flakona etiķete
ZYPADHERA šķīdinātājs

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-)

ZYPADHERA šķīdinātājs
IM

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**ZYPADHERA 210 mg pulveris un šķīdinātājs
ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai**
**ZYPADHERA 300 mg pulveris un šķīdinātājs
ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai**
**ZYPADHERA 405 mg pulveris un šķīdinātājs
ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai**

olanzapine

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medicīnas māsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir ZYPADHERA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ZYPADHERA lietošanas
3. Kā lietot ZYPADHERA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ZYPADHERA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ZYPADHERA un kādam nolūkam tās lieto

ZYPADHERA satur aktīvo vielu olanzapīnu. ZYPADHERA pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antipsihotiskiem līdzekļiem, un to lieto šizofrēnijas ārstēšanai. Šizofrēnija ir slimība, kuras simptomi ir neesošu lietu sadzirdēšana, saredzēšana vai sajušana, maldīgi uzskati, neparasts aizdomīgums un atsvešināšanās. Ar šo slimību slimojoši cilvēki var justies arī nomākti, satraukti vai saspringti.

ZYPADHERA paredzēts pieaugušiem pacientiem, kuru stāvoklis pietiekami stabilizēts, ārstējot ar iekšķīgi lietojamu olanzapīna formu.

2. Kas Jums jāzina pirms ZYPADHERA lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt ZYPADHERA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret olanzapīnu vai kādu citu (6. Sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. **Alerģiska reakcija** var izpausties kā izsitumi, nieze, sejas pietūkums, lūpu pietūkums vai elpas trūkums. Ja tā notiek ar Jums, pasakiet to ārstam;
- ja Jums agrāk diagnosticētas acu slimības, tādas kā, noteikta veida glaukoma (palielināts spiediens acī).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ZYPADHERA lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

- ***Pēc katras injekcijas ir iespējama samērā reta, bet nopietna reakcija.***
ZYPADHERA reizēm var nonākt asinīs pārāk ātri, un tādā gadījumā pēc injekcijas ir iespējami šādi simptomi, kuri atsevišķos gadījumos var izraisīt bezsamaņu:
 - pārmērīga miegainība,
 - apjukums,
 - aizkaitināmība,
 - agresija,
 - grūtības runāt,
 - grūtības staigāt,
 - konvulsijas (krampji),
 - reibonis,
 - dezorientācija,
 - nemiers,
 - paaugstināts asinsspiediens,
 - vājums,
 - muskuļu stīvums vai raustīšanās.

Šie simptomi parasti izzūd 24 – 72 stundu laikā pēc injekcijas. Pēc katras injekcijas Jūs veselības aprūpes iestādē novēros vizmaz 3 stundas, lai konstatētu, vai Jums nerodas kāds no iepriekš minētajiem simptomiem.

Lai arī maz ticams, taču minētie simptomi var parādīties vairāk nekā 3 stundas pēc injekcijas. Ja tā notiek, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai medicīnas māsu. Šī riska dēļ pēc katras injekcijas atlikušajā dienas daļā nevadiet transportlīdzekļus un nestrādājiet ar iekārtām vai mehānismiem.

- Pastāstiet ārstam vai medicīnas mācai, ja pēc injekcijas Jums ir reibonis vai ģībšanas sajūta. Iespējams, ka Jums vajadzēs atgulties, līdz pašsajūta uzlabojas. Ārsts vai medicīnas māsa var izmērīt Jūsu asinsspiedienu un saskaitīt pulsu.
- ZYPADHERA nav ieteicams lietot **gados vecākiem pacientiem ar demenci (apjukums vai atmiņas zudums)**, jo ir iespējamas nopietnas blakusparādības.
- Ļoti retos gadījumos šī tipa zāles var izraisīt neparastas kustības (galvenokārt sejas un mēles) vai kombinācijā drudzi, paātrinātu elpošanu, svīšanu, muskuļu stīvumu un reiboni vai miegainību. Ja tā notiek ar Jums pēc ZYPADHERA ievadīšanas, nekavējoties informējiet par to ārstu vai medicīnas māsu.
- Pacientiem, kuri lietojuši ZYPADHERA, ir novērots ķermeņa masas pieaugums. Jums un Jūsu ārstam ir regulāri jāpārbauda Jūsu ķermeņa masa. Ja nepieciešams ir jāparedz konsultācija pie dietologa vai jāpalīdz ar diētas plānu.
- Pacientiem, kuri lietojuši ZYPADHERA, ir novērots augsts cukura līmenis asinīs un augsts taukvielu (triglicerīdi un holesterīns) līmenis. Jūsu ārstam ir jāveic cukura un attiecīgo taukvielu līmeņa pārbaudes pirms Jūs sākat lietot ZYPADHERA un regulāri ārstēšanās laikā.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem ir bijuši asins recekļi, jo šīm zālēm līdzīgi preparāti bijuši saistīti ar asins recekļu veidošanos.

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet savam ārstam, ja uz Jums attiecas jebkas no zemāk minētā:

- insults vai „mini” insults (īslaicīgi insulta simptomi);
- Parkinsona slimība;
- priekšdziedzera (prostatas) problēmas;
- zarnu nosprostošanās (paralītisks ileuss);
- aknu vai nieru slimība;
- asinssastāva pārmaiņas;

- nesena sirdslēkme, sirds slimība, sinusa mezgla vājuma sindroms (patoloģisks sirds ritms), nestabila stenokardija vai zems asinsspiediens;
- diabēts;
- krampji;
- ja Jūs zināt, ka Jums varētu būt sāļu zudums organismā, kā ilgstošas smagas caurejas un vemšanas (slikta dūša) vai diurētiku lietošanas rezultāts.

Ja esat **vecāks (-a) par 65 gadiem**, ārsts var regulāri kontrolēt Jūsu asinsspiedienu. ZYPADHERA nav ieteicams lietot pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Bērni un pusaudži

ZYPADHERA nedrīkst lietot pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un ZYPADHERA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Noteikti pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- zāles Parkinsona slimības ārstēšanai;
- karbamazepīnu (pretepilepsijas līdzeklis un garastāvokļa stabilizators), fluvoksamīnu (antidepresants) vai ciprofloksacīnu (antibiotika) – var būt nepieciešams mainīt Jums ievadāmo ZYPADHERA devu.

Ja Jūs jau lietojat antidepresantus vai zāles, kuras lieto trauksmes mazināšanai vai lai atvieglotu iemigšanu (trankvilizatori), Jums pēc ZYPADHERA ievadīšanas ir iespējama miegainība.

ZYPADHERA kopā ar alkoholu

Pēc ZYPADHERA ievadīšanas nedrīkst dzert jebkādu alkoholiskus dzērienus, jo ZYPADHERA kopā ar alkoholu var izraisīt miegainību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu injekcijas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles nedrīkst injicēt zīdīšanas laikā, jo neliels daudzums olanzapīna var izdalīties mātes pienā.

Jaundzimušajiem bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras lietojušas ZYPADHERA pēdējā grūtniecības trimestrī (grūtniecības pēdējos trīs mēnešos), varētu būt šādi simptomi: trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, apgrūtināta elpošana, barības uzņemšanas grūtības. Ja Jūsu bērnam parādās kāds no šiem simptomiem, iespējams Jums nepieciešams sazināties ar Jūsu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc katras injekcijas atlikušajā dienas daļā nevadiet transportlīdzekļus un nestrādājiet ar iekārtām vai mehānismiem.

ZYPADHERA satur nātriju

Pēc izšķīdināšanas šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot ZYPADHERA

Ārsts izlems, cik daudz ZYPADHERA Jums nepieciešams un cik bieži tās jālieto. ZYPADHERA deva ir no 150 mg līdz 300 mg ik pēc 2 nedēļām vai no 300 mg līdz 405 mg ik pēc 4 nedēļām.

ZYPADHERA ir pulveris, no kura ārsts vai medicīnas māsa pagatavos suspensiju injicēšanai sēžas muskulī.

Ja Jums ZYPADHERA ir ievadīts vairāk nekā vajadzētu

Šīs zāles Jums tiks ievadītas medicīnas speciālista uzraudzībā, tāpēc pārāk liela daudzuma ievadīšana ir maz ticama.

Pacientiem, kuriem ievadīts vairāk ZYPADHERA nekā noteikts, ir bijuši šādi simptomi:

- ātra sirdsdarbība, uzbudinājums/agresivitāte, grūtības runāt, neparastas kustības (īpaši sejas un mēles) un pavājināta apziņa.

Citi simptomi var būt:

- akūts apjukums, krampji (epilepsija), koma, drudzis, paātrinātas elpošanas, svīšanas, muskuļu stīvuma un miegainības kombinācija, palēnināta elpošana, aspirācija, augsts vai zems asinsspiediens, patoloģisks sirds ritms.

Konstatējot jebkuru no augšminētajiem simptomiem, nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai veselības aprūpes iestādi.

Ja Jūs izlaižat ZYPADHERA injekciju

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu tikai tāpēc, ka jūtaties labāk. Ir svarīgi turpināt ievadīt ZYPADHERA tik ilgi, cik noteicis ārsts.

Ja esat izlaidis (-usi) injekciju, Jums iespējami drīz jāsazinās ar savu ārstu, lai veiktu nākamo injekciju.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai medicīnas mātai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- pārmērīga miegainība, reibonis, apjukums, orientācijas traucējumi, runas traucējumi, iešanas traucējumi, muskuļu stīvums vai raustīšanās, vājums, aizkaitināmība, agresivitāte, trauksme, paaugstināts asinsspiediens vai krampji, kas var izraisīt sāpīgu zudumu. Šīs pazīmes un simptomus dažkārt var izraisīt ZYPADHERA pārāk strauja iekļūšana asinsritē (bieža blakusparādība, kas var izpausties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem);
- neparastas kustības (bieža blakusparādība, kas var izpausties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem), kas galvenokārt ietekmē seju vai mēli;
- asins recekļi vēnās (retāka blakusparādība, kas var izpausties līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem), īpaši kāju vēnās (simptomi ir kāju tūska, sāpes un apsārtums). Šie recekļi caur asinsvadiem var pārvietoties līdz plaušām, izraisot sāpes krūšu kurvī un apgrūtinātu elpošanu. Ja pamanāt kādus no minētajiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību;

- drudzis kopā ar paātrinātu elpošanu, svīšanu, muskuļu stīvumu un miegainību (šīs blakusparādības biežumu pēc pieejamajiem datiem nav iespējams noteikt).

Citas biežas ZYPADHERA blakusparādības (var izpausties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem) ir miegainība un sāpes injekcijas vietā.

Retas blakusparādības (var izpausties līdz 1 no katriem 1000 cilvēkiem), lietojot ZYPADHERA, ir injekcijas vietas infekcija.

Zemāk uzskaitītās blakusparādības ir konstatētas, lietojot iekšķīgi lietojamo olanzapīnu, taču tās ir iespējamās arī pēc ZYPADHERA ievadīšanas.

Citas ļoti biežas blakusparādības (var izpausties vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem) ir ķermeņa masas palielināšanās un prolaktīna līmeņa paaugstināšanās asinīs. Ārstēšanas sākumā dažiem pacientiem ir iespējams reibonis vai ģībšana (ar lēnu sirdsdarbību), īpaši, piecēloties no gulus vai sēdus stāvokļa. Tas parasti pāriet pats no sevis, taču, ja tā nenotiek, pastāstiet par to ārstam.

Citas biežas blakusparādības (var izpausties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem) ir dažu cirkulējošo asins formelementu, taukvielu sastāva pārmaiņas, kā arī — ārstēšanas sākumā — pārejošs aknu enzīmu vērtību pieaugums; cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs un urīnā, urīnskābes un kreatinīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, izsalkuma pastiprināšanās, reibonis, nemiers, trīce, neparastas kustības (diskinēzijas), aizcietējums, sausuma sajūta mutē, izsitumi, spēku izsīkums, spēcīgi izteikts nogurums, šķidrums aizture, kas izraisa plaukstu, potīšu vai pēdu tūsku, drudzis, locītavu sāpes un dzimumfunkcijas traucējumi, piemēram, samazināta dzimumtieksme vīriešiem un sievietēm vai erektilā disfunkcija vīriešiem.

Citas retākas blakusparādības (var izpausties līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem) ir paaugstināta jutība (piem., pietūkums mutē un rīklē, nieze, izsitumi), diabēts vai diabēta saasināšanās, reizēm ar ketoacidozi (ketonvielas asinīs un urīnā) vai komu, krampji, kas parasti saistīti ar jau iepriekš bijušiem krampjiem (epilepsiju), muskuļu stīvums vai spazmas (ieskaitot acu kustības), nemierīgo kāju sindroms, runas problēmas, stostīšanās. lēna sirdsdarbība, jutība pret saules gaismu, asiņošana no deguna, vēdera uzpūšanās, siekalošanās, atmiņas zudums vai aizmāršība, urīna nesaturēšana, nespēja urinēt, matu izkrišana, mēnešreižu izzušana vai pavājināšanās, kā arī vīriešu un sieviešu krūšu dziedzeru pārmaiņas, piemēram, patoloģiska piena sekrēcija vai palielināšanās.

Retas blakusparādības (var izpausties līdz 1 no katriem 1000 cilvēkiem) ir normālās ķermeņa temperatūras pazemināšanās, sirds ritma traucējumi, pēkšņa neizskaidrojama nāve, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras sāpes vēderā, drudzis un slikta dūša, aknu slimība, kas izpaužas kā ādas un acu baltumu dzelte, muskuļu slimība, kas izpaužas kā neizskaidrojamas sāpes un ilgstoša un/vai sāpīga erekcija.

Pie ļoti retām blakusparādībām pieskaitāmas smagas alerģiskās reakcijas, kā eozinofīlija un sistēmiskie simptomi (DRESS- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). DRESS sākotnēji izpaužas kā gripai līdzīgi simptomi ar izsitumiem uz sejas, kuri iet plašumā, paaugstinātu temperatūru, palielinātiem limfmezgliem, paaugstinātu aknu fermentu līmeni asins analīzēs un noteikta balto asins šūnu tipa pieaugumu (eozinofīlija).

Gados vecākiem pacientiem, kam ir demence, olanzapīna lietošanas laikā var būt insults, pneimonija, urīna nesaturēšana, kritieni, ļoti izteikta noguruma sajūta, redzes halucinācijas, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās, ādas apsārtums un iešanas traucējumi. Šajā pacientu grupā ir aprakstīti vairāki nāves gadījumi.

Pacientiem ar Parkinsona slimību iekšķīgi lietots olanzapīns var pastiprināt simptomus.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ZYPADHERA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Injekciju nedrīkst veikt pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

Ir pierādīts, ka suspensija flakonos ir ķīmiski un fizikāli stabila 24 stundas, uzglabājot 20–25°C temperatūrā. No mikrobioloģijas viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja preparātu neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un nosacījumiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normālos apstākļos tiem nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 20–25°C temperatūrā. Nelietojiet zāles, ja pamanāt krāsas izmaiņas vai citas bojājuma pazīmes.

Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tās enerģiski jāsakrata, lai tās atkal izšķīst. Pēc suspensijas ievilkšanas šļircē no flakona tā ir jāievada nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ZYPADHERA satur

Aktīvā viela ir olanzapīns.

ZYPADHERA 210 mg: Katrā flakonā ir olanzapīna pamoāta monohidrāts, kas atbilst 210 mg olanzapīna.

ZYPADHERA 300 mg: Katrā flakonā ir olanzapīna pamoāta monohidrāts, kas atbilst 300 mg olanzapīna.

ZYPADHERA : Katrā flakonā ir olanzapīna pamoāta monohidrāts, kas atbilst 405 mg olanzapīna.

Pēc izšķīdināšanas: 1 ml suspensijas ir 150 mg/ml olanzapīna.

Šķīdinātāja sastāvdaļas ir karmelozes nātrijs, mannīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām, sāļsskābe un nātrija hidroksīds.

ZYPADHERA ārējais izskats un iepakojums

ZYPADHERA pulveris ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai ir dzeltens pulveris caurspīdīga stikla flakonā. Ārsts vai medicīnas māsa pagatavos suspensiju, kura tiks ievadīta injekcijas veidā, izmantojot ZYPADHERA šķīdinātāju, kas ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums caurspīdīga stikla flakonā.

ZYPADHERA ir pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai. Vienā kartona kastītē ir viens flakons ar pulveri ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai, viens flakons ar 3 ml šķīdinātāja, viena šļirce ar pievienotu 19. izmēra, 38 mm drošības adatu un trīs atsevišķas drošības adatas: viena 19. izmēra, 38 mm adata un divas 19. izmēra 50 mm adatas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo rezi pārskatīta { MM/GGGG }

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

NORĀDĪJUMI MEDICĪNAS DARBINIEKIEM

ŠĶĪDINĀŠANAS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJU APRAKSTS

ZYPADHERA olanzapīna pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

ZĀLES PAREDZĒTS IEVADĪT VIENĪGI DZIĻAS INTRAMUSKULĀRAS GLUTEĀLAS INJEKCIJAS VEIDĀ.

NEDRĪKST IEVADĪT INTRAVENOZI VAI SUBKUTĀNI.

Šķīdināšana

1. POSMS: materiālu sagatavošana

Iepakojumā ir:

- Flakons ar ZYPADHERA pulveri ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
- Flakons ar ZYPADHERA šķīdinātāju
- Viena Hipodermiskā šļirce un drošības adata (Hipodermiskā ierīce)
- Viena 19. izmēra 38 mm Hipodermiskā drošības adata
- Divas 19. izmēra 50 mm Hipodermiskās drošības adatas
- Lietošanas instrukcija pacientam
- Šķīdināšanas un lietošanas instrukcijas apraksts (šī instrukcija)
- Hipodermiskās ierīces Drošības Informācija un Lietošanas Instrukcija.



Ieteicams lietot cimdus, jo ZYPADHERA var izraisīt ādas kairinājumu.

Izšķīdiniet ZYPADHERA pulveri ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai vienīgi ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju, ievērojot standarta aseptikas noteikumus parenterāli ievadāmu līdzekļu šķīdināšanai.

2. POSMS: šķīdinātāja tilpuma noteikšana šķīdināšanai

Šajā tabulā ir sniegta informācija par šķīdinātāja daudzumu, kāds nepieciešams, lai izšķīdinātu ZYPADHERA pulveri ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.

ZYPADHERA stiprums (mg)	Pievienojamā šķīdinātāja tilpums (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Svarīgi ņemt vērā, ka flakonā ir lielāks daudzums šķīdinātāja, nekā nepieciešams šķīdināšanai.

3. POSMS: ZYPADHERA šķīdināšana

1. Uzirdiniet pulveri, viegli uzsitot pa flakonu.
2. Atveriet iepakoto Hipodermisko šļirci un adatu kopā ar adatas aizsargierīci. Atplēsiet blistera maisiņu un izņemiet ierīci. Ar vieglu pagriezienu, pievienojiet šļirci (ja tā jau nav pievienota) Luera savienotājierīcei. Uz ierīces uzmanīgi uzlieciet adatu, piespiežot un pagriežot pulksteņrādītāja kustības virzienā, un pēc tam noņemiet adatas uzgali tieši no adatas. Šo norādījumu neievērošanas rezultātā iespējama adatas dūriena radīta trauma.
3. Ievelciet šļircē iepriekš noteikto šķīdinātāja tilpumu (2. posms).
4. Injicējiet šķīdinātāju flakonā ar pulveri.
5. Atvelciet gaisu, lai izlīdzinātu spiedienu flakonā.
6. Izņemiet adatu, turot flakonu vertikāli, lai nepieļautu nekādu šķīdinātāja zudumu.
7. Uzlieciet adatai drošības ierīci. Iespiediet adatu apvalkā ar vienu roku. Izmantojiet vienu roku, VIEGLI spiežot apvalku pret gludu virsmu. KAD APVALKS IR PIESPIESTS (1. attēls), ADATA STINGRI FIKSĒJAS TAJĀ (2. attēls).
8. Vizuāli pārlicinieties, ka adata pilnībā atrodas adatas aizsargapvalkā. Izņemiet ierīci ar adatu no šļirces tikai tad, kad tas nepieciešams noteiktas medicīniskas procedūras veikšanai. Noņemiet to, ar īkšķi un rādītājpirkstu satverot aiz adatas aizsargierīces Luera rumbas, turot brīvos pirkstus atstatu no ierīces, kurā atrodas adatas gals (3. attēls).

Fig. 1

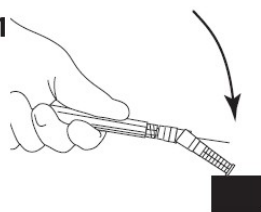


Fig. 2

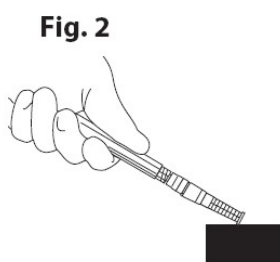
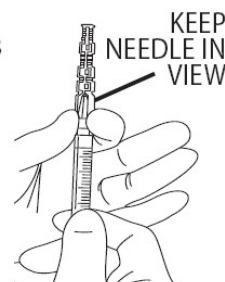


Fig. 3



9. Stingri vairākkārt uzsitiet ar flakonu pa cietu virsmu, līdz pulveris vairs nav redzams. Aizsargājiet virsmu, lai mazinātu trieciena spēku. (Sk. A attēlu.)



A attēls: stingri uzsitiet, lai sajauktu šķidrumu.

10. Vizuāli pārbaudiet flakonu, vai nav redzami kunkuļi. Neizšķīdis pulveris izskatās kā dzeltenī, sausi kunkuļi, kas pieķeras pie flakona. Ja kunkuļi paliek, var būt nepieciešama papildu uzsīšana. (Sk. B attēlu.)



Neizšķīdis pulveris: redzami kunkuļi Izšķīdis pulveris: kunkuļu nav
 B attēls: pārbaudiet, vai nav neizšķīduša pulvera, un, ja vajadzīgs, atkārtojiet uzsišanu.

11. Enerģiski sakratiet flakonu, līdz suspensija kļuvusi viendabīga, vienā krāsā un ar vienādu faktūru. Gatava suspensija būs dzeltena un gaismas necaurlaidīga. (Sk. C attēlu.)



C attēls: enerģiski sakratiet flakonu
 Ja veidojas putas, ļaujiet flakonam pastāvēt, lai putas varētu izšķīst. Ja preparātu neizlieto nekavējoties, tas kārtīgi jāsakrata, lai no jauna izveidotu suspensiju. Izšķīdināts ZYPADHERA flakonā saglabā stabilitāti līdz 24 stundām ilgi.

Lietošana

1. POSMS: ZYPADHERA injicēšana

Šajā tabulā doti dati par ZYPADHERA suspensijas galīgo injicējamo tilpumu. Suspensijas koncentrācija ir 150 mg/ml olanzapīna.

Deva (mg)	Galīgais injicējamais tilpums (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Nosakiet, kura adata nepieciešama, lai pacientam veiktu injekciju. Lai veiktu injekciju pacientam ar lieko svaru, ieteicama 50 mm adata:
 - Ja injicijai jāizmanto 50 mm adata, nepieciešamā suspensijas tilpuma ievilkšanai šļircei pievienojiet 38 mm drošības adatu.
 - Ja injicijai jāizmanto 38 mm adata, nepieciešamā suspensijas tilpuma ievilkšanai šļircei pievienojiet 50 mm drošības adatu.
- Lēni ievelciet vajadzīgo daudzumu. Flakonā var palikt nedaudz preparāta.
- Uzlieciet adatai drošības ierīci un noņemiet adatu no šļirces.
- Pirms injekcijas uzlieciet šļircei izvēlēto 50 mm vai 38 mm drošības adatu. Pēc suspensijas paņemšanas no flakona tā jāinjicē nekavējoties.
- Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu gluteālajā zonā. **PREPARĀTU NEDRĪKST INJICĒT INTRAVENOZI VAI SUBKUTĀNI.**
- Pēc adatas ieduršanas vairākas sekundes aspirējiet, lai pārlicinātos, ka neparādās asinis. Ja šļircē ieplūst asinis, izmetiet šļirci un zāļu devu un sāciet šķīdināšanas un ievadīšanas procedūru no sākuma. Injekcija jāizdara, piemērojot vienmērīgu, nepārtrauktu spiedienu. **NEMASĒJIET INJEKCIJAS VIETU.**
- Uzlieciet adatai drošības ierīci (1. un 2. attēls).

8. Izmetiet flakonus, šļirci, izlietotās adatas, papildus adatu un neizlietoto šķīdinātāju saskaņā ar atbilstošajām klīniskajām procedūrām. Flakons paredzēts vienreizējai lietošanai.