

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYPADHERA 210 mg pulber ja lahusti toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks
ZYPADHERA 300 mg pulber ja lahusti toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks
ZYPADHERA 405 mg pulber ja lahusti toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ZYPADHERA 210 mg pulber ja lahusti toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks
Üks viaal sisaldab olansapiini pamoaatmonohüdraadina, mis vastab 210 mg olansapiinile. Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter 150 mg olansapiini.

ZYPADHERA 300 mg pulber ja lahusti toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks
Üks viaal sisaldab olansapiini pamoaatmonohüdraadina, mis vastab 300 mg olansapiinile. Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter 150 mg olansapiini.

ZYPADHERA 405 mg pulber ja lahusti toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks
Üks viaal sisaldab olansapiini pamoaatmonohüdraadina, mis vastab 405 mg olansapiinile. Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter 150 mg olansapiini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

ZYPADHERA lahusti toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni valmistamiseks sisaldab 1 mg polüsorbaat 80 1 ml lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav pulber ja lahusti süstesuspensiooniks

Pulber: kollane tahke aine

Lahusti: selge, värvitu või veidi kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skisofreenia säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on suukaudse olansapiinraviga skisofreenia piisavalt stabiliseeritud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg või 405 mg pulbri ja lahusti süstesuspensiooni asemel ärge kasutage eksikombel olansapiini 10 mg pulbrit süstelahuseks.

Annustamine

Patsiente tuleb enne ZYPADHERA manustamist taluvuse ja ravivastuse kindlaks määramiseks algselt ravida suukaudse olansapiiniga.

ZYPADHERA esimese annuse kindlaks määramiseks tuleb kõigi patsientide puhul arvesse võtta tabelis 1 antud skeemi.

Tabel 1 Soovitatav annustamisskeem, mis võrdleb suukaudset olansapiini ja ZYPADHERA't

Suukaudne olansapiini sihtannus	ZYPADHERA soovituslik algannus	Säilitusannus pärast 2-kuulist ZYPADHERA-ravi
10 mg/ööpäevas	210 mg/2 nädala või 405 mg/4 nädala järel	150 mg/2 nädala või 300 mg/4 nädala järel
15 mg/ööpäevas	300 mg/2 nädala järel	210 mg/2 nädala või 405 mg/4 nädala järel
20 mg/ööpäevas	300 mg/2 nädala järel	300 mg/2 nädala järel

Annuse kohandamine

Patsiente tuleb ühe kuni kahe ravikuu jooksul tähelepanelikult retsidiivi sümptomaatika osas jälgida. Antipsühhootilise ravi ajal võib patsiendi kliinilise seisundi paranemiseni kuluda mitu päeva kuni mõni nädal. Patsiente tuleb sel perioodil tähelepanelikult jälgida. Ravi jooksul võib annust individuaalse kliinilise seisundi põhjal korrigeerida. Pärast kliinilist taashindamist võib annust kohandada piirides 150 mg kuni 300 mg iga 2 nädala järel või 300 mg kuni 405 mg iga 4 nädala järel (Tabel 1).

Lisaravi

Suukaudse olansapiini lisamine ei olnud topelt-pimedates kliinilistes uuringutes lubatud. Kui suukaudse olansapiini lisamist peetakse kliiniliselt näidustatuks, ei tohi koguannus ületada vastavat maksimaalset suukaudse olansapiini annust 20 mg/ööpäevas.

Üleviimine teistele antipsühhootikumidele

Puuduvad süstemaatiliselt kogutud andmed selle kohta, mis oleksid spetsiifiliselt suunatud patsientide üleviimisele ZYPADHERA't teistele antipsühhootikumidele. Kuna olansapiini pamoatsool lahustub aeglaselt, mis tagab olansapiini aeglase, püsiva vabanemise, mis lõpeb ligikaudu kuus kuni kaheksa kuud pärast viimast süsti, on vajalik raviarsti järelevalve, eriti esimese 2 kuu jooksul pärast ZYPADHERA ärajätmist, kui toimub üleviimine teisele antipsühhootikumile, mida peetakse kliiniliselt õigustatuks.

Patsientide erirühmad

Eakad

ZYPADHERA't ei ole süstemaatiliselt eakatel patsientidel (> 65 aasta) uuritud. ZYPADHERA't ei soovitata eakate populatsioonis raviks kasutada, välja arvatud juhul, kui suukaudse olansapiini kasutamisel on tõestatud hästi talutav ja efektiivne annustamisrežiim. Väiksem algannus (150 mg/4 nädala järel) ei ole rutiinselt näidustatud, kuid seda tuleb kaalutleda 65-aastastel ja vanematel, kui kliinilised tegurid seda õigustavad. ZYPADHERA'ga ei ole soovitatav ravi alustada üle 75-aastastel patsientidel (vt lõik 4.4).

Neeru- ja/või maksakahjustus

ZYPADHERA't ei tohi neil patsientidel kasutada, välja arvatud juhul, kui suukaudse olansapiiniga on kindlaks tehtud hästi talutav ja efektiivne annustamisrežiim. Sellistel patsientidel tuleb kaalutleda väiksema algannuse (150 mg iga 4 nädala järel) kasutamist. Mõõduka maksapuudulikkuse juhtudel (tsirroos, Child-Pugh A või B klass) peab algannus olema 150 mg iga 4 nädala järel ning seda tohib suurendada ainult ettevaatusega.

Suitsetajad

Algannust ja annuse piirmäära ei ole tavaliselt vaja mitesuitsetajatel muuta, võrreldes suitsetajatega. Olansapiini metabolism võib suitsetamisel kiirenedada. Soovitatav on kliiniline jälgimine ja vajadusel tuleb kaaluda olansapiini annuse suurendamist (vt lõik 4.5).

Kui esineb üle ühe faktori, mis võiks põhjustada aeglasemat ainevahetust (naissugu, kõrge iga, mittersuitsetamine), tuleb kaaluda annuse vähendamist. Kui on näidustatud annuse suurendamine, siis seda tuleb neil patsientidel teostada ettevaatlikult.

Lapsed

ZYPADHERA ohutust ja efektiivsust ei ole lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel tõestatud.

Praeguseks saadaolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 4.8 ja 5.1, kuid annustamissoovitusi anda ei saa.

Manustamisviis

AINULT LIHASESISESEKS KASUTAMISEKS. MITTE MANUSTADA VEENI EGA NAHA ALLA. (Vt lõik 4.4)

ZYPADHERA't tuleb manustada ainult sügava lihasesisese süstena gluteaalpiirkonda meditsiinitöötaja poolt, kellele on õpetatud asjakohast süstimistehnikat ning kohas, kus on tagatud süstimisjärgne vaatlus ja üleannustamise korral ligipääs vajalikule meditsiinilisele sekkumisele.

Pärast iga süstet tuleb patsienti jälgida meditsiiniuasutuses vastavalt kvalifitseeritud personali poolt vähemalt 3 tunni jooksul olansapiini üleannusega seotud sümptomite osas. Vahetult enne meditsiiniuasutusest lahkumist peab olema kindel, et patsient on ergas, orienteeritud ning tal puuduvad igasugused üleannustamise sümptomid. Üleannuse kahtluse korral peab tähelepanelik meditsiiniline järelevalve ja jälgimine jätkuma, kuni kontrollimine näitab, et üleannustamise sümptomid on taandunud (vt lõik 4.4). Vastavalt kliinilisele vajadusele tuleks patsientidele, kellel ilmnescid olansapiini üleannusele vastavad sümptomid, 3-tunnist jälgimise perioodi pikendada.

Kasutusjuhendit vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
Patsiendid, kel on teada kitsa nurgaga glaukoomi risk.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sobiva süstimistehnika rakendamisel peab olema eriti ettevaatlik, et vältida tahtmatut veresoonesisest või nahaalust süsti (vt lõik 6.6).

Kasutamine akuutse agitatsiooniga või raske psühhootilise seisundiga patsientidel

ZYPADHERA't ei tohiks kasutada skisofreeniat põdevatel patsientidel, kes on akuutse agitatsiooniga või raskes psühhootilises seisundis, mis vajaksid kohest sümptomite kontrolli.

Süstimisjärgne sündroom

Müügieelsete kliiniliste uuringute käigus esinesid ZYPADHERA süstimise järgselt reaktsioonid, mille sümptomid olid iseloomulikud olansapiini üleannustamisele. Need reaktsioonid esinesid vähem kui 0,1 % süstide ja ligikaudu 2 % patsientide puhul. Enamikul patsientidest tekkisid sedatsiooniga seotud sümptomid (ulatudes kergest astmest koomani) ja/või deliirium (sh segasus, desorientatsioon, ärrituvus, ärevus jt kognitiivsed kahjustused). Teisalt esinesid ekstrapüramidaalsümptomid, ebaselge kõne, kõnnaku muutus, agressioon, pearinglus, nõrkus, hüpertensioon ja krambid. Enamikul juhtudel ilmnescid selle seisundiga seotud reaktsioonid 1 tunni jooksul pärast süsti ning kõigil juhtudel teatati, et täielik paranemine saabus 24...72 tunni jooksul pärast süsti. Need reaktsioonid ilmnescid harva (vähem kui 1 süsti korral 1000-st) 1...3 tunni möödumisel ning väga harva (vähem kui 1 süsti korral 10 000-st) hiljem kui 3 tunni pärast. Patsiente tuleb teavitada sellest potentsiaalsest riskist ja vajadusest olla meditsiiniuasutuses jälgimisel 3 tunni jooksul pärast igakordset ZYPADHERA manustamist. ZYPADHERA

turuletulekujärgselt kogutud andmed süstimisjärgse sündroomi kohta on üldiselt kooskõlas kliinilistes uuringutes nähtud kogemustega.

Pärast iga süsti tuleb patsiente meditsiiniuasutuses vastavalt kvalifitseeritud meditsiinipersonali poolt vähemalt 3 tunni jooksul olansapiini üleannustamisele iseloomulike sümptomite osas jälgida.

Vahetult enne meditsiiniuasutusest lahkumist tuleb veenduda selles, et patsient on ergas, orienteeritud ja tal puuduvad igasugused üleannuse sümptomid. Üleannuse kahtlusel peab hoolikas meditsiiniline järelevalve ja jälgimine kestma seni, kuni uuringud näitavad, et sümptomid on taandunud. Vastavalt kliinilisele vajadusele tuleks patsientidele, kellel ilmnesid olansapiini üleannusele vastavad sümptomid, 3-tunnist jälgimise perioodi pikendada.

Patsientidele tuleb nõu anda, et nad oleksid süstimispäeva ülejäänud ajal valvsad süstimisjärgsete üleannuse sümptomite osas, võiksid vajadusel abi saada ning ei juhiks autot ega käsitseks masinaid (vt lõik 4.7).

Kui süstimisjärgsete kõrvaltoimete raviks on vajalikud parenteraalsed bensodiasepiinid, soovitatakse kliinilist seisundit liigse sedatsiooni ja kardiorespiratoorse depressiooni osas hoolikalt hinnata (vt lõik 4.5).

Süstekohaga seotud kõrvaltoimed

Kõige sagedamini täheldatud süstekohaga seotud kõrvaltoime oli valu. Nende kõrvaltoimete maksimaalset raskusastet registreeriti enamikul juhtudel “kerge” või “keskmisena”. Juhul kui esinevad süstekohaga seotud kõrvaltoimed, tuleb nende nähtude raviks rakendada sobivaid meetmeid (vt lõik 4.8).

Dementsusega seotud psühhoos ja/või käitumishäired

Olansapiini ei soovitata dementsusega seotud psühhoosi ja/või käitumishäiretega patsientidel kasutada raviks seoses suremuse juhtude tõusuga ja ajuveresoonkonna riski suurenemisega. Dementsusega seotud psühhoosi ja/või käitumishäiretega eakaid patsiente (keskmine vanus 78 aastat) hõlmanud platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes (kestusega 6-12 nädalat) registreeriti suukaudse olansapiiniga ravitud patsientidel kahekordset suremuse tõusu, võrreldes platseeboga (3,5 % versus 1,5 % vastavalt). Suurem suremus ei olnud seotud olansapiini annusega (keskmine ööpäevane annus 4,4 mg) ega ravi kestusega. Riskifaktorid, mis võivad soodustada selle populatsiooni suuremat suremust seoses olansapiiniraviga, on vanus > 65 aasta, düsfaagia, sedatsioon, alatoitumine ja dehüdratsioon, kopsuhaigused (nt pneumoonia kas koos aspiratsiooniga või ilma), või samaaegne bensodiasepiinravi. Siiski vaatamata riskifaktoritele oli suremus suukaudset olansapiinravi saanud patsientidel suurem kui platseebo rühmas.

Samades kliinilistes uuringutes täheldati ajuveresoonkonna kõrvaltoimeid (AVKT, nt ajuinfarkt, transitoorne ajuisheemia), sh surmajuhtumeid. Suukaudse olansapiiniga ravitud patsientidel esines kolm korda rohkem AVKT-id kui platseebo patsientidel (vastavalt 1,3 % ja 0,4 %). Kõigil suukaudse olansapiini ja platseeboga ravitud patsientidel, kel tekkis AVKT, täheldati eelnevalt riskifaktorite olemasolu. Vanust üle 75 eluaasta ja vaskulaarset/segatüüpi dementsust määratleti olansapiinravi korral AVKT riskifaktoritena. Olansapiini efektiivsus ei leidnud tõestust nendes uuringutes.

Parkinsoni tõbi

Olansapiini ei soovitata kasutada Parkinsoni tõbe põdevatel patsientidel dopamiini agonistide poolt esile kutsutud psühhooside raviks. Kliinilistes uuringutes on Parkinsoni tõve sümptomaatika ja hallutsinatsioonide süvenemist täheldatud väga sageli ja suurema esinemissagedusega kui platseebo korral (vt lõiku 4.8), kusjuures suukaudne olansapiin ei osutunud psühhootilise sümptomaatika ravimisel platseebost efektiivsemaks. Neis uuringutes hoiti patsiente esialgu stabiilselt parkinsonismivastaste ravimite (dopamiini agonistide) madalaimal toimival annusel ning jäeti terve uuringu kestel samale parkinsonismivastasele ravimile ja annusele. Suukaudse olansapiini manustamist alustati annusega 2,5 mg/ööpäevas ning seda suurendati maksimaalselt kuni 15 mg/ööpäevas, olenevalt uurija otsusest.

Maliigne neuroleptikumisündroom (MNS)

MNS on antipsühhootilise raviga kaasnev seisund, mis võib olla eluohtlik. Seoses suukaudse olansapiiniga on harva täheldatud MNS-na registreeritud juhte. MNS-i kliinilisteks ilminguteks on kõrge palavik, lihasjäikus, vaimse seisundi muutus ja autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsuse tunnused (ebaregulaarne pulss või vererõhk, tahhükardia, higistamine ja südame rütmihäired). Veel võivad esineda kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus, müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Juhul kui patsiendil tekivad MNS-le viitavad sümptomid või tal tõuseb seletamatul põhjusel kõrge palavik ilma muude MNS-i kliiniliste nähtudeta, tuleb kõik antipsühhootilised ravimid, kaasa arvatud olansapiin, ära jätta.

Hüperglükeemia ja diabeet

Aeg-ajalt on teateid hüperglükeemiast ja/või diabeedi tekkimisest või diabeedi ägenemisest, millega on vahel kaasnenum ketoatsidoos või kooma, kaasa arvatud mõned surmajuhud (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on täheldatud eelnevat kehakaalu tõusu, mis võib olla seda soodustavaks teguriks. Olemasolevate antipsühhootiliste juhendite kohaselt soovitatakse vastavat kliinilist jälgimist, nt vere suhkrusisalduse määramist enne ravi alustamist, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord aastas. Igasuguste antipsühhootiliseravimitega, sealhulgas ZYPADHERA'ga ravitavaid patsiente tuleks jälgida hüperglükeemia tunnuste ja sümptomite (nagu nt polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) tekkimise osas ning diabeetikuid ja suhkurtõve riskifaktoritega patsiente tuleks regulaarselt jälgida glükoositaseme kontrolli osas. Regulaarselt tuleks jälgida kaalu, nt enne ravi alustamist, 4, 8 ja 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel kord kvartalis.

Lipiidide muutused

Platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati olansapiiniga ravitud patsientidel soovimatuid lipiidide muutusi (vt lõik 4.8). Lipiidide muutusi tuleks käsitleda kliiniliselt asjakohastena, eriti düslipideemilistel ja lipiidide häirete riskifaktoritega patsientidel. Igasuguste antipsühhootiliste toimeainetega, sealhulgas ZYPADHERA'ga ravitavaid patsiente tuleks olemasolevate antipsühhootiliste juhendite kohaselt regulaarselt jälgida lipiidide muutuste osas, nt enne ravi alustamist, 12 nädalat pärast olansapiin-ravi alustamist ning seejärel iga 5 aasta järel.

Antikolinergiline toime

Kuigi olansapiinil ilmnes *in vitro* antikolinergiline toime, näitasid kliinilised uuringud sellega seotud juhtude madalat esinemissagedust. Siiski kuna kliiniline kogemus kaasuva patoloogiaga patsientidega on piiratud, tuleb olla ettevaatlik olansapiini väljakirjutamisel suurenenud eesnäärme, paralüütilise iileuse ja muude sellesarnaste seisunditega patsientidele.

Maksafunktsioon

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

Neutropeenia

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

Ravi katkestamine

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

QT intervall

Suukaudse olansapiiniga läbiviidud kliinilistes uuringutes kliiniliselt olulised QTc – intervallide pikenemised (Fridericia QT korrigeerimine [QTcF] ≥ 500 millisekundit [msec] igal ajal peale algväärtust, patsientidel, kel algväärtuseks oli QTcF < 500 msec) esinesid aeg-ajalt (0,1 % kuni 1 %) olansapiini saanud patsientidel, kuid olulist erinevust kaasuvate kardiaalsete nähtude esinemises, võrreldes platseeboga, ei olnud. Olansapiini süstelahuse pulbri või ZYPDHERA'ga läbiviidud kliinilistes uuringutes ei kaasnenud olansapiini manustamisega püsivaid absoluutsete QT ega QTc intervallide pikenemisi. Sellegipoolest tuleb ka olansapiini määramisel koos QTc-intervalli pikendavate ravimitega olla ettevaatlik, eriti vanurite puhul ning patsientidel, kellel esineb kaasasündinud pikenenud QT sündroom, südame paispuudulikkus, südamelihase hüpertroofia, hüpokaleemia või hüpomagneemia.

Trombemboolia

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

Üldine kesknärvisüsteemi toime

Olansapiini primaarsete kesknärvisüsteemi toimete tõttu tuleb olla eriti ettevaatlik, kui seda kasutatakse kombinatsioonis teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga. Kuna olansapiin avaldab *in vitro* dopaminoblokeerivat toimet, siis võib ta blokeerida otseste ja kaudsete dopamiini agonistide toime.

Krambid

Olansapiini tuleb kasutada erilise ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis krambid või kes on tundlikud krambiläve alandavatele faktoritele. Olansapiiniga ravitud patsientidel on aeg-ajalt esinenud krampe. Neist juhtudest enamikel on täheldatud krampe anamneesis või krambivalmidust.

Tardiivne düskineesia

Üheaastase või lühema kestusega võrdlevates uuringutes selgus, et olansapiini seostati statistiliselt tunduvalt vähem ravist tingitud düskineesia juhtude tekkega. Sellegipoolest suureneb olansapiini pikaajalisel kasutamisel tardiivse düskineesia oht ning seetõttu tuleb tardiivse düskineesia sümptomite ilmnemisel kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Need sümptomid võivad pärast ravi lõppu ajutiselt süveneda või alles tekkida.

Posturaalne hüpotensioon

Kliinilistes uuringutes täheldati vanuritel harva posturaalset hüpotensiooni. Olansapiini kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel soovitatakse perioodiliselt vererõhku mõõta.

Kardiaalne äkksurm

Olansapiini turustusjärgsetes raportides on teatatud olansapiini saanud patsientidel esinenud kardialse äkksurma juhtudest. Retrospektiivses jälgimise kohortuuringus oli olansapiiniga ravitud patsientidel eeldatav kardialse äkksurma tekkerisk ligikaudu kaks korda suurem võrreldes antipsühhootikumide mittaasaavate patsientidega. Uuringus võrreldi olansapiiniga kaasuvat riski ühendanalüüsi kaasatud atüüpiliste antipsühhootikumide riskiga.

Lapsed

Olansapiin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. 13...17 aasta vanustel patsientidel läbiviidud uuringutes täheldati mitmeid kõrvaltoimeid, sealhulgas kaalutõus, muutused metaboolsetes parameetrites ning prolaktiini tasemete tõus (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Eakad (üle 75 aasta)

Informatsioon puudub ZYPADHERA kasutamise kohta üle 75 aasta vanustel patsientidel. Biokeemilisest ja füsioloogilisest muutusest ning lihasmassi vähenemisest tulenevalt ei tohi seda koostist selle alamrühma patsientidel kasutada.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Polüsorbaat

See ravim sisaldab 1 mg polüsorbaat 80 1 ml lahuses. Pärast lahustamist, ZYPADHERA 210 mg sisaldab 1,3 mg, ZYPADHERA 300 mg sisaldab 1,8 mg ja ZYPADHERA 405 mg sisaldab 2,3 mg polüsorbaat 80. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatrium

Pärast lahustamist sisaldab see ravim vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid on läbiviidud ainult täiskasvanute seas.

Selliste patsientidega, kes kasutavad hüpotensiooni või sedatsiooni põhjustavaid ravimeid, tuleb olla eriti tähelepanelik.

Teiste ravimite potentsiaal mõjutada olansapiini toimet

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

CYP1A2 induksioon

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

CYP1A2 pärssimine

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

Fluoksetiini (CYP2D6 inhibiitori), antatsiidide (alumiiniumi, magneesiumi) ja tsimetidiini üksikannused ei mõjuta oluliselt olansapiini farmakokineetikat.

Olansapiini potentsiaal mõjutada teiste ravimite toimeid

Olansapiin võib toimida otseste ja kaudsete dopamiini agonistide antagonistina.

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

Olansapiini koosmanustamisel liitiumi või biperideeniga ei ilmnunud mingeid koostoimeid.

Valproaadi plasmataseme terapeutiline jälgimine ei näidanud, et pärast olansapiinravi alustamist samal ajal vajaks valproaadi annus korrigeerimist.

Kesknärvisüsteemi ravimid

Tähelepanelik tuleb olla patsientidega, kes manustavad alkoholi või saavad ravimeid, mis põhjustavad kesknärvisüsteemi depressiooni.

Olansapiini samaaegne manustamine parkinsonismivastaste ravimitega Parkinsoni tõbe põdevatel ja dementsusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

QTc intervall

Olansapiini kasutamisel koos ravimitega, mis põhjustavad QTc intervallide pikenemist, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatega ei ole läbi viidud adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid. Naised peaksid teavitama oma arsti, kui nad rasestuvad või kavatsevad rasestuda olansapiini kasutamise ajal. Piiratud uuringute tõttu inimestel peaks olansapiini raseduse ajal kasutama ainult juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh olansapiin) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude tekkeks, mis võivad sünnitusjärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitumise probleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ühes tervete, imetavate naistega läbiviidud uuringus tuvastati, et suukaudne olansapiin eritub rinnapiima. Keskmine aine püsikontsentratsioon imikul (mg/kg) oli 1,8 % ema olansapiini annusest (mg/kg). Patsientidel tuleb soovitada olansapiinravi ajal last mitte rinnaga toita.

Fertiilsus

Toime fertiilsusele ei ole teada (prekliinilist informatsiooni vt lõik 5.3)

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna olansapiin võib põhjustada unisust ja pearinglust, tuleb patsiente hoiatada masinate käsitlemise, kaasa arvatud autojuhtimise eest.

Patsientidel tuleb soovitada mitte autot juhtida ega masinaid käsitseda igal süstimispäeval süstile järgneva aja jooksul, kuna esineb süstimisjärgse sündroomi tekkimise võimalus, mis põhjustab olansapiini üleannustamisele iseloomulikke sümptomeid (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Olansapiinpamoaadiga täheldatud kõrvaltoimed

ZYPADHERA'ga on esinenud süstimisjärgseid reaktsioone, mis on põhjustanud olansapiini üleannustamisele iseloomulikke sümptomeid (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kliiniliste sümptomitena on täheldatud sedatsiooni (mis on ulatunud kergest sedatsioonist koomani) ja/või deliirium (sealhulgas segasus, desorientatsioon, ärrituvus, ärevus ja muud kognitiivsed kahjustused). Teisalt esinesid ekstrapüramidaalsümptomid, kõnehäired, ataksia, agressioon, peeringlus, nõrkus, kõrge vererõhk ja krampid.

ZYPADHERA'ga ravitud patsientidel täheldatud muud kõrvaltoimed on olnud samasugused nagu suukaudse olansapiini puhul. ZYPADHERA'ga läbiviidud kliinilistes uuringutes täheldatud ainsaks kõrvaltoimeks, mida registreeriti ZYPADHERA grupis statistiliselt oluliselt suuremal määral kui platseebo grupis, oli sedatsioon (8,2 % ZYPADHERA ja 2,0 % platseebo puhul). Kõigi ZYPADHERA'ga ravitud patsientide seas esines sedatsiooni 4,7 %-l patsientidest.

ZYPADHERA'ga läbiviidud kliinilistes uuringutes oli süstekohaga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus ligikaudu 8 %. Kõige sagedamini täheldatud süstekohaga seotud kõrvaltoime oli valu (5 %); mõned teised süstekohaga seotud täheldatud kõrvaltoimed (sageduse vähenemise järjekorras): noodultüüpi kõrvaltoimed, erüteemi toimed, mitte-spetsiifilised süstekoha toimed, ärrituvus, ödeemi tüüpi toimed, muljumine, veritsus ja anesteesia. Need kõrvaltoimed esinesid umbes 0,1 kuni 1,1 % patsientidest.

Kliinilistest uuringutest ja spontaansetest turuletulekujärgsetest teadetest saadud ohutusandmete ülevaates teatati harva ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) süstekoha abstsessist.

Olansapiinpamoaadiga täheldatud kõrvaltoimed

Allpool loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud pärast olansapiini manustamist.

Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (täheldatud ≥ 1 % patsientidest) registreeritud kõrvaltoimed olansapiini kasutamisel olid unisus, kehakaalu tõus, eosinofiilia, prolaktiini, kolesterooli, glükoosi ja triglütseriidide tasemete suurenemine (vt lõik 4.4), glükosuuria, söögiisu suurenemine, peeringlus, akatiisia, parkinsonism, leukopeenia, neutropeenid (vt lõik 4.4), düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, antikolinergilised toimed, maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline tõus (vt lõik 4.4), lööve, asteenia, väsimus, palavik, artralgia, alkaalse fosfataasi suurenemine, gamma glutamültransferaasi, kusiha, kreatiniin-fosfokinaasi sisalduse tõus ja tursed.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Järgnev tabel loetleb spontaansete teadete põhjal ja kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvaltoimed ja laboratoorsed leiud. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on loetletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$ ja pole teada (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Pole teada
Vere ja lümfisüsteemi häired				
	Eosinofiilia Leukopeenia ¹⁰ Neutropeenid ¹⁰		Trombotsütopeenid ¹¹	
Immuunsüsteemi häired				
		Ülitundlikkus ¹¹		

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

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Pole teada
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
	Lööve	Valgustundlikkus Alopeetsia		Ravimilööve koos eosinofiilia ja kogu orga- nismi haaravate sümptomitega (DRESS- sündroom)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				
	Artralgia ⁹		Rabdomüolüüs ¹¹	
Neeru- ja kuseteede häired				
		Kusepidamatus, Kusepeetus Uriinijoa nõrkus ¹¹		
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid				
				Ravimi äräjätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				
	Erektsioonihäired meestel Libiido langus meestel ja naistel	Amenorröa Rinnanäärmete suurenemine Galaktorröa naistel Günekomastia/ rinnanäärmete suurenemine meestel	Priapism ¹²	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
	Asteenia Väsimus Tursed Palavik ¹⁰ Valu süstekohas		Abstsess	
Uuringud				
Prolaktiini sisalduse suurenemine plasmas ⁸	Suurenenud alkaalne fosfataas ¹⁰ Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus ¹¹ Suurenenud gamma glutamüültransferaas ¹⁰ Suurenenud kusihaappe sisaldus ¹⁰	Suurenenud bilirubiini hulk		

¹ Kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu täheldati kõigis esialgse kehamassi indeksi (KMI) kategooriates. Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestvus 47 päeva), oli kehakaalu tõus $\geq 7\%$ esialgsest kehakaalust väga sage (22,2 %), $\geq 15\%$ esialgsest kaalust oli sage (4,2 %) ning $\geq 25\%$ oli aeg-ajalt (0,8 %). Väga sage (vastavalt 64,4 %, 31,7 % ja 12,3 %) oli patsientidel, kes võtsid kaalus juurde $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ ja $\geq 25\%$ oma esialgsest kehakaalust pikaajasel (vähemalt 48 nädalat) manustamisel.

² Tühja kõhu lipiidide (üldkolesterool, LDL kolesterool ja triglütseriidid) väärtuste keskmised suurenemised olid suuremad neil patsientidel, kel ei olnud enne ravi algust lipiidide regulatsiooni häiret tuvastatud.

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

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

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

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

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

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

⁹ Kõrvaltoime on identifitseeritud kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

¹⁰ Hinnatuna mõõdetud väärtusega kliinilistest uuringutest olansapiini ühendandmebaasis.

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

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

Pikaajaline manustamine (vähemalt 48 nädalat)

Patsientide proportsioon, kellel esinesid soovimatud, kliiniliselt olulised muutused kaalutõusus, glükoosi-, üld/LDL/HDL kolesterooli- või triglütseriidide tasemes, suurenes aja jooksul. Täiskasvanud patsientidel, kes said 9-12 kuud ravi, aeglustus vere keskmise glükoositaseme tõus pärast ligikaudu 6 kuud.

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakate dementsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes kaasnesid olansapiinraviga suurem suremus ja ajuveresoonkonna häirete esinemissagedus kui platseebo korral (vt ka lõik 4.4). Selles patsiendirühmas täheldati seoses olansapiiniga väga sagedaste kõrvaltoimetena ebakindlat kõnnakut ja kukkumisi. Sagedaste kõrvaltoimetena registreeriti pneumooniat, hüpertermiat, letargiat, erüteemi, nägemishallutsinatsioone ja uriinipidamatust.

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

Ühes uuringus, milles jälgiti bipolaarse maaniaga patsiente, põhjustas valproaadi ja olansapiini kombineeritud ravi neutropeeniat 4,1 %-list esinemissagedust. Seda soodustavaks faktoriks võis olla kõrge valproaadi sisaldus plasmas. Olansapiini manustamine koos liitiumi või valproaadiga põhjustas treemori, suukuivuse, söögiisu suurenemise ja kaalutõusu suuremat esinemissagedust ($\geq 10\%$). Samuti registreeriti sageli kõnehäiret. Olansapiinravi kombineerimisel liitiumi või divalproeksiga täheldati akuutse ravi ajal (kuni 6 nädalat) 17,4 %-l patsientidest vähemalt 7 %-list kaalutõusu, võrreldes ravi algusega. Seoses pikaajalise (kuni 12 kuud) profülaktilise olansapiinraviga bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel retsidiivide vältimiseks täheldati 39,9 %-l patsientidest vähemalt 7 %-list kaalutõusu, võrreldes ravi algusega.

Lapsed

Olansapiin ei ole näidustatud raviks alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Kuigi kliinilisi uuringuid, kus oleks võrreldud noorukeid täiskasvanutega, ei ole tehtud, võrreldi noorukite uuringute andmeid täiskasvanute uuringute andmetega.

Järgnevas tabelis on kokkuvõtte kõrvaltoimetest, mis esinesid suurema sagedusega noorukitel (vanuses 13...17 aastat) kui täiskasvanud patsientidel või mis täheldati lühiajalistes noorukitega läbiviidud kliinilistes uuringutes. Kliiniliselt oluline kaalutõus ($\geq 7\%$) näib esinevat sagedamini noorukite populatsioonis võrreldes täiskasvanute omaga võrreldava ekspositsiooni korral. Kaalutõusu ulatus ja noorukite proportsioon, kellel oli kliiniliselt oluline kaalutõus, oli suurem pikaajalise (vähemalt 24 nädalat) kui lühiajalise ekspositsiooni korral.

Igas sageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Allpool esitatud sagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10\%$), sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$).

Ainevahetus- ja toitumishäired <i>Väga sage:</i> kaalutõus ¹³ , kõrgeenenud triglütseriidide tasemed ¹⁴ , söögiisu suurenemine. <i>Sage:</i> kõrgeenenud kolesterooli tasemed ¹⁵
Närvisüsteemi häired <i>Väga sage:</i> sedatsioon (ka: hüpersomnia, letargia, somnolentsus).
Seedetrakti häired <i>Sage:</i> Suukuivus
Maksa- ja sapiteede häired <i>Väga sage:</i> maksa aminotransferaaside tõus (ALAT/ASAT; vt lõik 4.4).
Uuringud <i>Väga sage:</i> alanenud üldbilirubiin, kõrgeenenud GGT, kõrgeenenud plasma prolaktiini tase ¹⁶ .

¹³ Pärast lühiajalist ravi (keskmine kestus 22 päeva), oli kaalutõus $\geq 7\%$ esialgselt kehakaalust (kg) väga sage (40,6 %), $\geq 15\%$ esialgselt kehakaalust oli sage (7,1 %) ja $\geq 25\%$ oli aeg-ajalt (2,5 %). Pikaajalise ekspositsiooni korral (vähemalt 24 nädalat) võtsid 89,4 % kaalus juurde $\geq 7\%$, 55,3 % võtsid kaalus juurde $\geq 15\%$ ja 29,1 % võtsid kaalus juurde $\geq 25\%$ oma esialgselt kehakaalust.

¹⁴ Jälgiti esialgseid paastuaja normaaltasemeid ($< 1,016$ mmol/l) mis tõusid kõrgeks ($\geq 1,467$ mmol/l) ja muutusi esialgsetes paastuaja triglütseriidides esialgselt algselt ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) kuni kõrge ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Muutused kogu paastuaja kolesteroolitasemetes esialgselt normaalsest (< 4,39 mmol/l) kuni kõrgeini ($\geq 5,17$ mmol/l) esinesid sagedasti. Muutused kogu paastuaja kolesteroolitasemetes esialgselt algselt ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) kuni kõrgeini ($\geq 5,17$ mmol/l) olid väga sagedased.

¹⁶ Kõrgeenenud plasma prolaktiini tase esines 47,4 % noorukitest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Juhul kui täheldatakse üleannustamise sümptomeid, mis on iseloomulikud süstimisjärgsele sündroomile, tuleb rakendada sobivaid toetusmeetmeid (vt lõik 4.4).

Kuna üleannustamine on vähem tõenäoline parenteraalse kui suukaudse ravimi puhul, on allpool esitatud informatsioon suukaudse olansapiini üleannustamise kohta:

Sümptomid

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

Muude meditsiiniliselt oluliste tagajärgede hulka kuuluvad deliirium, krambid, kooma, võimalik maliigne neuroleptiline sündroom, respiratoorne depressioon, (võõrkehade, vedelike) aspiratsioon, vererõhu tõus või -langus, südamearütmiaid (< 2 % üleannustamise juhtudest) ja südame- ning hingamistegevuse seiskumine. Letaalset lõpet on registreeritud kõigest 450 mg-lise akuutse üleannuse korral, kuid samuti on registreeritud ellujäämist koguni pärast 2 g-list suukaudse olansapiini akuutset üleannust.

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Prekliinilistes uuringutes on olansapiinil ilmnenu hulk afiinsusi (K_i ; < 100 nM) – serotoniini 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dopamiini D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, kolinergiliste muskariini M₁-M₅, α -1 adrenergiliste ja histamiini H₁ retseptorite suhtes. Loomade käitumise uuringud olansapiiniga on näidanud 5HT, dopamiini

ja koliinergilist antagonismi kooskõlas retseptoritega seondumise profiiliga. Olansapiini korral esines suurem *in-vitro* afiinsus serotoniini 5-HT₂ kui dopamiini D₂ retseptorite suhtes ja suurem 5-HT₂- kui D₂ aktiivsus *in vivo*. Elektrofüsioloogilised uuringud näitasid, et olansapiin vähendab selektiivselt mesolimbiliste (A10) dopaminergiliste neuronite aktivatsiooni, omades samal ajal vaid ka nõrka toimet motoorse funktsiooniga seotud striaalsetele (A9) juhteteedele. Psühhoosivastast aktiivsust näitavas testis vähendas olansapiin tingitud vältimisreaktsiooni katalepsiat tekitavatest annustest väiksemates annustes, mis osutab motoorsetele kõrvaltoimetele. Erinevalt mõnest teisest antipsühhootilisest ainest tõstab olansapiin tundlikkust „anksiolüütilisele” testile.

Positronemissioontomograafia (PET) uuring ZYPADHERA’ga ravitud patsientidel (300 mg/4 nädala järel) näitas, et olansapiin hõivas 6-kuulise perioodi lõpul keskmiselt 60 % või rohkem D₂ retseptoreid, mis oli kooskõlas suukaudse olansapiinravi jooksul tuvastatud tasemega.

Kliiniline efektiivsus

ZYPADHERA efektiivsus skisofreenia ravis ja säilitusravis vastab olansapiini suukaudse koostise tõestatud efektiivsusele.

Kahesse keskse tähtsusega uuringusse kaasati kokku 1469 skisofreenia patsienti. Esimene, 8-nädalane, platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi täiskasvanud patsientidega (n=404), kel esinesid ägedad psühhootilised sümptomid. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, milles süstiti ZYPADHERA’t 405 mg 4 nädala järel, 300 mg 2 nädala järel, 210 mg 2 nädala järel või platseebot 2 nädala järel. Igasuguste suukaudsete antipsühhootikumide lisamine oli keelatud. Täielikud positiivsete ja negatiivsete sümptomite skoorid (PANSS) näitasid märkimisväärset paranemist ravi alustamisest (keskmine täielik PANSS skoor ravi alguses 101) selle lõpuni (keskmised muutused vastavalt -22,57, -26,32, -22,49) iga ZYPADHERA annusega (405 mg 4 nädala järel, 300 mg 2 nädala järel ja 210 mg 2 nädala järel), võrreldes platseeboga (keskmine muutus -8,51). Visiitide kaupa näitas PANSS täieliku skoori keskmine muutus ravi algusest lõpuni, et 3. päevaks esinesid patsientidel ravirühmadest 300 mg/2 nädala järel ja 405 mg/4 nädala järel statistiliselt oluliselt suuremad PANSS täieliku skoori vähenemised kui platseebo puhul (vastavalt -8,6, -8,2 ja -5,2). Kõigis 3 ZYPADHERA ravigrupis esines statistiliselt oluliselt suurem paranemine kui platseebo puhul alates 1. nädala lõpust. Need tulemused toetavad ZYPADHERA efektiivsust 8 ravinädala jooksul ja ravimi toimet, mida täheldati juba 1 nädal pärast ZYPADHERA-ravi algust.

Teine, pikaajaline uuring viidi läbi kliiniliselt stabiilsete patsientidega (n=1065) (keskmine täielik PANSS skoor ravi alguses 54,33 kuni 57,75), keda oli algselt ravitud suukaudse olansapiiniga 4...8 nädala jooksul ning lülitati seejärel 24 nädalaks kas jätkama suukaudset olansapiini või ZYPADHERA-ravile. Igasugune suukaudne antipsühhootikumide lisamine oli keelatud. ZYPADHERA ravigrupid 150 mg ja 300 mg iga 2 nädala jooksul (analüüsiks ühendatud annused) ja 405 mg iga 4 nädala jooksul ei olnud halvemad kui suukaudse olansapiini 10, 15 ja 20 mg kombineeritud annused (analüüsiks ühendatud annused), mõõdetuna skisofreenia sümptomite ägenemise määrade järgi (ägenemise määrad vastavalt 10 %, 10 %, 7 %). Ägenemist mõõdeti PANSS-ist tuletatud BPRS (lühike psühhiaatria-alane hindamiskaala) positiivse skaala punktide halvenemiste ja positiivsete psühhootiliste sümptomite halvenemisest tingitud hospitaliseerimiste kaudu. 24 nädalat pärast randomiseerimist ei olnud kombineeritud ravigrupp 150 mg ja 300 mg 2 nädala jooksul halvem kui ravigrupp 405 mg 4 nädala jooksul (ägenemise määrad 10 % iga grupi kohta).

Pediaatriline populatsioon

ZYPADHERA’t ei ole uuritud pediaatrilises populatsioonis. Kontrollitud efektiivsuse andmed noorukitega (13 kuni 17 aastat) on piiratud lühiajaliste suukaudse olansapiini uuringutega skisofreenia (6 nädalat) ja bipolaarse I häirega seotud maania (3 nädalat) ravis, kuhu kaasati vähem kui 200 noorukit. Suukaudset olansapiini kasutati paindliku doosina, alustades 2,5 ja minnes edasi kuni 20 mg päevas. Suukaudse olansapiini ravi ajal võtsid noorukid täiskasvanutega võrreldes kaalus tunduvalt rohkem juurde. Muutuste ulatus paastuaja üldkolesteroolis, LDL kolesteroolis, triglütseriidides ja prolaktiini

tasemetes (vt lõigud 4.4 ja 4.8) oli noorukitel suurem kui täiskasvanutel. Puuduvad kontrollitud andmed tõhususe säilitamise või pikaajalise ohutuse kohta (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Andmed pikaajalise ohutuse kohta piirduvad eeskätt avatud mittekontrollitud andmetega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Vahetult pärast ZYPADHERA ühekordset IM süsti hakkab olansapiini pamoatsool lihaskoes aeglaselt lahustuma, mis tagab olansapiini aeglase ja pideva vabanemise rohkem kui nelja nädala jooksul. Vabanemine hakkab 8...12 kuu möödudes vähenema. ZYPADHERA-ravi alustamisel ei ole vaja täiendavaid antipsühhootikume (vt lõik 4.2).

Vabanemisprofiili ja annustamisrežiimi (IM süst iga kahe või nelja nädala järel) kombinatsiooni tulemuseks on püsiv olansapiini kontsentratsioon plasmas. Pärast iga ZYPADHERA süsti jäävad kontsentratsioonid plasmas mitme kuu jooksul mõõdetavaks. Olansapiini poolväärtusaeg pärast ZYPADHERA manustamist on 30 päeva, kuid pärast suukaudset manustamist 30 tundi. Imendumine ja eliminatsioon on täielikud ligikaudu kuus kuni kaheksa kuud pärast viimast süsti.

Jaotumine

Suukaudne olansapiin jaotub kiiresti. Kontsentratsiooni ulatuses 7 kuni umbes 1 000 ng/ml on olansapiini seonduvus plasmavalkudega umbes 93 %. Plasmas seondub olansapiin albumiini ja happelise α 1-glükoproteiiniga.

Pärast ZYPADHERA 150...300 mg korduvaid IM süste iga 2 nädala järel olid olansapiini plasma tasakaalukontsentratsioonid 10-ndast kuni 90-nda protsentiilini vahemikus 4,2 ja 73,2 ng/ml. Annuste vahemikus 150 mg 4 nädala järel kuni 300 mg 2 nädala järel täheldatud olansapiini kontsentratsioonid plasmas illustreerivad süsteemselt tsirkuleeriva olansapiini hulga suurenemist vastavalt suurematele Zypadhera annustele. Patsientidel, kellele süstiti kuni 300 mg iga 2 nädala järel, esines esimese kolme ZYPADHERA-ravi kuu ajal olansapiini kumuleerumine, kuid pikaajalise ravi vältel (12 kuud) ei täheldatud edasist kumuleerumist.

Eritumine

Olansapiini plasmakliirens pärast suukaudset manustamist on naistel madalam (18,9 l/h) kui meestel (27,3 l/h) ja mittesuitsetajatel madalam (18,6 l/h) kui suitsetajatel (27,7 l/h). ZYPADHERA kliinilistes uuringutes täheldati samasuguseid farmakokineetilisi erinevusi meeste ja naiste ning suitsetajate ja mittesuitsetajate vahel. Siiski on soo või suitsetamise mõju suurusjärg olansapiini kliirensile väike, võrreldes inimestevahelise üldise erinevusega.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole ZYPADHERA'ga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Ehkki ZYPADHERA't ei soovitata raviks eakatel patsientidel, välja arvatud juhul, kui suukaudse olansapiiniga on tõestatud hästi talutav ja efektiivne annustamisrežiim, on tervetel eakatel (vähemalt 65-aastastel) nooremate patsientidega võrreldes keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (51,8 *versus* 33,8 tundi) ja kliirens vähenenud (17,5 *versus* 18,2 l/h). Eakate hulgas täheldatud farmakokineetilised erinevused on samades piirides nagu mitte-eakatel. 44-l skisofreeniat põdeval üle 65 aasta vanusel patsiendil ei kaasnud annustega 5...20 mg/ööpäevas mingit kõrvaltoimete erinevat profiili.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <10 ml/min) ei esinenud terve neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes märkimisväärselt erinevust keskmise eliminatsiooni poolväärtusaja (37,7 *versus* 32,4 tundi) ega kliirensi (21,2 *versus* 25,0 l/h) osas. Massi tasakaalu uuringust nähtus, et ligikaudu 57 % radioaktiivselt märgistatud olansapiinist esines uriinis, peamiselt metaboliitidena. Ehkki neerukahjustusega patsiente ei ole ZYPADHERA suhtes uuritud, on soovitatav, et enne ZYPADHERA-ravi alustamist oleks neil patsientidel kindlaks tehtud suukaudse olansapiini kasutamisel hästi talutav ja efektiivne annustamisrežiim (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

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

Ehkki maksakahjustusega patsiente ei ole ZYPADHERA suhtes uuritud, on soovitatav, et enne ZYPADHERA-ravi alustamist oleks neil patsientidel kindlaks tehtud suukaudse olansapiini kasutamisel hästi talutav ja efektiivne annustamisrežiim (vt lõik 4.2).

Uuringus, milles manustati suukaudset olansapiini europiidsele, jaapani ja hiina populatsioonile, ei täheldatud farmakokineetiliste parameetrite erinevust nende kolme grupi lõikes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised ohutusuuringud viidi läbi, kasutades olansapiinpamoaadi monohüdraati. Peamised leiud, mis avastati korduvannuse toksikoloogia uuringutes (rotil, koeral), 2-aastases kartsinogeensuse uuringutes rottidega ja reproduktiivse toksilisuse uuringutes (rotil, küülikul), piirdusid süste kohalike reaktsioonidega, mille kohta mittedastatava kahjuliku efekti taset (NOAEL) ei saanud kindlaks määrata. Ühtki süsteemsest olansapiini kontsentratsioonist tulenevat uut toksilist toimet ei saanud kindlaks teha. Siiski süsteemsed kontsentratsioonid olid neis uuringutes üldiselt väikesemad, kui suukaudse manustamise uuringutes toimiva annuse puhul, mistõttu alljärgnevalt on esitatud viitena informatsioon suukaudse olansapiini kohta.

Akute (üksikannuse) toksilisus

Peroraalse toksilisuse nähud närilistel olid iseloomulikud tugevatele neuroleptikumidele ja nende hulka kuulusid hüpoaktiivsus, kooma, treemor, kloonilised krampid, süljevoolus ja pärsitud kaalutõus. Keskmise surmav annus oli ligikaudu 210 mg/kg (hiirtel) ja 175 mg/kg (rottidel). Koerad talusid ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 100 mg/kehakaalu kg, ilma et oleks esinenud surmajuhtumeid. Kliinilisteks nähtudeks olid sedatsioon, ataksia, treemor, südame löögisageduse tõus, raskenenud hingamine, pupillide kitsenemine ja isutus. Ahvidel kutsusid ühekordsed suukaudsed annused kuni 100 mg/kehakaalu kg esile üleväsimust ning suuremad annused – teadvuse häireid.

Korduvannuse toksilisus

Uuringutes, mis kestsid kuni 3 kuud hiirtel ja kuni 1 aasta rottidel ja koertel, ilmnasid valdavate nähtudena KNS pärssimine, antikolinergilised toimed ja perifeersed hematoloogilised toimed. KNS pärssimisele arenes välja tolerantsus. Suurtes annustes vähenesid kasvu parameetrid. Kõrgenenud prolaktiini sisaldusega seotud mõõduvateks nähtudeks rottidel olid munasarjade ja emaka massi vähenemine ning vaginaalepiteeli ja piimanäärmete morfoloogilised muutused.

Hematoloogiline toksilisus: Toimeid hematoloogilistele parameetritele avastati kõigil liikidel, ja nende hulka kuulusid annusest sõltuv tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine hiirtel ja mittespetsiifiline

tsirkuleerivate leukotsüütide arvu vähenemine rottidel, kuid mingeid tõendeid luuüdi tsütotoksilisuse kohta ei avastatud. Vähestel koertel, keda raviti annustega 8 või 10 mg/kehakaalu kg/ööpäevas (tsirkuleeriva olansapiini koguhulk [AUC] on 12 kuni 15 korda suurem kui inimesel, kes on saanud 12 mg annuse), arenesid neutropeenia, trombotsütopeenia või aneemia, mis olid mööduvad. Tsütopeenilistel koertel ei avastatud kõrvaltoimeid luuüdi eel- ega proliferatsioonirakkudele.

Reproduktsioonitoksilisus

Olansapiin ei ole avaldanud teratogeenset toimet. Sedatsioon pärssis isaste rottide paaritumisaktiivsust. Indlustsüklitele mõjusid annused 1,1 mg/kehakaalu kg (3-kordne inimese maksimaalne annus) ning reproduktsiooni parameetreid mõjustasid rottidel annused 3 mg/kehakaalu kg (9-kordne inimese maksimaalne annus). Olansapiini saanud rottide järglaskonnas on täheldatud loote arengu peetust ning järglaste aktiivsusetaseme ajutist langust.

Mutageensus

Olansapiin ei avaldanud mutageenset ega klastogeenset toimet terves reas standardsetes testides, mille hulka kuulusid bakteriaalsed mutatsioonitestid ning *in vitro* ja *in vivo* imetajate testid.

Kantserogeensus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Puuduvad

Lahusti

Naatriumkarmelloos

Mannitool

Polüsorbaat 80

Süstevesi

Vesinikkloriidhape (pH regulaator)

Naatriumhüdroksiid (pH regulaator)

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast süstelahuse valmistamist viaalis: 24 tundi. Kui preparaati ei kasutata kohe, tuleb seda uueks suspendeerimiseks tugevalt raputada. Kui suspensioon on viaalist süstlasse tõmmatud, tuleb seda kohe kasutada.

On tõestatud valmislahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus 24 tunni jooksul temperatuuril 20 °C ...25 °C. Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb preparaat kohe kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, jäävad säilitusaeg ja –tingimused kuni kasutamiseni kasutaja vastutusele ning ei tohiks tavaliselt olla kauem kui 24 tundi temperatuuril 20 °C ...25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis ega sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

ZYPADHERA 210 mg pulber: 1. tüüpi klaasist viaal. Bromobutüülkork rooste värvi isoleerkihiga.

ZYPADHERA 300 mg pulber: 1. tüüpi klaasist viaal. Bromobutüülkork oliivirohelise isoleerkihiga.

ZYPADHERA 405 mg pulber: 1. tüüpi klaasist viaal. Bromobutüülkork terassinise isoleerkihiga.

3 ml lahustit: 1. tüüpi klaasist viaal. Butüülkork isoleerkihiga.

Ühes karbis paikneb üks viaal pulbriga ja üks viaal lahustiga, üks 3 ml süstal eelnevalt kinnitatud 19-kaliibrilise 38 mm Hypodermic turvanõelaga, üks 19-kaliibriline 38 mm Hypodermic turvanõel ja kaks 19-kaliibrilist 50 mm Hypodermic turvanõela.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

AINULT SÜGAVAKS LIHASESISESEKS GLUTEAALPIIRKONNA SÜSTIKS. MITTE MANUSTADA VEENI EGA NAHA ALLA.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Lahustamine

1. SAMM: Materjalide ettevalmistamine

Soovitatakse kasutada kindaid, kuna ZYPADHERA võib ärritada nahka.

Lahustage ZYPADHERA pulber toimeainet prolungeeritult vastavaks süstesuspensiooniks ainult pakendis leiduva lahustiga, kasutades standardseid parenteraalsete preparaatide lahustamise aseptika võtteid.

2. SAMM: Lahustamiseks vajaliku lahusti koguse kindlaks määramine

Selles tabelis on esitatud lahusti kogus, mis on vajalik ZYPADHERA pulbri lahustamiseks toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks.

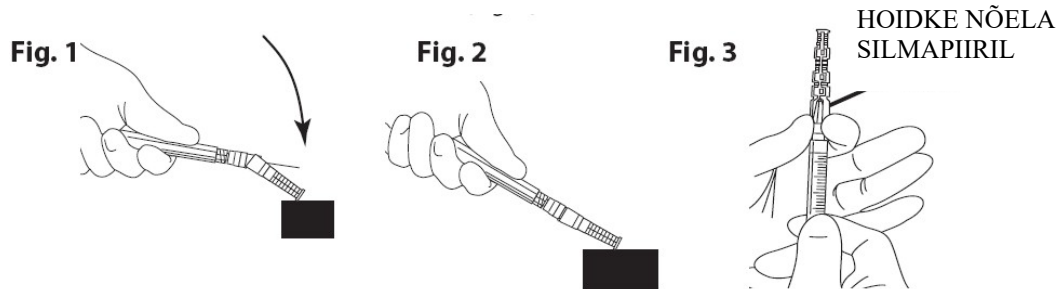
ZYPADHERA viaali tugevus (mg)	Lisatava lahusti kogus (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Oluline on märkida, et viaalis leidub rohkem lahustit kui lahustamiseks vajalik.

3. SAMM: ZYPADHERA lahustamine

1. Vabastage pulber, viaali kergelt koputades.
2. Avage eelnevalt pakendatud Hypodermic süstal ja nõel koos nõela turvaseadmega. Koorige lahti blistertasku ning eemaldage seade. Ühendage süstal (kui see pole juba ühendatud) Lueri ühendusega seadme külge kerge pöörava liigutusega. Asetage nõel vajutuse ja päripäeva keeramisega kindlalt seadmele ning seejärel tõmmake nõela kate nõelalt ära. Juhiste eiramine võib lõppeda nõelatorke vigastusega.
3. Tõmmake süstlasse eelnevalt kindlaks määratud lahusti kogus (2. samm).
4. Süstige lahusti kogus pulbri viaali.

5. Tõmmake välja õhk, et rõhk viaalis oleks samasugune nagu väljas.
6. Eemaldage nõel, hoides viaali püsti, vältimaks lahusti kadu.
7. Kasutage nõela turvaseadet. Suruge nõel kattesse, kasutades seejuures ühe käe tehnikat. Kasutage ühe käe tehnikat, kui surute katet ÕRNALT vastu lamedat pinda. KUI KATE ON PEALE SURUTUD (Joonis 1), ON NÕEL KINDLALT KATTESSE HAMBUNUD (Joonis 2)
8. Kontrollige visuaalselt, et nõel on täielikult hambunud nõela kaitsekattesse. Kui see on vajalik mõneks spetsiifiliseks meditsiiniliseks protseduuriks, siis eemaldage seade süstlalt ainult koos sellesse haardunud nõelaga. Haarates pöidla ja nimetissõrmega Lueri nõela kaitseadme südamikust ning hoides vabad sõrmed eemal nõela teravikku sisaldavast seadmest, eemaldage kaitseseade (Joonis 3).



9. Koputage viaali kindlalt ja korduvalt vastu kõva pinda, kuni pulbrit ei ole enam näha. Kaitske pinda polstriga koputuse mõju eest. (Vt Joonis A).



Joonis A: Segunemiseks koputage kindalt

10. Kontrollige viaali visuaalselt tükikeste olemasolu suhtes. Suspendeerumata pulber näeb välja viaalile kinnitunud kuivade kollaste kämpudena. Kämpude alles jäämisel võib vajalikuks osutuda täiendav koputamine. (Vt Joonis B)



Suspendeerumata: nähtavad tükikesed



Suspendeerunud: tükikesi ei ole

Joonis B: Kontrollige suspendeerumata pulbri osas ning vajadusel korrake koputamist.

11. Raputage viaali jõuliselt, kuni suspensioon tundub ühtlane ning värvilt ja koostiselt homogeenne. Suspendeerunud preparaat näib kollane ja tuhm. (Vt Joonis C)



Joonis C: Raputage viaali jõuliselt

Vahu moodustumisel jätke viaal seisma kuni vahu hajumiseni. Kui preparaati ei kasutata kohe, tuleb seda uueks suspendeerimiseks jõuliselt raputada. Lahustatud ZYPADHERA püsib viaalis stabiilsena kuni 24 tundi.

Manustamine

1. SAMM: ZYPADHERA süstimine

See tabel kinnitab süstimisele kuuluvat lõplikku ZYPADHERA suspensiooni kogust. Suspensiooni kontsentratsioon on 150 mg olansapiini ühes milliliitris.

Annus (mg)	Lõplik kogus süstimiseks (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Tehke kindlaks, millist nõela tuleb ravimi patsiendile manustamiseks kasutada. Rasvunud patsiendil on süsteks soovitatav kasutada 50 mm nõela:
 - Kui süstimiseks kasutatakse 50 mm nõela, kinnitage vajaliku suspensioonikoguse eemaldamiseks süstlale 38 mm turvanõel.
 - Kui süstimiseks kasutatakse 38 mm nõela, kinnitage vajaliku suspensioonikoguse eemaldamiseks süstlale 50 mm turvanõel.
2. Tõmmake süstlasse aeglaselt soovitud kogus. Viaali jääb kuigipalju üleliigset toodet.
3. Kasutades nõela turvaseadet, eemaldage nõel süstlalt.
4. Enne süstimist kinnitage süstlale kas 50 mm või 38 mm turvanõel. Kui suspensioon on viaalist välja tõmmatud, tuleb see kohe süstida.
5. Valige välja ja valmistage ette süstekoht tuharapiirkonnas. MITTE SÜSTIDA VEENI EGA NAHA ALLA.
6. Pärast nõela sisseviimist aspireerige süstla kolviga mõned sekundid, veendumaks, et verd süstlasse ei ilmu. Juhul kui süstlasse tõmmatakse verd, siis hävitage see süstal koos annusega ning alustage lahustamis- ja manustamisprotseduuri uuesti. Süst tuleb sooritada ühtlase, püsiva survega. ÄRGE SÜSTEKOHTA MASSEERIGE.
7. Kasutage nõela turvaseadet. (Joonis 1 ja 2)
8. Hävitage viaalid, süstal, kasutatud nõelad, lisanõel ja kasutamata lahusti vastavalt kehtivatele kliinilistele protseduuridele. Viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/479/001
EU/1/08/479/002
EU/1/08/479/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19/11/2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26/08/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

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

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

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V., Neptunus 12, 8448 CN Heerenveen, Holland

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim (Vt Lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloale moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• Riski minimeerimise lisameetmed

Tervishoiutöötajatele (arstid-õed-apteekrid) suunatud õppeprogramm käsitleb:

1) Süstimisjärgse sündroomi kirjeldus

- Õpetus olansapiini 2 intramuskulaarsest formulatsioonist, sealhulgas erinevused pakendites.
- Lahustamise kirjeldus ning õige manustamistehnika

- Soovitus 3-tunniseks süstimisjärgseks jälgimiseks kohapeal.
- Soovitus, et enne patsiendi meditsiinasutusest lahkumist veendutaks selles, et patsient on ergas, orienteeritud ja tal puuduvad igasugused üleannuse sümptomid.
- Soovitus, et vastavalt kliinilisele vajadusele tuleks patsientidele, kellel tekkisid sümptomid, mis olid iseloomulikud olansapiini üleannustamisele, 3-tunnist jälgimise perioodi pikendada.
- Soovitus, et patsiente tuleks teavitada, et nad ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda igal süstimispäeval süstile järgneva aja jooksul, ning et nad peaksid olema tähelepanelikud süstimisjärgse sündroomi kõrvaltoimete tekkimise suhtes ja vajadusel peaksid olema võimelised saama abi.
- Olansapiini üledoosiga seoses täheldatud kõige sagedamini esinevate kõrvaltoimete kirjeldus, mis avalduvad kliinilise ilminguna süstimisjärgse sündroomi juhtude puhul.
- Soovitus vastavaks järelvalveks kuni kõrvaltoime möödumiseni, juhul, kui kõrvaltoime peaks avalduma.

2) Soovitus patsientide jälgimiseks glükoosi-ja lipiidide tasemete ja kaalu suhtes.

- Vastava metaboolilise järelvalve teadlikkuse edendamine kasutusesolevate avaldatud antipsühhootiliste juhendite jagamise teel.

Kõigile patsientidele jagatakse patsiendi kaart, mis sisaldab järgmist infot:

- Süstimisjärgse sündroomi kirjeldus
- Soovitus 3-tunniseks süstimisjärgseks jälgimiseks kohapeal.
- Soovitus, et patsiente tuleks teavitada, et nad ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda igal süstimispäeval süstile järgneva aja jooksul, ning et nad peaksid olema tähelepanelikud süstimisjärgse sündroomi kõrvaltoimete tekkimise suhtes ja vajadusel peaksid olema võimelised saama abi.
- Olansapiini üledoosiga seoses täheldatud kõige sagedamini esinevate kõrvaltoimete kirjeldus, mis avalduvad kliinilise ilminguna süstimisjärgse sündroomi juhtude puhul.
- Soovitus vastavaks järelvalveks kuni kõrvaltoime möödumiseni, juhul, kui kõrvaltoime peaks avalduma.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend ZYPADHERA 210 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber ja lahusti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYPADHERA 210 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber ja lahusti olansapiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Olansapiini pamoaatmonohüdraat, mis vastab 210 mg olansapiinile. Pärast lahustamist: 150 mg/ml olansapiini.

3. ABIAINED

Lahusti abiained on naatriumkarmelloos, mannitool, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks viaal toimeainet prolongeeritult vabastavat süstesuspensiooni pulbrit.

Üks viaal 3 ml lahustit.

Üks Hypodermic süstal ja turvanõel.

Kolm Hypodermic turvanõela.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lihasesiseseks kasutamiseks.

Mitte manustada veeniseseselt või nahaalusi.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Suspensiooni viaali kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 24 tundi.
Viaalist juba süstlasse tõmmatud suspensioon kasutada kohe.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis ega mitte lasta külmuda.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/479/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali tekst: ZYPADHERA 210 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ZYPADHERA 210 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber
olansapiin
IM kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

210 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend ZYPADHERA 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber ja lahusti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYPADHERA 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber ja lahusti olansapiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Olansapiini pamoaatmonohüdraat, mis vastab 300 mg olansapiinile. Pärast lahustamist: 150 mg/ml olansapiini.

3. ABIAINED

Lahusti abiained on naatriumkarmelloos, mannitool, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks viaal toimeainet prolongeeritult vabastavat süstesuspensiooni pulbrit.

Üks viaal 3 ml lahustit.

Üks Hypodermic süstal ja turvanõel.

Kolm Hypodermic turvanõela.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lihasesiseseks kasutamiseks.

Mitte manustada veeniseseselt või nahaalusi.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Suspensiooni viaali kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 24 tundi.
Viaalist juba süstlasse tõmmatud suspensioon kasutada kohe.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis ega mitte lasta külmuda.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/479/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali tekst: ZYPADHERA 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ZYPADHERA 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber
olansapiin
IM kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend ZYPADHERA 405 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber ja lahusti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYPADHERA 405 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber ja lahusti olansapiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Olansapiini pamoaatmonohüdraat, mis vastab 405 mg olansapiinile. Pärast lahustamist: 150 mg/ml olansapiini.

3. ABIAINED

Lahusti abiained on naatriumkarmelloos, mannitool, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdrokksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks viaal toimeainet prolongeeritult vabastavat süstesuspensiooni pulbrit.

Üks viaal 3 ml lahustit.

Üks Hypodermic süstal ja turvanõel.

Kolm Hypodermic turvanõela.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lihasesiseseks kasutamiseks.

Mitte manustada veeniseseselt või nahaalusi.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Suspensiooni viaali kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 24 tundi.
Viaalist juba süstlasse tõmmatud suspensioon kasutada kohe.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis ega mitte lasta külmuda.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/479/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali tekst: ZYPADHERA 405 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ZYPADHERA 405 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber
olansapiin
IM kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

405 mg

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
Viaali tekst
ZYPADHERA lahusti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ZYPADHERA lahusti
IM kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ZYPADHERA 210 mg pulber ja lahusti toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni valmistamiseks

ZYPADHERA 300 mg pulber ja lahusti toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni valmistamiseks

ZYPADHERA 405 mg pulber ja lahusti toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni valmistamiseks
olansapiin

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ZYPADHERA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse ZYPADHERA't
3. Kuidas ZYPADHERA't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ZYPADHERA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ZYPADHERA ja milleks seda kasutatakse

ZYPADHERA sisaldab toimeainena olansapiini. ZYPADHERA kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse antipsühhootikumideks ja seda kasutatakse skisofreenia raviks. Skisofreenia on haigus, mille sümptomiteks on tegelikkuses mitteeksisteerivate asjade kuulmine, nägemine või tunnetamine, väärarusaamad, ebatavaline kahtlustamine ja enesesetõmbumine. Seda haigust põdevad inimesed võivad tunda ka masendust, ärevust või pinget.

ZYPADHERA on mõeldud täiskasvanud patsientidele, kes on suukaudse olansapiin-ravi ajal piisavalt stabiliseerunud.

2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse ZYPADHERA't

Teile ei tohi ZYPADHERA't manustada:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile tehakse ZYPADHERA süst, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

- **Pärast iga süsti võite täheldada aeg-ajalt esinevat kuid tõsist kõrvaltoimet.** ZYPADHERA võib mõnikord vereringesse sattuda liiga kiiresti. Kui see peaks juhtuma, võib teil pärast süsti esineda allpool välja toodud kõrvaltoimeid. Mõningatel juhtudel võivad need toimed viia teadvuse kaotuseni.

- | | |
|---------------------|---------------------------------|
| • ülemäärane unisus | • pearinglus |
| • segaduses olek | • orienteerumishäire |
| • ärrituvus | • ärevus |
| • viha | • vererõhu tõus |
| • kõnehäired | • nõrkus |
| • kõnnaku häired | • lihaste jäikus või värisemine |
| • krambid | |

Need sümptomid kaovad tavaliselt 24 kuni 72 tunni jooksul pärast süsti. Pärast iga süsti jälgib arst või meditsiiniõde teid ülal nimetatud sümptomite osas vähemalt 3 tunni jooksul.

Ehkki see on vähetõenäoline, võivad need sümptomid teil tekkida hiljem kui 3 tundi pärast süsti. Kui see peaks juhtuma, siis pöörduge koheselt oma arsti või meditsiiniõe poole. Selle ohu tõttu ärge süstimispäeval kogu süstile järgneva aja jooksul juhtige autot ega käsitsege masinaid.

- Kui tunnete pärast süsti peapööritust või nõrkust, rääkige sellest arstile või meditsiiniõele. Arvatavasti peate te lamama, kuni teil parem hakkab. Arst või meditsiiniõde võib teil ka vererõhku ja pulssi mõõta.
- ZYPADHERA kasutamine **eakatel dementsusega patsientidel** (segasus ja mälukaotus) ei ole soovitatav, kuna võivad kaasuda tõsised kõrvalnähud.
- Väga harva võivad seda tüüpi ravimid põhjustada peamiselt näo või keele ebaharilikke liigutusi või selliste sümptomite kombinatsiooni nagu palavik, kiirenenud hingamine, higistamine, lihasjäikus, uimasus või unisus. Kui teil seesugused nähud pärast ZYPADHERA manustamist esinevad, rääkige sellest koheselt raviarstile või meditsiiniõele.
- ZYPADHERA't kasutavatel patsientidel on täheldatud kaalutõusu. Te peaksite koos arstiga regulaarselt oma kaalu jälgima. Vajadusel kaaluda dietoloogi konsultatsiooni või toitumiskava koostamist.
- ZYPADHERA't kasutavatel patsientidel on täheldatud kõrge veresuhkru ja kõrge rasva tasemeid (triglütseriidid ja kolesterool). Regulaarselt ravi ajal ning enne ZYPADHERA võtmise alustamist peaks arst peaks teie veresuhkru ja teatud rasvade tasemeid vereanalüüside teel kontrollima.
- Rääkige oma arstile, kui teil või kellelgi teie perekonnast on esinenud verehüübeid, kuna selliseid ravimeid seostatakse verehüüvete tekkimisega.

Rääkige raviarstile võimalikult kiiresti, kui põete mõnda järgmistest haigustest:

- Ajuinsult või "mini" ajuinsult (ajutised insuldi sümptomid)
- Parkinsoni tõbi
- Eesnäärme probleemid
- Soolesulgus (paralüütiline iileus)
- Maksa- või neeruhaigus
- Verehaigused
- Kui teil on hiljuti esinenud südameatakk või kui põete mõnda südamehaigust, kui teil on siinussõlme nõrkuse sündroom (ebanormaalne südamerütm), ebastabiilne stenokardia või madal vererõhk.
- Sühkurtõbi
- Krambid
- Kui te olete teadlik, et teil võib olla organismis soolakadu pikaajase raske kõhulahtisuse ja oksendamise tagajärjel või diureetikumide kasutamise tõttu.

Tavapärast ettevaatust silmas pidades võib arst teil vererõhku kontrollida, kui olete vanem kui **65** aastat.

ZYPADHERA-ravi ei ole soovitatav alustada, kui te olete vanem kui **75** aastat.

Lapsed ja noorukid

ZYPADHERA ei ole mõeldud alla 18-aastastele patsientidele.

Muud ravimid ja ZYPADHERA

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

Eriti tähtis on rääkida arstile sellest, kui kasutate:

- Parkinsoni tõve vastaseid ravimeid.
- karbamasepiini (epilepsiavastane ja meeleolu stabiliseeriv ravim), fluvoksamiini (antidepressant) või tsiprofloksatsiini (antibiootikum) – vajalikuks võib osutuda teie ZYPADHERA annuse muutmine.

Kui te juba kasutate antidepressante, ärevusevastaseid või uinutava toimega ravimeid (trankvillisaatoreid), võite tunda end pärast ZYPADHERA manustamist unisena.

ZYPADHERA koos alkoholiga

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

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi teile süstimist nõu oma arstiga.

Teile ei tohi imetamise perioodil seda ravimit manustada, sest väike kogus olansapiini võib erituda rinnapiima.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid süstimispäeval süstile järgneva ülejäänud aja jooksul.

ZYPADHERA sisaldab polüsorbaat 80

See ravim sisaldab 1 mg polüsorbaat 80 1 ml lahuses. Pärast lahustamist, ZYPADHERA 210 mg sisaldab 1,3 mg, ZYPADHERA 300 mg sisaldab 1,8 mg ja ZYPADHERA 405 mg sisaldab 2,3 mg polüsorbaat 80. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

ZYPADHERA sisaldab naatriumi

Pärast lahustamist sisaldab see ravim vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas ZYPADHERA't manustatakse

Raviarst otsustab, kui palju te ZYPADHERA't vajate ja kui sageli teid tuleb süstida. ZYPADHERA't manustatakse annustes 150 mg kuni 300 mg iga 2 nädala järel või 300 mg kuni 405 mg iga 4 nädala järel.

ZYPADHERA't väljastatakse pulbrina, millest teie raviarst või meditsiinõde valmistab suspensiooni, mis seejärel süstitakse teie tuharalihasesse.

Kui teile on manustatud ZYPADHERA't rohkem kui vajalik

Seda ravimit manustatakse teile meditsiinilise järelevalve tingimustes, mistõttu ei ole tõenäoline, et seda manustatakse liiga palju.

Patsientidel, kellele on manustatud olansapiini rohkem kui ette nähtud, on esinenud järgmisi sümptomeid:

- kiired südamelöögid, ärevus/agressiivsus, kõnehäired, ebaharilikud liigutused (eriti näo või keele) ja vähenenud teadvuse tase.

Teised sümptomid võivad olla:

- tugev segaduses olek, krampid (epilepsia), kooma, palaviku, kiirema hingamise, higistamise, lihasjäikuse, uimasuse ja unisuse kombinatsioon, hingamise sageduse aeglustumine, aspiratsioon, kõrge või madal vererõhk, südamerütmihäired.

Kui teil esineb mõni ülal nimetatud sümptomitest, siis rääkige sellest otsekohe arstile või pöörduge haiglasse.

Kui te jätate ZYPADHERA süsti vahele

Ärge lõpetage oma ravi kohe, kui tunnete ennast paremini. Oluline on, et te jätkaksite ZYPADHERA süstide saamist, niikaua kuni arst on teil käskinud.

Kui te olete süsti vahele jätnud, peate ühendust võtma oma raviarstiga, kes määrab teile järgmise süsti, niipea kui teile sobib.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Öelge koheselt oma arstile, kui teil tekivad:

- ülemäärane unisus, pearinglus, segasus, desorienteeritus, kõnelemisraskused, kõndimisraskused, lihasjäikus või värisemine, nõrkus, ärrituvus, agressiivsus, ärevus, vererõhu tõus, või krampid, mis võivad lõppeda teadvusetuse tekkega. Need nähud ja sümptomid võivad tekkida siis, kui ZYPADHERA satub mõnikord liiga kiiresti vereringesse (sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 10-st);
- ebatavalised liigutused (sageli esinev kõrvaltoime, mis võib mõjutada kuni 1 kasutajat 10-st), peamiselt näo ja keele liigutused;
- verehüübed veenides (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st) eriti jalaveenides (selle sümptomid on jala turse, valu ja punetus), need hüübed võivad liikuda veresooni mööda kopsudesse, põhjustades valu rindkeres ja hingamisraskusi. Kui te täheldate selliseid sümptome, kutsuge kohe esmaabi.
- sümptomite kombinatsioon, kuhu kuuluvad palavik, hingeldamine, higistamine, lihasjäikus ja uimasus või unisus (selle kõrvaltoime esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata).

Teised sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 10-st) on unisus ja valu süstekohas.

Harva esinev kõrvaltoime (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 1000-st) ZYPADHERA kasutamisel on süstekoha infektsioon.

Allpool loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud pärast suukaudse olansapiini võtmist, kuid need võivad esineda ka pärast ZYPADHERA manustamist.

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

Teised sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 10-st) on muutused mõnede vererakkude ja veres ringlevate rasvade hulgas, ravi varajases staadiumis maksaensüümide aktiivsuse ajutine tõus, suhkru taseme tõus veres ja uriinis; kusi- ja kreatiinfosfokinaasitaseme tõus veres; tugevam näljatunne, peapööritus, rahutus, värisemine; ebatavalised liigutused (düskeesia); kõhukinnisus, suukuivus, nahalööve, jõuetus, ülemäärane väsimus, vedelikupeetus, mis põhjustab käte, pahklude või labajalgade turset, palavik ja liigesevalu, seksuaalsuse häired, nt libiido langus meestel ja naistel või erektsioonihäired meestel.

Teised aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 100-st) on ülitundlikkus (nt suu- ja kõriturse, sügelus, lööve); suhkurtõbi või suhkurtõve halvenemine, millega kaasneb vahel ketoatsidoos (ketoained veres ja uriinis) või kooma; krambid, tavaliselt sellisel juhul, kui need on varem esinenud (langetõbi); lihaskrampid või –krambid (sh silma liigutused); rahutute jalgade sündroom, kõneprobleemid; kogelemine; aeglane südame löögisagedus, tundlikkus päikesekiirgusele, ninaverejooks; kõhuseina pingsus; suurenenud süljeeritus; mälukaotus või unustamine; kusepidamatus, kusepeetus, juuste väljalangus, menstruatsioonide puudumine või vähenemine ja muutused rinnanäärmetes nii meestel kui naistel, nt ebatavaline piimanõristus rindadest või rinnanäärmete suurenemine.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 kasutajat 1000-st) on kehatemperatuuri langus normaalsest madalamale, südame rütmihäired, seletamatu äkksurm, kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat kõhuvalu, palavikku ja iiveldust, maksahaigus, mis avaldub naha ja silmavalgete kollasusena, lihahaigus, mis avaldub seletamatute valudena, pikenenud ja/või valulik erektsioon.

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

Eakatel dementsusega patsientidel võivad olansapiini kasutamisel esineda ajuinsult, kopsupõletik, uriinipidamatus, kukkumine, äärmine väsimus, nägemismeelepetted, palavik, naha punetus ja kõndimisraskused. Selles patsiendigrupis on esinenud mõnesid surmajuhtumeid.

Parkinsoni tõbe põdevatel patsientidel võib suukaudne olansapiin halvendada haigusnähtumeid.

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas ZYPADHERA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte süstida seda ravimit pärast pakendil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

Mitte hoida külmkapis ega sügavkülmas.

Suspensiooni keemiline ja füüsikaline stabiilsus viaalides on tõestatud 24 tunni vältel temperatuuril 20 °C...25 °C. Mikrobioloogilisest seisukohast tuleks ravim ära kasutada kohehelt. Kui ravimit ei kasutata kohehelt, vastutab kasutaja kasutamiseelse säilitusaja ja –tingimuste eest, mis ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 20 °C...25 °C. Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate värvuse muutust või teisi silmaga nähtavaid muutusi.

Kui ravimit kohehelt ei kasutata, tuleb seda uueks suspendeerimiseks tugevalt raputada. Kui suspensioon on viaalist süstlasse tõmmatud, tuleb suspensioon kohehelt ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ZYPADHERA sisaldab

Toimeaine on olansapiin.

ZYPADHERA 210°mg: Iga viaal sisaldab olansapiinpamoaatmonohüdraati, mis vastab 210 mg olansapiinile.

ZYPADHERA 300°mg: Iga viaal sisaldab olansapiinpamoaatmonohüdraati, mis vastab 300 mg olansapiinile.

ZYPADHERA 405°mg: Iga viaal sisaldab olansapiinpamoaatmonohüdraati, mis vastab 405 mg olansapiinile.

Pärast lahustamist: 1 ml suspensiooni sisaldab 150 mg/ml olansapiini.

Lahusti abiained on naatriumkarmelloos, mannitool, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

Kuidas ZYPADHERA välja näeb ja pakendi sisu

ZYPADHERA pulber toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks on kollane pulber läbipaistvast klaasist viaalis. Teie raviarst või meditsiiniõde valmistab sellest suspensiooni, mida manustatakse süstena, kasutades viaali, milles on ZYPADHERA lahusti, mis on selge, värvitu kuni õrnkollane lahus läbipaistvast klaasist viaalis.

ZYPADHERA on toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber ja lahusti. Üks karp sisaldab üht viaali toimeainet prolungeeritult vabastava pulbriga, üht viaali 3 ml lahustiga, üht süstalt eelnevalt kinnitatud 19 suuruses 38 mm turvanõelaga ning kolme eraldi turvanõela suuruses 19 - üks 38°mm ja kaks 50°mm.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V., Neptunus 12, 8448 CN Heerenveen, Holland

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud {kk/AAAA}

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

KASUTUSJUHEND TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

LAHUSTAMISE JA MANUSTAMISE JUHEND

ZYPADHERA olansapiini pulber ja lahusti toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks.

**AINULT SÜGAVAKS LIHASESISESEKS GLUTEAALPIIRKONNA SÜSTIKS.
MITTE SÜSTIDA VEENI EGA NAHA ALLA.**

Lahustamine

1. SAMM: Materjalide ettevalmistamine

Pakendis sisaldub:

- Viaal ZYPADHERA pulbriga toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks.
- Viaal ZYPADHERA lahustiga.
- Üks Hypodermic süstal ja turvanõel (Hypodermic seade)
- Üks 19-kaliibriline 38 mm Hypodermic turvanõel
- Kaks 19-kaliibrilist, 50 mm Hypodermic turvanõela
- Pakendi infoleht
- Lahustamise ja manustamise juhend (see infoleht)
- Hypodermic seadme ohutusinformatsioon ja kasutusjuhend



Soovitatakse kasutada kindaid, kuna ZYPADHERA võib ärritada nahka.

Lahustage ZYPADHERA pulber toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks ainult pakendis leiduva lahustiga, kasutades standardseid parenteraalsete preparaatide lahustamise aseptika võtteid.

2. SAMM: Lahustamiseks vajaliku lahusti koguse kindlaks määramine

Selles tabelis on näidatud lahusti kogus, mis on vajalik ZYPADHERA pulbri lahustamiseks toimeainet prolungeeritult vabastavaks süstesuspensiooniks.

ZYPADHERA viaali tugevus (mg)	Lisatava lahusti kogus (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Oluline on märkida, et viaalis leidub rohkem lahustit kui lahustamiseks vajalik.

3. SAMM: ZYPADHERA lahustamine

1. Vabastage pulber, viaali kergelt koputades.
2. Avage eelnevalt pakendatud Hypodermic süstal ja nõel koos nõela turvaseadmega. Koorige lahti blistertasku ning eemaldage seade. Ühendage süstal (kui see pole juba ühendatud) Lueri ühendusega seadme külge kerge pöörava liigutusega. Paigutage nõel vajutuse ja päripäeva keeramisega kindlalt seadmele ning seejärel tõmmake nõela kate nõelalt ära. Juhiste eiramine võib lõppeda nõelatorke vigastusega.
3. Tõmmake süstlasse eelnevalt kindlaks määratud lahusti kogus (2. samm).
4. Süstige lahusti kogus pulbri viaali.
5. Tõmmake välja õhk, et rõhk viaalis oleks samasugune nagu väljas.
6. Eemaldage nõel, hoides viaali püsti, vältimaks lahusti kadu.
7. Kasutage nõela turvaseadet. Suruge nõel kattesesse, kasutades seejuures ühe käe tehnikat. Kasutage ühe käe tehnikat, kui surute katet ÕRNALT vastu lamedat pinda. KUI KATE ON PEALE SURUTUD (Joonis 1), ON NÕEL KINDLALT KATTESSE HAMBUNUD (Joonis 2).
8. Kontrollige visuaalselt, et nõel on täielikult hambunud nõela kaitsekattesesse. Kui see on vajalik mõneks spetsiifiliseks meditsiiniliseks protseduuriks, siis eemaldage seade süstlalt ainult koos sellesse haardunud nõelaga. Haarates pöidla ja nimetissõrmega Lueri nõela kaitseseadme südamikust ning hoides vabad sõrmed eemal nõela teravikku sisaldavast seadmest, eemaldage kaitseseade (Joonis 3).

Fig. 1

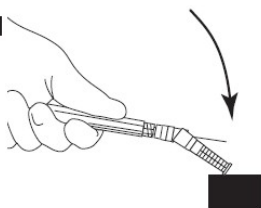


Fig. 2

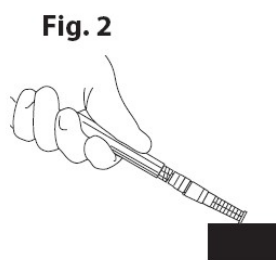


Fig. 3



9. Koputage viaali kindlalt ja korduvalt vastu kõva pinda, kuni pulbrit ei ole enam näha. Kaitske pinda polstriga koputuse mõju eest. (Vt Joonis A).



Joonis A: Segunemiseks koputage kindlalt.

10. Kontrollige viaali visuaalselt tükikeste olemasolu suhtes. Suspendeerumata pulber näeb välja viaalile kinnitunud kuivade kollaste kämpudena. Kämpude alles jäämisel võib vajalikuks osutuda täiendav koputamine. (Vt Joonis B)



Suspendeerumata: nähtavad tükikesed Suspendeerunud: tükikesi ei ole
Joonis B: Kontrollige suspendeerumata pulbri osas ning vajadusel korrake koputamist.

11. Raputage viaali jõuliselt, kuni suspensioon tundub ühtlane ning värvilt ja koostiselt homogeenne. Suspendeerunud preparaat näib kollane ja tuhm. (Vt Joonis C)



Joonis C: Raputage viaali jõuliselt

Vahu moodustumisel jätke viaal seisma kuni vahu hajumiseni. Kui preparaati ei kasutata kohe, tuleb seda uueks suspendeerimiseks jõuliselt raputada. Lahustatud ZYPADHERA püsib viaalis stabiilsena kuni 24 tundi.

Manustamine

1. SAMM: ZYPADHERA süstimine

See tabel kinnitab süstimisele kuuluvat lõplikku ZYPADHERA suspensiooni kogust. Suspensiooni kontsentratsioon on 150 mg olansapiini ühes milliliitris.

Annus (mg)	Lõplik kogus süstimiseks (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Tehke kindlaks, millist nõela tuleb ravimi patsiendile manustamiseks kasutada. Rasvunud patsiendil on süsteks soovitatav kasutada 50 mm nõela.
 - Kui süstimiseks kasutatakse 50 mm nõela, kinnitage vajaliku suspensioonikoguse eemaldamiseks süstlale 38 mm turvanõel.
 - Kui süstimiseks kasutatakse 38 mm nõela, kinnitage vajaliku suspensioonikoguse eemaldamiseks süstlale 50 mm turvanõel.
- Tõmmake süstlasse aeglaselt soovitud kogus. Viaali jääb kuigipalju üleliigset toodet.
- Kasutades nõela turvaseadet, eemaldage nõel süstlalt.
- Enne süstimist kinnitage süstlale kas 50 mm või 38 mm järele jäänud turvanõel. Kui suspensioon on viaalist välja tõmmatud, tuleb see kohe süstida.
- Valige välja ja valmistage ette süste koht tuharapiirkonnas. MITTE SÜSTIDA VEENI EGA NAHA ALLA.
- Pärast nõela sisseviimist aspireerige süstla kolviga mõned sekundid, veendumaks, et verd süstlasse ei ilmu. Juhul kui süstlasse tõmmatakse verd, siis hävitage see süstal koos annusega ning alustage lahustamis- ja manustamisprotseduuri uuesti. Süst tuleb sooritada ühtlase, püsiva survega. ÄRGE SÜSTEKOHTA MASSEERIGE.

7. Kasutage nõela turvaseadet.(Joonis 1 ja 2)

Hävitage viaalid, süstal, kasutatud nõelad, lisanõel ja kasutamata lahusti vastavalt kehtivatele kliinilistele protseduuridele. Viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.