

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ZYPADHERA 210 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
ZYPADHERA 300 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
ZYPADHERA 405 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ZYPADHERA 210 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
Jedna bočica sadrži olanzapin pamoat hidrat, što odgovara 210 mg olanzapina. Nakon rekonstitucije jedan ml suspenzije sadrži 150 mg olanzapina.

ZYPADHERA 300 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
Jedna bočica sadrži olanzapin pamoat hidrat, što odgovara 300 mg olanzapina. Nakon rekonstitucije jedan ml suspenzije sadrži 150 mg olanzapina.

ZYPADHERA 405 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
Jedna bočica sadrži olanzapin pamoat hidrat, što odgovara 405 mg olanzapina. Nakon rekonstitucije jedan ml suspenzije sadrži 150 mg olanzapina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

Prašak: žuta krutina

Otapalo: bistra, bezbojna do svijetložuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Terapija održavanja u odraslih bolesnika sa shizofrenijom koji su odgovarajuće stabilizirani oralnim oblikom olanzapina tijekom liječenja akutne faze.

4.2 Doziranje i način primjene

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg ili 405 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem ne smije se zamijeniti s olanzapin 10 mg praškom za otopinu za injekciju.

Doziranje

U početnoj fazi prije primjene lijeka ZYPADHERA bolesnike se mora liječiti oralnim olanzapinom kako bi se utvrdila podnošljivost i postojanje odgovora na liječenje.

Za sve se bolesnike prilikom određivanja prve doze lijeka ZYPADHERA mora razmotriti shema u Tablici 1.

Tablica 1 Shema preporučenog doziranja oralnog oblika olanzapina i lijeka ZYPADHERA

Ciljna doza oralnog olanzapina	Preporučena početna doza lijeka ZYPADHERA	Doza održavanja nakon 2 mjeseca liječenja lijekom ZYPADHERA
10 mg/dan	210 mg/2 tjedna ili 405 mg/4 tjedna	150 mg/2 tjedna ili 300 mg/4 tjedna
15 mg/dan	300 mg/2 tjedna	210 mg/2 tjedna ili 405 mg/4 tjedna
20 mg/dan	300 mg/2 tjedna	300 mg/2 tjedna

Prilagođavanje doze

Bolesnike se mora pažljivo pratiti tijekom prvih jedan do dva mjeseca liječenja kako bi se uočili eventualni znakovi relapsa bolesti. Tijekom liječenja psihoze potrebno je pričekati nekoliko dana do nekoliko tjedana od početka liječenja da bi došlo do poboljšanja kliničkog stanja bolesnika. Bolesnike se mora pomno pratiti tijekom ovog razdoblja. Tijekom liječenja dozu se zatim može prilagođavati na temelju kliničkog stanja pojedinog bolesnika. Nakon ponovne kliničke procjene dozu se može prilagođavati unutar raspona od 150 mg do 300 mg svaka dva tjedna ili od 300 do 405 mg svaka četiri tjedna (Tablica 1).

Dodavanje

Dodavanje oralnog olanzapina nije bilo dopušteno tijekom dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja. Ako je dodavanje oralnog olanzapina klinički indicirano, ukupna doza oba oblika olanzapina ne smije prelaziti odgovarajuću najveću dopuštenu dozu oralnog olanzapina od 20 mg/dan.

Prelazak na druge antipsihotike

Nema sustavno prikupljenih podataka koji bi posebno opisivali način prijelaza bolesnika s lijeka ZYPADHERA na druge lijekove iz skupine antipsihotika. Zbog sporijeg otapanja soli olanzapin pamoata, koje osigurava polagano kontinuirano oslobađanje olanzapina tijekom približno šest do osam mjeseci nakon posljednje injekcije, potreban je nadzor kliničara pri prelasku na drugi antipsihotik i smatra se medicinski prikladnim, posebice tijekom prva 2 mjeseca nakon prekida primjene lijeka ZYPADHERA.

Posebne populacije

Starije osobe

ZYPADHERA nije sustavno ispitivana u starijih bolesnika (starijih od 65 godina). ZYPADHERA se ne preporučuje u liječenju starije populacije, osim u slučajevima kada je primjenom oralnog oblika olanzapina postignut dobro podnošljiv i učinkovit režim doziranja. Iako niža početna doza (150 mg/4 tjedna) nije rutinski indicirana, treba je uzeti u obzir u bolesnika u dobi od 65 i više godina ako to zahtijevaju klinički čimbenici. Ne preporučuje se započinjati liječenje lijekom ZYPADHERA u bolesnika starijih od 75 godina (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

ZYPADHERA se ne smije primjenjivati u ovih bolesnika, osim u slučajevima kada je primjenom oralnog oblika olanzapina postignut dobro podnošljiv i djelotvoran režim doziranja. U tih se bolesnika u obzir mora uzeti niža početna doza (150 mg svaka 4 tjedna). U slučajevima umjerene jetrene insuficijencije (ciroza, Child-Pugh stupanj A ili B) početna doza mora biti 150 mg svaka 4 tjedna, a povisiti se smije samo uz oprez.

Pušači

Početnu dozu i raspon doziranja nije potrebno rutinski mijenjati kod nepušača u odnosu na pušače. Pušenje može inducirati metabolizam olanzapina. Preporučuje se klinički nadzor, a po potrebi se može razmotriti i povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.5).

Kada je prisutan više nego jedan čimbenik koji može djelovati na usporavanje metabolizma (ženski spol, starija dob, nepušenje), mora se razmotriti snižavanje doze. U slučaju indiciranosti, u ovih bolesnika mora se s oprezom povisivati dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ZYPADHERA u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali nije moguće dati preporuke o doziranju.

Način primjene

ISKLJUČIVO ZA INTRAMUSKULARNU PRIMJENU. NE PRIMJENJIVATI INTRAVENSKI NITI SUPKUTANO (Vidjeti dio 4.4).

ZYPADHERA se smije davati samo u obliku duboke glutealne intramuskularne injekcije i to od strane zdravstvenoga radnika obučenoga u korištenju odgovarajućih tehnika davanja injekcija i na mjestima gdje postoji mogućnost promatranja bolesnika nakon injekcije i gdje je moguće osigurati primjerenu medicinsku skrb u slučaju predoziranja.

Nakon svake injekcije odgovarajuće osposobljeno osoblje mora u zdravstvenoj ustanovi motriti bolesnika kroz najmanje 3 sata kako bi se uočila eventualna pojava znakova i simptoma koji se javljaju kod predoziranja olanzapinom. Neposredno prije otpusta iz zdravstvene ustanove mora se potvrditi da je bolesnik priseban, orijentiran i da nema znakova ni simptoma predoziranja. Ako se posumnja na predoziranje, mora se nastaviti pojačan medicinski nadzor i praćenje takvih bolesnika sve dok se pregledom ne ustanovi da su se znakovi i simptomi povukli (vidjeti dio 4.4). Trosatno razdoblje promatranja treba produljiti prema kliničkoj potrebi u onih bolesnika koji pokazuju bilo kakve znakove ili simptome koji odgovaraju predoziranju olanzapinom.

Za upute o primjeni vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Bolesnici s poznatim rizikom od glaukoma uskog kuta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mora se obratiti posebna pozornost da se prilikom primjene koristi odgovarajuća tehnika davanja injekcija kako bi se izbjeglo slučajno intravaskularno ili supkutano injiciranje (vidjeti dio 6.6).

Primjena u bolesnika u stanju akutne agitiranosti ili teške psihoze

ZYPADHERA se ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika sa shizofrenijom koji su u stanju akutne agitiranosti ili teške psihoze i kod kojih je potrebna trenutna kontrola simptoma.

Postinjekcijski sindrom

Tijekom kliničkih ispitivanja prije puštanja lijeka u promet nakon injekcije lijeka ZYPADHERA u bolesnika su prijavljene nuspojave karakterizirane znakovima i simptomima koji odgovaraju onima koji se javljaju kod predoziranja olanzapinom. Te su nuspojave zabilježene u < 0,1% injekcija i približno 2% bolesnika. Većina tih bolesnika razvila je simptome sedacije (različitih stupnjeva težine, od blage do teške sedacije, tj. kome) i/ili delirija (uključujući konfuziju, dezorijentaciju, agitaciju, anksioznost i druga oštećenja kognitivnih funkcija). Od ostalih uočenih simptoma navode se ekstrapiramidni simptomi, dizaritrija, ataksija, agresija, omaglica, slabost, hipertenzija i konvulzije. U većini slučajeva početni znakovi i simptomi vezani uz ove reakcije pojavljivali su se unutar sat vremena od injekcije i u svim slučajevima je došlo do potpunog oporavka unutar 24-72 sata od injekcije. Nuspojave su se javljale rijetko (< 1 na 1000 injekcija) unutar 1-3 sata, a vrlo rijetko (< 1 na 10 000 injekcija) nakon 3 sata. Bolesnike se mora upozoriti o tom mogućem riziku i potrebi da budu promatrani u zdravstvenoj ustanovi tijekom 3 sata svaki put nakon primjene lijeka ZYPADHERA. Prijave postinjekcijskog sindroma nakon dobivanja odobrenja i stavljanja u promet lijeka ZYPADHERA u načelu odgovaraju iskustvu opaženom u kliničkim ispitivanjima.

Nakon svake injekcije bolesnika mora promatrati odgovarajuće osposobljeno osoblje u zdravstvenoj ustanovi tijekom najmanje 3 sata kako bi se uočila eventualna pojava znakova i simptoma koji odgovaraju predoziranju olanzapinom.

Neposredno prije otpusta iz zdravstvene ustanove mora se potvrditi da je bolesnik priseban i orijentiran te da nema znakova i simptoma predoziranja. Ako se posumnja na predoziranje, mora se nastaviti pažljiv medicinski nadzor i praćenje dok se pregledom ne ustanovi da su se znakovi i simptomi povukli. Trosatno razdoblje promatranja treba produljiti prema kliničkoj potrebi u onih bolesnika koji pokazuju bilo kakve znakove ili simptome koji odgovaraju predoziranju olanzapinom.

Bolesnika se mora savjetovati da ostatak dana nakon injekcije pripazi na eventualnu pojavu znakova i simptoma predoziranja kao mogućih nuspojava davanja injekcije kako bi bio u mogućnosti na vrijeme osigurati pomoć u slučaju potrebe te da ne smije upravljati vozilom niti raditi sa strojevima (vidjeti dio 4.7).

Ako je u liječenju postinjekcijskih nuspojava nužna primjena parenteralnih pripravaka benzodiazepina, važno je pažljivo procijeniti klinički status bolesnika kako ne bi došlo do pretjerane sedacije i kardiorespiratorne depresije (vidjeti dio 4.5).

Nuspojave na mjestu primjene

Najčešće prijavljivana nuspojava na mjestu primjene injekcije bila je bol. Većina tih nuspojava prijavljene su kao “blage” do “umjerene” prema svojoj težini. U slučaju nastanka nuspojave na mjestu primjene injekcije moraju se poduzeti odgovarajuće mjere za njezino zbrinjavanje (vidjeti dio 4.8).

Psihoza povezana s demencijom i/ili poremećaji ponašanja

Primjena olanzapina ne preporučuje se u bolesnika s psihozom povezanom s demencijom i/ili poremećajima ponašanja zbog povećane smrtnosti i rizika od cerebrovaskularnog incidenta. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja 6-12 tjedana) sa starijim bolesnicima (prosječna dob 78 godina) s psihozom povezanom s demencijom i/ili poremećajima ponašanja, incidencija smrtnih ishoda u bolesnika liječenih oralnim oblikom olanzapina bila je dvostruko veća u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5% naspram 1,5%). Viša incidencija smrti nije bila povezana s dozom olanzapina (prosječna dnevna doza 4,4 mg) niti trajanjem liječenja. Čimbenici rizika za povećanu smrtnost u ovih bolesnika su dob > 65 godina, disfagija, sedacija, malnutricija i dehidracija, plućne bolesti (npr. pneumonija s aspiracijom ili bez nje) ili istodobna primjena benzodiazepina. Usprkos tome, incidencija smrtnih ishoda bila je viša u bolesnika liječenih oralnim olanzapinom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima prijavljene su cerebrovaskularne nuspojave (cerebrovaskularni događaji, npr. moždani udar, prolazni ishemijski napadaji), od kojih su neke imale smrtni ishod. Uočeno je trostruko povećanje cerebrovaskularnih događaja u bolesnika liječenih oralnim oblikom olanzapina u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,3% naspram 0,4%). Svi bolesnici liječeni oralnim oblikom olanzapina i oni koji su primali placebo, a koji su razvili cerebrovaskularne događaje, imali su od ranije prisutne čimbenike rizika. Dob > 75 godina i vaskularna demencija/miješani tip demencije identificirani su kao čimbenici rizika za cerebrovaskularne događaje povezane s primjenom olanzapina. Djelotvornost olanzapina u ovim ispitivanjima nije ustanovljena.

Parkinsonova bolest

Ne preporučuje se primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s agonistima dopamina u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. U kliničkim ispitivanjima su pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti i halucinacije prijavljivane kao vrlo česte i zabilježene su puno češće nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). S druge strane, oralni oblik olanzapina nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičnih simptoma. U navedenim ispitivanjima se zahtijevalo da bolesnici na početku budu stabilni na najnižim učinkovitim dozama lijekova za Parkinsonovu bolest (dopaminski agonisti) te da ostanu na istim antiparkinsonicima i dozama tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Liječenje oralnim olanzapinom započeto je dozom od 2,5 mg/dan i postupno je povećavano do najviše 15 mg/dan u skladu s procjenom ispitivača.

Maligni neuroleptički sindrom (MNS)

MNS je po život opasno stanje povezano s primjenom antipsihotika. Navode se i rijetke prijave MNS-a povezanog s uzimanjem oralnog oblika olanzapina. Kliničke manifestacije MNS-a su hiperpireksija, rigidni mišići, promjene mentalnog statusa i znakovi nestabilnosti autonomnog živčanog sustava (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, diaforeza i srčana aritmija). Od dodatnih znakova mogu se javiti povišena vrijednost kreatin fosfokinaze, mioglobinurija (rabdomioliza) i akutno zatajenje bubrega. Ako bolesnik razvije znakove i simptome koji upućuju na MNS ili dobije visoku vrućicu nejasnog uzroka bez dodatnih kliničkih manifestacija MNS-a, mora se odmah prekinuti primjena svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes

Hiperglikemija i/ili pojava odnosno egzacerbacija dijabetesa, ponekad povezanog s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke smrtne slučajeve, manje je često prijavljivana nuspojava (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima prethodno je bio prijavljen porast tjelesne težine, koji bi mogao biti predisponirajući čimbenik. Preporučuje se prikladan klinički nadzor u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika, npr. mjerenje glukoze u krvi na početku, 12 tjedana nakon početka terapije olanzapinom i nakon toga jednom godišnje. U bolesnika koji se liječe antipsihoticima, uključujući lijek ZYPADHERA, mora se obratiti pozornost na znakove i simptome hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom mellitusom ili bolesnike s čimbenicima rizika za nastanak dijabetesa mellitusa mora se redovito kontrolirati zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Također se mora redovito kontrolirati tjelesnu težinu, npr. na početku, 4, 8 i 12 tjedana nakon početka terapije olanzapinom, a nakon toga tromjesečno.

Promjene vrijednosti lipida

Neželjene promjene vrijednosti lipida primijećene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene vrijednosti lipida moraju se odgovarajuće klinički zbrinjavati, pogotovo u dislipidemičnih bolesnika i bolesnika s čimbenicima rizika za nastanak poremećaja lipida. U bolesnika koji se liječe antipsihoticima, uključujući lijek ZYPADHERA, moraju se redovito pratiti vrijednosti lipida u skladu s postojećim smjernicama za primjenu antipsihotika, npr. na početku, 12 tjedana nakon početka terapije olanzapinom i nakon toga svakih 5 godina.

Antikolinergička aktivnost

Iako je olanzapin iskazao antikolinergičku aktivnost *in vitro*, iskustvo tijekom kliničkih ispitivanja pokazalo je nisku incidenciju takvih događaja. Ipak, zbog ograničenog kliničkog iskustva s olanzapinom u bolesnika s različitim istodobno prisutnim bolestima, savjetuje se oprez kod njegova propisivanja bolesnicima s hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i povezanim stanjima.

Funkcija jetre

Prolazna, asimptomatska povišenja jetrenih aminotransferaza, ALT-a, AST-a često su bila uočena, pogotovo na početku liječenja. Mora se s oprezom postupati i organizirati praćenje bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja funkcije jetre, bolesnika s od ranije postojećim stanjima povezanim s ograničenom rezervom jetrene funkcije i bolesnika liječenih potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. U slučajevima dijagnostičiranog hepatitisa (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre) mora se prekinuti liječenje olanzapinom.

Neutropenija

Mora se s oprezom postupati u bolesnika koji iz bilo kojeg razloga imaju snižene vrijednosti leukocita i/ili neutrofila, zatim u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da mogu prouzročiti neutropeniju, u bolesnika s anamnezom depresije/toksičnosti koštane srži uzrokovane lijekovima te u onih u kojih je do depresije koštane srži došlo uslijed istodobno prisutne bolesti, terapije zračenjem ili kemoterapije, kao i u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili s mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je bila često prijavljivana kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

Prestanak liječenja

Kod naglog prestanka peroralne primjene olanzapina rijetko su prijavljeni ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) akutni simptomi poput znojenja, nesanice, tremora, anksioznosti, mučnine ili povraćanja.

QT interval

U kliničkim ispitivanjima s oralnim olanzapinom klinički značajna produljenja QTc-interval (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [ms] u bilo kojem trenutku nakon početka liječenja u bolesnika koji su na početku liječenja olanzapinom imali vrijednost QTcF < 500 ms) bila su manje česta (0,1% do 1%) i bez značajnih razlika u povezanim srčanim događajima u usporedbi s placebo. U kliničkim ispitivanjima s olanzapin praškom za otopinu za injekciju, odnosno lijekom ZYPADHERA, nije uočena povezanost olanzapina s perzistentnim povećanjem apsolutnog QT ili QTc-interval. Unatoč tome, mora se s oprezom istodobno propisivati olanzapin s lijekovima koji produljuju QTc-interval, posebice u starijih bolesnika, u bolesnika s prirođenim sindromom produljenog QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, srčanom hipertrofijom, hipokalemijom ili hipomagnezijom.

Tromboembolija

Manje često ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) prijavljena je vremenska povezanost liječenja olanzapinom i venske tromboembolije (VTE). Nije utvrđena uzročno posljedična povezanost između pojave venske tromboembolije i liječenja olanzapinom. No, budući da bolesnici sa shizofrenijom često imaju stečene čimbenike rizika za nastanak venske tromboembolije, mora se identificirati sve moguće čimbenike rizika za nastanak VTE, npr. imobilizacija bolesnika, i poduzeti preventivne mjere.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava (SŽS)

Vezano za primarne učinke olanzapina na SŽS, mora se s oprezom istodobno primjenjivati s drugim lijekovima koji djeluju centralno i s alkoholom. Zbog *in vitro* uočenog antagonizma dopamina, olanzapin može antagonizirati učinke direktnih i indirektnih dopaminskih agonista.

Napadaji

Olanzapin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s anamnezom napadaja i u bolesnika koji su pod utjecajem čimbenika koji mogu sniziti prag nastanka napadaja. Napadaji su prijavljeni manje često u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini takvih slučajeva su u anamnezi postojali navodi o napadajima ili čimbenicima rizika za njihov nastanak.

Tardivna diskinezija

U poredbenim ispitivanjima u trajanju od godinu dana ili kraće olanzapin je bio povezan sa statistički značajno manjom incidencijom diskinezije koja se javlja uslijed liječenja. Ipak, rizik od nastanka tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženosti lijeku i zbog toga se, u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u bolesnika na olanzapinu, mora razmisliti o sniženju doze ili prekidu liječenja. Navedeni simptomi se mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti po prestanku liječenja.

Posturalna hipotenzija

Posturalna hipotenzija je rijetko opažena u starijih bolesnika u kliničkim ispitivanjima olanzapina. Preporučuje se redovito mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt

U izvješćima o olanzapinu nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju pretpostavljeno je da je rizik od iznenadne srčane smrti dvostruko veći u bolesnika liječenih olanzapinom od onog u bolesnika koji nisu liječeni antipsihoticima. U ispitivanju je rizik pri liječenju olanzapinom bio je usporediv s rizikom pri liječenju atipičnim antipsihoticima uključenim u objedinjenu analizu.

Pedijatrijska populacija

Primjena olanzapina nije indicirana u liječenju djece i adolescenata. U ispitivanjima u koja su bili uključeni bolesnici između 13 i 17 godina starosti uočene su različite nuspojave, uključujući porast

tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara i porast vrijednosti prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Primjena u starijih osoba (>75 godina)

Nisu dostupne informacije o primjeni lijeka ZYPADHERA u bolesnika starijih od 75 godina. Zbog biokemijskih i fizioloških promjena te smanjenja mišićne mase, ne preporučuje se započeti liječenje navedene podskupine bolesnika ovom formulacijom.

Natrij

Nakon rekonstitucije ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Mora se s oprezom postupati u bolesnika koji primaju lijekove koji mogu izazvati hipotenziju ili sedaciju.

Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin

Budući da se olanzapin metabolizira putem CYP1A2, tvari koje specifično induciraju ili inhibiraju ovaj izoenzim mogu utjecati na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2

Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i primjenom karbamazepina. To može rezultirati smanjenjem koncentracija olanzapina. Primijećen je samo blag do umjeren porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno ograničene, ali se ipak preporučuje kliničko praćenje, a po potrebi se može razmotriti i povišenje doze olanzapina (vidjeti dio 4.2).

Inhibicija CYP1A2

Dokazano je da fluvoksamin, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta C_{max} olanzapina nakon primjene fluvoksamina bila je 54% u žena nepušača i 77% u muškaraca pušača. Srednja vrijednost porasta AUC-a olanzapina iznosila je 52% odnosno 108%. Stoga se mora razmotriti primjena niže početne doze olanzapina u bolesnika koji se liječe fluvoksaminom ili nekim drugim inhibitorima CYP1A2, npr. ciprofloksacinom. Isto tako bi se moralo razmotriti smanjivanje doze olanzapina kada se započinje liječenje nekim od inhibitora CYP1A2.

Nije primijećen značajan utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

Mogućnost utjecaja olanzapina na druge lijekove

Olanzapin može antagonizirati učinke direktnih i indirektnih agonista dopamina.

Olanzapin *in vitro* ne inhibira glavne izoenzime CYP450 (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Stoga se ne očekuju posebne interakcije, što je i potvrđeno *in vivo* ispitivanjima u kojima nije nađena inhibicija metabolizma sljedećih djelatnih tvari: tricikličkog antidepresiva (koji se metabolizira uglavnom putem CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Interakcije olanzapina nisu uočene niti kod istodobne primjene olanzapina s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje koncentracije valproata u plazmi nije ukazivalo na potrebu prilagodbe doze valproata nakon uvođenja istodobne primjene olanzapina.

Opća aktivnost SŽS-a

Mora se s oprezom postupati u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili uzimaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju SŽS-a.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

QTc-interval

Olanzapin se mora s oprezom istodobno primjenjivati s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja s trudnicama. Bolesnice se mora savjetovati da obavijeste svog liječnika ako zatrudne ili namjeravaju zatrudnjeti tijekom liječenja olanzapinom. S obzirom na to da je iskustvo u trudnica ograničeno, olanzapin se u trudnoći smije primjenjivati samo onda kada potencijalna korist opravdava potencijalan rizik za plod.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće ima rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja, koji mogu varirati u težini i trajanju nakon poroda. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress ili poremećaj uzimanja hrane. Prema tome, novorođenčad mora biti pažljivo nadzirana.

Dojenje

U ispitivanju oralnog olanzapina u zdravih dojilja utvrđeno je da se olanzapin izlučuje u majčino mlijeko. Procijenjeno je da bi prosječna izloženost dojenčadi (mg/kg) u stanju dinamičke ravnoteže iznosila 1,8% doze olanzapina majke (mg/kg). Bolesnice se mora savjetovati da ne doje ako se liječe olanzapinom.

Plodnost

Nisu poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za prekliničke podatke).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da olanzapin može izazvati somnolenciju i omaglicu, bolesnike se mora upozoriti na oprez prilikom rada sa strojevima, uključujući upravljanje vozilima.

Bolesnicima se mora savjetovati da ne upravljaju vozilom ili rade sa strojevima tijekom ostatka dana nakon svake primljene injekcije zbog mogućnosti razvoja postinjekcijskog sindroma, događaja koji dovodi do simptoma koji odgovaraju predoziranju olanzapinom (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave primijećene kod primjene olanzapin pamoata

Kod primjene lijeka ZYPADHERA nastupile su nuspojave postinjekcijskog sindroma koje dovode do simptoma poput onih koji se javljaju kod predoziranja olanzapinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Klinički znakovi i simptomi uključuju simptome sedacije (različitih stupnjeva težine; od blage do teške sedacije, tj. kome) i/ili delirija (uključujući konfuziju, dezorijentaciju, agitaciju, anksioznost i druga oštećenja kognitivnih funkcija). Od ostalih simptoma zabilježeni su ekstrapiramidni simptomi, dizarija, ataksija, agresija, omaglica, slabost, hipertenzija i konvulzije.

Druge nuspojave uočene u bolesnika liječenih lijekom ZYPADHERA odgovarale su onima zabilježenima kod primjene oralnog oblika olanzapina. U kliničkim ispitivanjima lijeka ZYPADHERA jedina nuspojava koja se javljala statistički značajno češće u skupini ispitanika koji su primali lijek ZYPADHERA u odnosu na skupinu koja je primala placebo bila je sedacija

(ZYPADHERA 8,2%, placebo 2%). Od svih bolesnika liječenih lijekom ZYPADHERA sedacija je prijavljena u njih 4,7%.

Incidencija nuspojava na mjestu primjene injekcije u kliničkim ispitivanjima lijeka ZYPADHERA iznosila je približno 8%. Najčešće prijavljena nuspojava na mjestu primjene injekcije bila je bol (5%); dok su druge nuspojave na mjestu primjene injekcije (redosljedom prema manjoj učestalosti) bile: reakcije u obliku nodula, eritematozne reakcije, nespecifične reakcije na mjestu primjene injekcije, iritacija, edematozne reakcije, stvaranje modrica, krvarenje i anestezija. Ove nuspojave uočene su u približno 0,1 do 1,1% bolesnika.

U analizi podataka o sigurnosti lijeka iz kliničkih ispitivanja te spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, apsces na mjestu injekcije prijavljen je rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Nuspojave primijećene kod primjene olanzapina

Nuspojave navedene u nastavku teksta uočene su kod primjene olanzapina.

Odrasli

Najčešće prijavljivane nuspojave povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima (uočene u $\geq 1\%$ bolesnika) bile su: somnolencija, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišena razina prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glikozurija, pojačan tek, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazna asimptomatska povišenja jetrenih aminotransferaza (vidjeti dio 4.4), osip, astenija, umor, pireksija, artralgiya, povišena razina alkalne fosfataze, visoka razina gama glutamiltransferaze, visoka razina mokraćne kiseline, visoka razina kreatin fosfokinaze i edem.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze prikupljene spontanijh prijavljivanjem ili iz kliničkih ispitivanja. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
	eozinofilija leukopenija ¹⁰ neutropenija ¹⁰		trombocitopenija ¹¹	
Poremećaji imunološkog sustava				
		preosjetljivost ¹¹		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
porast tjelesne težine ¹	povišene razine kolesterola ^{2,3} povišene razine glukoze ⁴ povišene razine triglicerida ^{2,5} glikozurija pojačan tek	nastanak ili egzacerbacija dijabetesa, ponekad povezano s ketoacidozom ili komom, uključujući nekoliko smrtnih slučajeva (vidjeti dio 4.4) ¹¹	hipotermija ¹²	
Poremećaji živčanog sustava				
somnolencija	omaglica akatizija ⁶	napadaji, uglavnom u bolesnika s	maligni neuroleptički	

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
	parkinsonizam ⁶ diskinezija ⁶	anamnezom napadaja ili čimbenika rizika za njihov nastanak ¹¹ distonija (uključujući okulogiraciju) ¹¹ tardivna diskinezija ¹¹ amnezija ⁹ dizartrija mucanje ¹¹ sindrom nemirnih nogu ¹¹	sindrom (vidjeti dio 4.4) ¹² simptomi ustežanja ^{7, 12}	
Srčani poremećaji				
		bradikardija, produljenje QT _c - intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/ fibrilacija iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4) ¹¹	
Krvožilni poremećaji				
ortostatska hipotenzija ¹⁰		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja				
		epistaksa ⁹		
Poremećaji probavnog sustava				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci koji uključuju konstipaciju i suha usta	distenzija abdomena ⁹ hipersekreција sline ¹¹	pankreatitis ¹¹	
Poremećaji jetre i žuči				
	prolazna, asimptomatska povišenja jetrenih aminotransferaza (ALT, AST), posebice na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre) ¹¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	osip	reakcija fotoosjetljivosti alopecija		reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
	artralgija ⁹		rabdomioliza ¹¹	

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija otežano mokrenje ¹¹		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				
				sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
	erektilna disfunkcija u muškaraca smanjeni libido u muškaraca i žena	amenoreja povećanje dojki galaktoreja u žena ginekomastija/ povećanje dojki u muškaraca	prijapizam ¹²	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	astenija, iscrpljenost edem pireksija ¹⁰ bol na mjestu injekcije		apsces na mjestu injekcije	
Pretrage				
povišene razine prolaktina u plazmi ⁸	povišena razina alkalne fosfataze ¹⁰ visoka razina kreatin fosfokinaze ¹¹ visoka razina gama glutamiltransferaze ¹⁰ visoka razina mokraćne kisline ¹⁰	povišen ukupni bilirubin		

¹ Klinički značajan porast tjelesne težine uočen je za sve početne kategorije indeksa tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI). Nakon kratkotrajne terapije (medijan trajanja 47 dana), porast tjelesne težine za $\geq 7\%$ u odnosu na početnu tjelesnu težinu bio je vrlo čest (22,2%), za $\geq 15\%$ čest (4,2%), a za $\geq 25\%$ manje čest (0,8%). U bolesnika koji su dugotrajno bili izloženi lijeku (najmanje 48 tjedana) porast tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost tjelesne težine za $\geq 7\%$, $\geq 5\%$ odnosno $\geq 25\%$ bio je vrlo čest (64,4%, 31,7% odnosno 12,3%).

² Srednji porast vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi) bio je veći u bolesnika u kojih na početku nije bilo znakova poremećaja lipida.

³ Opažena kod normalnih vrijednosti natašte na početku ($< 5,17$ mmol/l) koje su porasle do visokih ($\geq 6,2$ mmol/l). Promjene ukupnog kolesterola natašte od graničnih vrijednosti na početku ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) do visokih ($\geq 6,2$ mmol/l) bile su vrlo česte.

⁴ Uočena kod normalnih vrijednosti natašte na početku (< 5,56 mmol/l) koje su porasle na visoke (≥ 7 mmol/l). Promjene GUK-a natašte od graničnih vrijednosti na početku (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) do visokih (≥ 7 mmol/l) bile su vrlo česte.

⁵ Opažena kod normalnih vrijednosti natašte na početku (< 1,69 mmol/l) koje su porasle na visoke (≥ 2,26 mmol/l). Promjene triglicerida natašte od graničnih vrijednosti na početku (≥ 1,69 mmol/l - < 2,26 mmol/l) do visokih (≥ 2,26 mmol/l) bile su vrlo česte.

⁶ Incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom u kliničkim ispitivanjima bila je brojčano viša, ali ne i statistički značajno različita od placeba. Bolesnici liječeni olanzapinom imali su nižu incidenciju parkinsonizma, akatizije i distonije u usporedbi s bolesnicima na titriranim dozama haloperidola. U nedostatku detaljnijih informacija o ranije postojećim akutnim i tardivnim ekstrapiramidnim poremećajima u pojedinih bolesnika za sada se ne može zaključiti da olanzapin uzrokuje manje tardivnih diskinezija i/ili drugih tardivnih ekstrapiramidnih sindroma.

⁷ Kod naglog prekida primjene olanzapina prijavljivani su sljedeći akutni simptomi: znojenje, nesаница, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje.

⁸ U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana, koncentracije prolaktina u plazmi bile su veće od uobičajene gornje granice u približno 30% bolesnika liječenih olanzapinom s normalnom vrijednošću prolaktina na početku mjerenja. U većine ovih bolesnika povišenja su uglavnom bila blaga te nisu prelazila dvostruku vrijednost gornje granice normalnog raspona.

⁹ Nuspojava je identificirana iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

¹⁰ Procijenjeno na temelju izmjerenih vrijednosti iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

¹¹ Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

¹² Nuspojava je identificirana iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

Dugotrajna izloženost lijeku (najmanje 48 tjedana)

Udio bolesnika s klinički značajnim nuspojavama poput porasta tjelesne težine, razine glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida povećava se s vremenom. U odraslih bolesnika koji su liječeni 9-12 mjeseci, stopa povišenja prosječne vrijednosti glukoze u krvi se usporila nakon približno 6 mjeseci.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim ispitivanjima sa starijim bolesnicima s demencijom primjena olanzapina bila je povezana s većom incidencijom smrtnih ishoda i cerebrovaskularnih nuspojava u usporedbi s placebom (vidjeti i dio 4.4). Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su poremećaj hodanja i padovi. Kao česte su zabilježene pneumonija, povišena tjelesna temperatura, letargija, eritem, vidne halucinacije i urinarna inkontinencija.

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima s Parkinsonovom bolešću koji su razvili psihozu uslijed primjene lijekova (dopaminskih agonista), pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljene su vrlo često i učestalije nego kod ispitanika koji su dobivali placebo.

U jednom kliničkom ispitivanju u koje su bili uključeni bolesnici s bipolarnom manijom kombinacija valproata s olanzapinom rezultirala je incidencijom neutropenije od 4,1%; čimbenik koji je potencijalno mogao tome doprinijeti bila je visoka koncentracija valproata u plazmi. Davanje olanzapina s litijem ili valproatom rezultiralo je povećanom učestalošću (≥ 10%) tremora, suhoće usta, pojačanog teka i porasta tjelesne težine. Često je bio prijavljen i poremećaj govora. Tijekom liječenja

olanzapinom u kombinaciji s litijem ili divalproeksom primijećen je porast tjelesne težine za $\geq 7\%$ u odnosu na početnu tjelesnu težinu u 17,4% bolesnika tijekom akutnog liječenja (do 6 tjedana). Dugotrajno liječenje olanzapinom (do 12 mjeseci) u svrhu prevencije rekurentnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem bilo je povezano s porastom tjelesne težine za $\geq 7\%$ u odnosu na početnu tjelesnu težinu u 39,9% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Olanzapin nije indiciran u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu dizajnirana klinička ispitivanja koja bi uspoređivala adolescente i odrasle, podaci iz ispitivanja s adolescentima uspoređeni su s onima iz ispitivanja s odraslima.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljivane češće u adolescentnih bolesnika (u dobi između 13 i 17 godina) nego u odraslih, odnosno nuspojave uočene samo u adolescentnih bolesnika tijekom kratkotrajnih kliničkih ispitivanja. Izgleda da se klinički značajan porast tjelesne težine ($\geq 7\%$) javlja češće u adolescenata nego u odraslih približno podjednako izloženih lijeku. Raspon porasta tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika s klinički značajnim porastom tjelesne težine bili su veći kod dugotrajne izloženosti lijeku (barem 24 tjedna), nego kod kratkotrajne izloženosti.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

<p>Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Vrlo često:</i> porast tjelesne težine¹³, povišene razine triglicerida¹⁴, pojačan tek <i>Često:</i> povišene razine kolesterola¹⁵</p>
<p>Poremećaji živčanog sustava <i>Vrlo često:</i> sedacija (uključujući hipersomniju, letargiju, somnolenciju).</p>
<p>Poremećaji probavnog sustava <i>Često:</i> suha usta</p>
<p>Poremećaji jetre i žuči <i>Vrlo često:</i> povišenja jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Pretrage <i>Vrlo često:</i> snižen ukupan bilirubin, povišen GGT, povišene koncentracije prolaktina u plazmi¹⁶.</p>

¹³ Nakon kratkotrajne terapije (medijan trajanja 22 dana), porast tjelesne težine za $\geq 7\%$ u odnosu na početnu tjelesnu težinu (kg) bio je vrlo čest (40,6%), dok je porast za $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ u odnosu na početnu vrijednost bio čest (7,1% i 2,5%). Pri dugotrajnoj izloženosti (barem 24 tjedna) 89,4% je dobilo $\geq 7\%$, 55,3% je dobilo $\geq 15\%$ i 29,1% je dobilo $\geq 25\%$ u odnosu na svoju početnu tjelesnu težinu.

¹⁴ Porast s normalnih vrijednosti natašte na početku ($< 1,016$ mmol/l) na visoke ($\geq 1,467$ mmol/l) i promjene triglicerida natašte od graničnih na početku ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) do visokih ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Promjena ukupnog kolesterola natašte od normalnih vrijednosti na početku ($< 4,39$ mmol/l) do visokih ($\geq 5,17$ mmol/l) bila je česta. Promjene ukupnog kolesterola natašte od graničnih vrijednosti na početku ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) do visokih ($\geq 5,17$ mmol/l) bile su vrlo česte.

¹⁶ Povišene vrijednosti prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4% adolescentnih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ako se uoče znakovi i simptomi predoziranja koji odgovaraju postinjekcijskom sindromu, moraju se poduzeti odgovarajuće suportivne mjere (vidjeti dio 4.4).

Iako je predoziranje manje vjerojatno kod primjene parenteralnog nego oralnog oblika lijeka, u nastavku su prikazane referentne informacije o predoziranju oralnim oblikom olanzapina:

Znakovi i simptomi

Vrlo česti simptomi predoziranja (prisutni u > 10% slučajeva) uključuju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidne simptome i smanjenje razine svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Ostale medicinski značajne posljedice predoziranja su delirij, konvulzije, koma, mogući maligni neuroleptički sindrom, depresija disanja, aspiracija, hipertenzija ili hipotenzija, srčane aritmije (< 2% slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni arrest. Smrtni ishodi kod akutnog oralnog predoziranja bilježe se već pri dozama od 450 mg, međutim bilo je slučajeva preživljavanja i kod akutnog predoziranja dozama od približno 2 g oralnog olanzapina.

Zbrinjavanje

Nema specifičnog antidota za olanzapin. U skladu s kliničkom slikom mora se primijeniti simptomatsko liječenje i nadzor funkcije vitalnih organa, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potpora respiratorne funkcije. Ne davati epinefrin, dopamin ili druge simpatikomimetike s beta-agonističkom aktivnošću jer beta stimulacija može pogoršati hipotenziju. Kardiovaskularni nadzor je potreban kako bi se uočile moguće aritmije. Pojačan medicinski nadzor i praćenje mora se nastaviti sve dok se bolesnik ne oporavi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05AH03.

Farmakodinamički učinci

Olanzapin je antipsihotik s antimaničnim učinkom i učinkom na stabilizaciju raspoloženja koji svoj široki spektar farmakološkog djelovanja ispoljava preko brojnih receptorskih sustava.

U nekliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao afinitet prema brojnim receptorima ($K_i < 100$ nM) za serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinergičke muskarinske receptore M₁-M₅; α_1 adrenergičke; i histaminske H₁ receptore. U ispitivanjima ponašanja na životinjama nakon davanja olanzapina uočen je antagonizam 5HT, dopaminskih i kolinergičkih receptora koji odgovara profilu vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* iskazao veći afinitet za 5-HT₂ serotoninске nego za D₂ dopaminske receptore i veću aktivnost na 5-HT₂ nego na D₂ receptorima u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbickih (A10) dopaminergičkih neurona, uz vrlo mali učinak na strijatalne putove (A9) uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani obrambeni odgovor, koji predstavlja test antipsihotičke aktivnosti, u dozama nižim od onih koje izazivaju katepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin pojačava odgovor na „anksiolitički“ test.

U ispitivanju u kojem je korištena pozitronska emisijska tomografija (PET) u bolesnika liječenih lijekom ZYPADHERA (300 mg/4 tjedna), prosječna zaposjednutost D₂ receptora bila je 60% ili više na kraju razdoblja od 6 mjeseci, što predstavlja razinu koja odgovara onoj utvrđenoj tijekom liječenja oralnim olanzapinom.

Klinička djelotvornost

Učinkovitost lijeka ZYPADHERA u liječenju i terapiji održavanja shizofrenije je konzistentna s utvrđenom djelotvornošću oralne formulacije olanzapina.

U 2 pivotalna ispitivanja bilo je uključeno ukupno 1469 bolesnika sa shizofrenijom.

Prvo, u trajanju od 8 tjedana, je placebo kontrolirano ispitivanje na odraslim bolesnicima (n=404) sa simptomima akutne psihoze. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale injekcije lijeka ZYPADHERA od 405 mg svaka 4 tjedna, 300 mg svaka 2 tjedna, 210 mg svaka 2 tjedna ili placebo svaka 2 tjedna. Nije bilo dopušteno dodavanje oralnih antipsihotika. Ocjenjska ljestvica ukupnih pozitivnih i negativnih simptoma (engl. *Total Positive and negative Symptoms Scores*, PANSS) pokazala je značajno poboljšanje vrijednosti na kraju (srednja vrijednost promjene -22,57, -26,32 odnosno -22,49) u odnosu na početne vrijednosti (srednja vrijednost početne PANSS ocjene 101) kod svake doze lijeka ZYPADHERA (405 mg svaka 4 tjedna, 300 mg svaka 2 tjedna, 210 mg svaka 2 tjedna) u usporedbi s placebo (srednja vrijednost promjene -8,51). Vidljive srednje vrijednosti promjene od početka do ishoda u ukupnoj PANSS ocjeni ukazuju da su kod posjete na 3. dan bolesnici u skupini koja je primala 300 mg svaka 2 tjedna i 405 mg svaka 4 tjedna imali statistički značajno veće sniženje ukupne PANSS ocjene u usporedbi s placebo (-8,6, -8,2 i -5,2). Sve tri skupine liječene lijekom ZYPADHERA pokazale su statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na placebo počevši od kraja prvog tjedna. Ovi rezultati govore u prilog djelotvornosti lijeka ZYPADHERA tijekom 8 tjedana liječenja i pokazuju nastup učinka lijeka nakon tjedan dana od početka liječenja lijekom ZYPADHERA.

U drugom, dugotrajnom ispitivanju, klinički stabilni bolesnici (n=1065) (s početnom srednjom vrijednošću PANSS ocjene od 54,33 do 57,75) su najprije liječeni oralnim olanzapinom kroz 4 do 8 tjedana, a potom prebačeni na nastavak liječenja oralnim olanzapinom ili lijekom ZYPADHERA kroz 24 tjedna. Nije bilo dozvoljeno dodavanje oralnih antipsihotika. Skupine koje su primale lijek ZYPADHERA od 150 mg i 300 mg svaka 2 tjedna (doze ujedinjene za analizu) i 405 mg svaka 4 tjedna nisu bile inferiorne u odnosu na skupine koje su primale kombinirane doze od 10, 15 i 20 mg oralnog olanzapina (doze ujedinjene za analizu), a mjereno na temelju stope egzacerbacije simptoma shizofrenije (stope egzacerbacije 10%, 10%, 7%). Egzacerbacija je mjerena tako da se određivalo pogoršanje pojedinih stavki na BPRS pozitivnoj ljestvici utemeljenoj na PANSS-u i broju hospitalizacija zbog pogoršanja pozitivnih psihotičnih simptoma. Kombinirana skupina liječena sa 150 mg i 300 mg svaka 2 tjedna nije bila inferiorna u odnosu na skupinu koja je primala 405 mg svaka 4 tjedna (stopa egzacerbacije u svakoj skupini bila je 10%) nakon 24 tjedna od randomizacije.

Pedijatrijska populacija

ZYPADHERA nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji. Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) ograničeni su na ispitivanja kratkotrajne primjene oralnog oblika olanzapina u shizofreniji (6 tjedana) i manji povezanoj s bipolarnim poremećajem tipa 1 (3 tjedna) u koja je uključeno manje od 200 adolescenata. Doza oralnog olanzapina bila je promjenjiva s početnom dozom od 2,5 mg koja se onda povisivala do 20 mg/dan. Tijekom liječenja oralnim oblikom olanzapina adolescenti su dobili na težini značajno više nego odrasli. Raspon promjena ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina natašte (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8) bio je veći u adolescenata nego u odraslih. Nema podataka iz kontroliranih ispitivanja o održavanju učinka niti o sigurnosti tijekom dugotrajne primjene (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugoročnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijom i oksidacijom. Glavni metabolit u cirkulaciji je 10-N-glukuronid. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 sudjeluju u stvaranju N-desmetil i 2-hidroksimetil metabolita; oba su u ispitivanjima na životinjama iskazala slabiju farmakološku aktivnost *in vivo* od olanzapina. Najveći dio farmakološke aktivnosti potječe od osnovnog oblika, olanzapina.

Nakon jedne intramuskularne injekcije lijeka ZYPADHERA polagano otapanje soli olanzapin pamoata u mišićnom tkivu započinje odmah i osigurava polagano kontinuirano oslobađanje olanzapina kroz više od 4 tjedna. Oslobađanje polagano slabi unutar 8 do 12 tjedana. Nije potrebno dodavanje antipsihotika na početku liječenja lijekom ZYPADHERA (vidjeti dio 4.2).

Kombinacijom profila oslobađanja i režima doziranja (intramuskularna injekcija svaka 2 ili 4 tjedna) postižu se održane koncentracije olanzapina u plazmi. Koncentracije lijeka ZYPADHERE u plazmi ostaju mjerljive tijekom nekoliko mjeseci nakon svake injekcije. Poluvijek olanzapina nakon primjene lijeka ZYPADHERA iznosi 30 dana, a nakon primjene oralnog oblika 30 sati. Proces apsorpcije i eliminacije u potpunosti se završe približno 6 do 8 mjeseci nakon zadnje injekcije.

Distribucija

Distribucija oralnog olanzapina je brza. Vežanje olanzapina na proteine u plazmi iznosi približno 93% u rasponu koncentracija od 7 do približno 1000 ng/ml. Olanzapin se u plazmi veže na albumin i na α_1 -kiseli-glikoprotein.

Nakon ponovljenih intramuskularnih injekcija sa 150 do 300 mg lijeka ZYPADHERA svaka dva tjedna, deseti do devedeseti percentil koncentracije olanzapina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosili su između 4,2 i 73,2 ng/ml. Koncentracije olanzapina u plazmi opažene kroz raspon doza od 150 mg svaka 4 tjedna do 300 mg svaka 2 tjedna ilustriraju povećanu sistemsku izloženost olanzapinu s povećanjem doza lijeka ZYPADHERA. Tijekom početna tri mjeseca liječenja lijekom ZYPADHERA opaženo je nakupljanje olanzapina, ali nije bilo dodatnog nakupljanja tijekom dugotrajne uporabe (12 mjeseci) u bolesnika kojima je ubrizgano do 300 mg svaka dva tjedna.

Eliminacija

Klirens olanzapina iz plazme nakon oralne primjene niži je u žena (18,9 l/h) u odnosu na muškarce (27,3 l/h) i u nepušača (18,6 l/h) u odnosu na pušače (27,7 l/h). Slične farmakokinetičke razlike između muškaraca i žena te pušača i nepušača primijećene su i u kliničkim ispitivanjima lijeka ZYPADHERA. Međutim, raspon utjecaja spola ili pušenja na klirens olanzapina je mali u usporedbi s ukupnom varijabilnošću među pojedincima.

Stariji

Nisu provedena posebna ispitivanja primjene lijeka ZYPADHERA u starijih osoba. Ne preporučuje se primjena lijeka ZYPADHERA u starijoj populaciji (65 godina i više), osim u bolesnika u kojih je uspostavljen učinkovit i dobro podnošljiv režim doziranja primjenom oralnog oblika olanzapina. U zdravih starijih osoba (65 godina i stariji) u odnosu na mlađe osobe srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je produljena (51,8 naspram 33,8 sati) i klirens je bio snižen (17,5 naspram 18,2 l/h). Varijabilnost farmakokinetike u starijih bolesnika je u istom rasponu kao u mlađih bolesnika. U 44 bolesnika sa shizofrenijom starija od 65 godina primjena doze od 5 do 20 mg/dan nije bila povezana s nekim posebnim profilom štetnih događaja.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) nije bilo značajne razlike u srednjoj vrijednosti poluvremena eliminacije (37,7 naspram 32,4 sati) niti klirensu (21,2 naspram 25,0 l/h) u odnosu na zdrave ispitanike. Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se približno 57% radioizotopom obilježenog olanzapina pojavljuje u mokraći, pretežno u obliku metabolita. Iako nisu provedena ispitivanja lijeka ZYPADHERA u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se prije početka primjene lijeka ZYPADHERA postići učinkovit i dobro podnošljiv režim doziranja primjenom oralnog oblika olanzapina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

Iako nisu provedena ispitivanja lijeka ZYPADHERA u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se prije početka primjene lijeka ZYPADHERA postići učinkovit i dobro podnošljiv režim doziranja primjenom oralnog oblika olanzapina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju oralnog olanzapina u ispitanika bijele rase, Japanaca i Kineza, nije bilo razlika u farmakokinetičkim parametrima među navedenim populacijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja o sigurnosti primjene provedena su primjenom olanzapin pamoat hidrata. Najvažniji rezultati utvrđeni u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (štakori, psi) u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima i ispitivanjima reproduktivne toksičnosti (štakori, kunići) bili su ograničeni na reakcije na mjestu primjene za koje nije bilo moguće odrediti NOAEL. Nisu uočeni novi toksični učinci proizašli iz sistemske izloženosti olanzapinu. Međutim, sistemske koncentracije u ovim ispitivanjima bile su općenito niže od onih u ispitivanjima oralnih pripravaka; stoga su podaci koji se odnose na oralni oblik olanzapina navedeni u daljnjem tekstu kao referentni.

Akutna toksičnost (nakon jedne doze)

Znakovi oralne toksičnosti u glodavaca odgovarali su onima potentnih antipsihotika: smanjena aktivnost, koma, tremor, klonične konvulzije, salivacija i smanjen porast težine. Medijan letalnih doza bio je otprilike 210 mg/kg (miševi) i 175 mg/kg (štakori). Psi su podnosili jednokratne oralne doze do 100 mg/kg bez smrtnih ishoda. Klinički znakovi uključivali su sedaciju, ataksiju, tremor, ubrzani rad srca, teško disanje, miozu i anoreksiju. U majmuna je primjena jednokratne oralne doze do 100 mg/kg rezultirala prostracijom, a pri višim dozama djelomičnim gubitkom svijesti.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima i do jedne godine na štakorima i psima među glavnim učincima su bili depresija SŽS-a, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju SŽS-a se razvila tolerancija. Kod visokih doza su bili sniženi pokazatelji rasta. Reverzibilni učinci koji su odgovarali povišenoj razini prolaktina u štakora uključivali su smanjenu težinu ovarija i uterusa te morfološke promjene epitela vagine i mliječnih žlijezda.

Hematološka toksičnost

Učinci na hematološke parametre nađeni su kod svih vrsta, a uključivali su o dozi ovisno smanjenje broja leukocita u cirkulaciji miševa i nespecifično smanjenje broja leukocita u cirkulaciji štakora; međutim, nisu uočeni znakovi citotoksičnosti u koštanoj srži. U nekolicine pasa se razvila reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija pri dozama od 8 odnosno 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] bila je 12 do 15 puta veća nego što je u čovjeka koji je primio dozu od 12 mg). U citopeničnih pasa nije bilo štetnih učinaka na matične i proliferirajuće stanice u koštanoj srži.

Reproduktivna toksičnost

Olanzapin nije pokazao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na funkciju parenja u mužjaka štakora. Na estrusne cikluse utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća od maksimalne doze u ljudi), a doza od 3 mg/kg (9 puta veća od maksimalne doze u ljudi) utjecala je na reproduktivne čimbenike u štakora. U potomstvu štakora tretiranih olanzapinom primijećeno je zaostajanje u fetalnom razvoju i prolazno sniženje stupnja aktivnosti.

Mutagenost

Olanzapin nije pokazao mutagenost niti klastogenost u cijelom rasponu standardnih testova, koji su uključivali testove bakterijskih mutacija te *in vitro* i *in vivo* testove oralno primijenjenog olanzapina na sisavcima.

Kancerogenost

Temeljem rezultata ispitivanja oralnih pripravaka na miševima i štakorima zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Ne sadrži pomoćne tvari

Otapalo

karmelozanatrij

manitol

polisorbat 80

voda za injekcije

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon rekonstitucije u bočici: 24 sata. Ako se ne primijeni odmah, lijek je kasnije potrebno snažno protresti da se resuspendira. Jednom kada je iz bočice navučena u štrcaljku, suspenzija se mora odmah upotrijebiti.

Kemijska i fizikalna stabilnost suspenzije u bočicama dokazana je do 24 sata na 20-25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, te oni ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na 20-25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ZYPADHERA 210 mg prašak: bočica od stakla tipa I. Bromobutilni čep s poklopcem boje hrđe.

ZYPADHERA 300 mg prašak: bočica od stakla tipa I. Bromobutilni čep s poklopcem maslinaste boje.

ZYPADHERA 405 mg prašak: bočica od stakla tipa I. Bromobutilni čep s poklopcem plave boje.

3 ml otapala: bočica od stakla tipa I. Butilni čep s ljubičastim poklopcem.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu praška i jednu bočicu otapala, jednu hipodermalnu štrcaljku od 3 ml s pričvršćenom zaštićenom iglom od 19G i duljine 38 mm, jednu hipodermalnu zaštićenu iglu od 19G i duljine 38 mm, te dvije hipodermalne zaštićene igle od 19G i duljine 50 mm.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

SAMO ZA PRIMJENU INTRAMUSKULARNOM INJEKCIJOM DUBOKO U PODRUČJE GLUTEUSA. NE DAVATI LIJEK INTRAVENSKI NITI SUPKUTANO.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rekonstitucija

KORAK 1: Pripremanje pribora

Preporučuje se koristiti rukavice jer ZYPADHERA može uzrokovati nadražaj kože.

Rekonstituirajte ZYPADHERA prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem samo s otapalom koje se nalazi u pakiranju, koristeći standardne aseptičke tehnike za pripremu parenteralnih pripravaka.

KORAK 2: Određivanje volumena otapala za rekonstituciju

Sljedeća tablica prikazuje potrebnu količinu otapala za pripremu ZYPADHERA praška za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

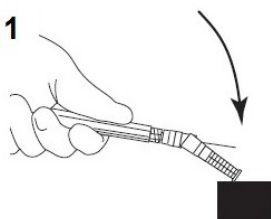
ZYPADHERA Količina u bočici (mg)	Volumen otapala koji se dodaje (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Važno je napomenuti da je u bočici više otapala nego što je potrebno za rekonstituciju.

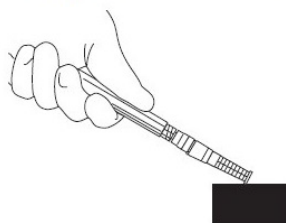
KORAK 3: Rekonstitucija lijeka ZYPADHERA

1. Rastresite prašak lagano lupkajući bočicu.
2. Otvorite zajedničko pakiranje hipodermalne štrcaljke i igle sa zaštitnim pokrovom za iglu. Otvorite blister vrećicu i izvadite pribor. Pričvrstite štrcaljku (ako već nije pričvršćena) na Luer nastavak zaštitnog pokrova za iglu tako da je lagano zakrenete. Namjestite iglu čvrsto na štrcaljku pritišćući je i okrećući u smjeru kazaljke na satu, a zatim povlačenjem ravno skinite kapicu s igle. Ako se ne pridržavate ovih uputa, možete se ozlijediti iglom.
3. Izvucite prethodno utvrđeni volumen otapala (korak 2) u štrcaljku.
4. Ubrizgajte volumen otapala u bočicu s praškom.
5. Izvucite zrak da izjednačite tlak u bočici.
6. Izvadite iglu držeći bočicu uspravno kako bi se spriječio gubitak otapala.
7. Namjestite pokrov za zaštitu igle. Pritisnite iglu u pokrov koristeći jednu ruku. Koristeći jednu ruku NJEŽNO pritisnite pokrov na ravnu površinu. KADA JE POKROV PRITISNUT (Slika 1), IGLA JE ČVRSTO UGLAVLJENA U POKROV (Slika 2).
8. Vizualno provjerite da je igla potpuno uglavljena u zaštitni pokrov. Skinite iglu sa zaštitnim pokrovom sa štrcaljke tek onda kada je to potrebno zbog određenog medicinskog postupka. Uklonite iglu sa zaštitnim pokrovom stišćući Luer kapu palcem i kažiprstom, držeći slobodne prste podalje od onog kraja pribora na kojem se nalazi vrh igle (Slika 3).

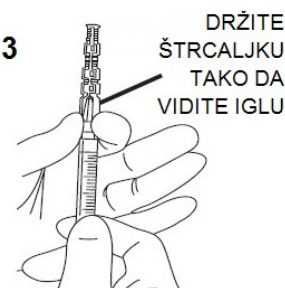
Slika 1



Slika 2



Slika 3



9. Čvrsto i opetovano lupkajte bočicom po tvrdoj površini sve dok više nema vidljivih čestica praška. Zaštitite površinu da biste ublažili udarac. (vidjeti Sliku A)



Slika A: Čvrsto lupkajte da se promiješa

10. Vizualno provjerite sadrži li suspenzija grudice. Nesuspendirani prašak stvara svijetložute, suhe grudice zalijepljene za stijenke bočice. Može biti potrebno dodatno lupkanje ako se vide zaostale grudice. (vidjeti Sliku B)



Nesuspendirano: vidljive grudice



Suspendirano: nema grudica

Slika B: Provjerite ima li nesuspendiranog praška i ponovite lupkanje ako je potrebno.

11. Snažno protresite bočicu dok suspenzija ne postane homogena i konzistentna po boji i teksturi. Suspendirani lijek bit će žut i neproziran. (vidjeti Sliku C)



Slika C: Snažno protresite bočicu

Ako se stvori pjena, ostavite bočicu da miruje dok se pjena ne slegne. Ako se lijek ne iskoristi odmah, potrebno ga je kasnije snažno protresti da se resuspendira. Rekonstituiran lijek ZYPADHERA je stabilan tijekom 24 sata u bočici.

Primjena

KORAK 1: Injiciranje lijeka ZYPADHERA

Sljedeća tablica prikazuje konačni volumen suspenzije lijeka ZYPADHERA koji se daje u injekciji. Koncentracija suspenzije je 150 mg/ml olanzapina.

Doza (mg)	Konačni volumen za injiciranje (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Odredite koja igla će biti korištena za davanje injekcije bolesniku. Za pretile bolesnike preporučuje se igla od 50 mm za injekciju:
 - Ako se za injekciju upotrebljava igla od 50 mm, pričvrstite zaštićenu iglu od 38 mm na štrcaljku kako biste navukli potrebnu količinu suspenzije.
 - Ako se za injekciju upotrebljava igla od 38 mm, pričvrstite zaštićenu iglu od 50 mm na štrcaljku kako biste navukli potrebnu količinu suspenzije.
2. Polako navucite potrebnu količinu. U bočici će ostati određena količina lijeka.

3. Namjestite zaštitni pokrov igle i uklonite iglu sa štrcaljke.
4. Pričvrstite odabranu zaštićenu iglu od 50 mm ili 38 mm na štrcaljku prije injiciranja. Kada se suspenzija navuče iz bočice, mora se odmah injicirati.
5. Odredite i pripremite mjesto za injekciju u području gluteusa. **NE INJICIRAJTE INTRAVENSKI NITI SUPKUTANO.**
6. Aspirirajte nekoliko sekundi kako bi bili sigurni da nema pojave krvi nakon ulaska igle u mišić. Ukoliko se pojavi krv u štrcaljki, štrcaljku i dozu lijeka treba ukloniti te ponoviti postupak rekonstitucije i primjene. Lijek treba injicirati uz stalan, kontinuirani pritisak. **NE MASIRATI MJESTO INJICIRANJA.**
7. Namjestite zaštitni pokrov igle (Slika 1 i 2)
8. Uklonite bočicu, štrcaljku, iskorištene igle, dodatnu iglu i neiskorišteno otapalo u skladu s primjerenim kliničkim postupcima. Bočice su za jednokratnu uporabu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19.11.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26.8.2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP trebao bi biti dostavljen:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Edukacijski program za zdravstvene radnike (liječnike-medicinske sestre-ljekarnike) odnosit će se na,

- 1) Opis postinjekcijskog sindroma
 - Edukacija o 2 intramuskularne formulacije olanzapina, uključujući razlike u pakiranjima
 - Opis pripreme i ispravne tehnike primjene
 - Preporuku za 3-satno razdoblje opservacije na mjestu davanja lijeka nakon injekcije
 - Preporuku da se neposredno prije otpusta bolesnika iz zdravstvene ustanove mora potvrditi da je bolesnik priseban, orijentiran i da nema znakova ni simptoma predoziranja
 - Preporuku da se 3-satno razdoblje promatranja produlji prema kliničkoj potrebi u onih bolesnika koji pokazuju bilo kakve znakove ili simptome koji odgovaraju predoziranju olanzapinom
 - Preporuku o informiranju bolesnika da ostatak dana nakon injekcije ne bi trebali voziti ni upravljati strojevima, da bi trebali paziti na znakove i simptome postinjekcijskog sindroma te bi trebali moći pribaviti pomoć ako bude potrebno
 - Opis najučestalijih simptoma prijavljenih kod predoziranja olanzapinom koji predstavljaju kliničku manifestaciju događaja kod postinjekcijskog sindroma
 - Preporuku za odgovarajući nadzor dok događaj ne prestane, ako se pojavi

- 2) Preporuku za praćenje glukoze, lipida i tjelesne težine u bolesnika
- Promicati svjesnost o odgovarajućem metaboličkom nadzoru raspodjelom korištenih objavljenih antipsihotičnih smjernica.

Kartica za bolesnike dat će se svim bolesnicima, i uključivat će:

- Opis postinjekcijskog sindroma
- Preporuku za 3-satno razdoblje opservacije na mjestu davanja lijeka nakon injekcije
- Preporuku o informiranju bolesnika da ostatak dana nakon injekcije ne bi trebali voziti ni upravljati strojevima, da bi trebali paziti na znakove i simptome postinjekcijskog sindroma te bi trebali moći pribaviti pomoć ako bude potrebno
- Opis najučestalijih simptoma prijavljenih kod predoziranja olanzapinom koji predstavljaju kliničku manifestaciju događaja kod postinjekcijskog sindroma
- Preporuku za odgovarajući nadzor dok događaj ne prestane, ako se pojavi

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija ZYPADHERA 210 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

ZYPADHERA 210 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Olanzapin pamoat hidrat koji odgovara 210 mg olanzapina. Nakon pripreme za primjenu: 150 mg/ml olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u otapalu su karmelozanatrij, manitol, polisorbitat 80, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Jedna bočica praška za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Jedna bočica s 3 ml otapala.

Jedna hipodermalna štrcaljka i zaštićena igla.

Tri hipodermalne zaštićene igle.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

Ne primjenjivati u venu niti potkožno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM/GGGG}

Bočica suspenzije nakon pripreme za primjenu: 24 sata.

Kad se povuče iz bočice u štrcaljku, suspenzija se mora odmah upotrijebiti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/479/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na ograničeni recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica bočice ZYPADHERA 210 mg prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ZYPADHERA 210 mg prašak za injekciju s produljenim oslobađanjem
olanzapin
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

210 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija ZYPADHERA 300 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem****1. NAZIV LIJEKA**

ZYPADHERA 300 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Olanzapin pamoat hidrat odgovara 300 mg olanzapina. Nakon pripreme za primjenu: 150 mg/ml olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u otapalu su karmelozanatrij, manitol, polisorbit 80, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Jedna bočica praška za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.
Jedna bočica s 3 ml otapala.
Jedna hipodermalna štrcaljka i zaštićena igla.
Tri hipodermalne zaštićene igle.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu.
Ne davati u venu niti pod kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

8. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti {MM/GGGG}
Bočica suspenzije nakon pripreme za primjenu: 24 sata.
Kad se navuče iz bočice u štrcaljku, suspenzija se mora odmah upotrijebiti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/479/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na ograničeni recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica bočice ZYPADHERA 300 mg prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ZYPADHERA 300 mg prašak za injekciju s produljenim oslobađanjem
olanzapin
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija ZYPADHERA 405 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA

ZYPADHERA 405 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem olanzapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Olanzapin pamoat hidrat odgovara 405 mg olanzapina. Nakon pripreme za primjenu: 150 mg/ml olanzapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u otapalu su karmelozanatrij, manitol, polisorbitat 80, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Jedna bočica praška za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.
Jedna bočica s 3 ml otapala.
Jedna hipodermalna štrcaljka i zaštićena igla.
Tri hipodermalne zaštićene igle.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu.
Ne davati u venu niti pod kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

9. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM/GGGG}
Bočica suspenzije nakon pripreme za primjenu: 24 sata.
Kad se navuče iz bočice u štrcaljku, suspenzija se mora odmah upotrijebiti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/479/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na ograničeni recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica bočice ZYPADHERA 405 mg prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ZYPADHERA 405 mg prašak za injekciju s produljenim oslobađanjem
olanzapin
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

405 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
Naljepnica bočice
Otapalo za lijek ZYPADHERA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za lijek ZYPADHERA
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ZYPADHERA 210 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
ZYPADHERA 300 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
ZYPADHERA 405 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

olanzapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je ZYPADHERA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek ZYPADHERA
3. Kako primjenjivati lijek ZYPADHERA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ZYPADHERA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ZYPADHERA i za što se koristi

ZYPADHERA sadrži djelatnu tvar olanzapin. ZYPADHERA pripada skupini lijekova koji se nazivaju antipsihotici i primjenjuje se u liječenju shizofrenije, bolesti u kojoj se pojavljuju simptomi poput slušnih, vidnih ili osjetilnih doživljaja koji u stvarnosti ne postoje, pogrešnih uvjerenja, neuobičajene sumnjičavosti i povlačenja u sebe. Bolesnici koji boluju od ove bolesti mogu također osjećati depresiju, tjeskobu ili napetost.

ZYPADHERA je namijenjena odraslim bolesnicima koji su dovoljno stabilizirani tijekom liječenja oralnim olanzapinom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek ZYPADHERA

Nemojte primati lijek ZYPADHERA

- ako ste alergični (preosjetljivi) na olanzapin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). **Alergijska reakcija** može se prepoznati po pojavi simptoma poput osipa, svrbeža, oticanja lica, oticanja usana ili nedostatka zraka. Ako kod Vas dođe do njihove pojave, izvijestite o tome svoju medicinsku sestru ili liječnika.
- ako od ranije imate dijagnosticirane tegobe s očima kao što su određeni oblici glaukoma (povišenog očnog tlaka).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek ZYPADHERA.

- **Nakon svake injekcije može doći do pojave manje čestih, ali zato ozbiljnih nuspojava.** ZYPADHERA ponekad može prebrzo ući u krvotok. Ako se to dogodi, nakon davanja injekcije mogu se javiti niže navedeni simptomi. U pojedinim slučajevima ti simptomi mogu dovesti i do gubitka svijesti.
 - prekomjerna pospanost
 - omaglica
 - konfuzija
 - dezorijentacija

- razdražljivost
- agresivnost
- otežan govor
- otežano hodanje
- konvulzije
- tjeskoba
- povišenje krvnog tlaka
- slabost
- ukočenost ili trzaji (drhtanje) mišića

Uobičajeno je da se ovi simptomi povuku unutar 24 do 72 sata nakon injekcije. Nakon svake injekcije ostat ćete u zdravstvenoj ustanovi kroz najmanje 3 sata radi praćenja eventualne pojave ranije navedenih simptoma.

Iako je malo vjerojatno, ovi simptomi se mogu pojaviti i nakon više od 3 sata poslije injekcije. Ako se to dogodi, odmah kontaktirajte svog liječnika ili medicinsku sestru. Zbog rizika od nastanka ovih simptoma nemojte voziti niti upravljati strojevima tijekom ostatka dana nakon svake injekcije.

- Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako osjetite omaglicu ili nesvjesticu nakon injekcije. Vjerojatno ćete trebati ležati neko vrijeme dok se ne budete osjećali bolje. Liječnik ili medicinska sestra će također možda htjeti izmjeriti Vaš krvni tlak i puls.
- Ne preporučuje se primjena lijeka ZYPADHERA u **starijih bolesnika s demencijom** (smetenost i gubitak pamćenja) jer može imati ozbiljne nuspojave.
- Vrlo rijetko, lijekovi iz ove skupine mogu prouzročiti neuobičajene pokrete (uglavnom lica ili jezika) ili kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, mišićne ukočenosti te omamljenosti ili pospanosti. Ako se to dogodi nakon što ste primili lijek ZYPADHERA, odmah o tome izvijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.
- U bolesnika koji koriste lijek ZYPADHERA zabilježen je porast tjelesne težine. Morate pod nadzorom liječnika redovito kontrolirati tjelesnu težinu. Ako je potrebno, razmislite o odlasku dijetetičaru ili zatražite pomoć pri slaganju plana prehrane.
- U bolesnika koji koriste lijek ZYPADHERA zabilježene su povećane razine šećera i masnoća (triglicerida i kolesterola) u krvi. Prije nego počnete uzimati lijek ZYPADHERA, a i redovito tijekom liječenja, Vaš liječnik mora Vam napraviti pretrage krvi kako bi provjerio razinu šećera i određenih masnoća u krvi.
- Obavijestite svog liječnika ako Vi ili netko u Vašoj obitelji ima krvne ugruške u povijesti bolesti, jer su se lijekovi poput ovih povezivali sa stvaranjem krvnih ugrušaka.

Obavijestite svog liječnika što je prije moguće ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas:

- imali ste moždani udar ili “mali” moždani udar (prolazni simptomi moždanog udara)
- bolujete od Parkinsonove bolesti
- imate tegobe s prostatom
- bolujete od prestanka rada crijeva (paralitički ileus)
- imate bolest jetre ili bubrega
- imate krvne poremećaje
- imali ste nedavno srčani udar, imate bolest srca, sindrom bolesnog sinusa, (abnormalni srčani ritmovi), nestabilnu anginu ili niski krvni tlak
- bolujete od šećerne bolesti
- bolujete od napadaja
- ako znate da možda imate nedovoljno soli u organizmu kao posljedicu dugotrajnog teškog proljeva i povraćanja ili zbog uzimanja diuretika (tableta za izlučivanje vode iz organizma)

Kao rutinsku mjeru opreza, ako ste **stariji od 65 godina**, Vaš liječnik Vam može kontrolirati krvni tlak.

Ne preporučuje se započinjati liječenje lijekom Zypadhera ako ste stariji od 75 godina.

Djeca i adolescenti

ZYPADHERA nije namijenjena bolesnicima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i ZYPADHERA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno je važno da svog liječnika obavijestite ako uzimate:

- lijekove za Parkinsonovu bolest.
- karbamazepin (antiepileptik i stabilizator raspoloženja), fluvoksamin (antidepresiv) ili ciprofloksacin (antibiotik) – jer će možda biti potrebno promijeniti dozu lijeka ZYPADHERA.

Ako već uzimate antidepresive, lijekove za liječenje tjeskobe ili lijekove za pomoć kod uspjavanja (trankvilizatore), možete se osjećati omamljeno (pospano) nakon primjene lijeka ZYPADHERA.

ZYPADHERA s alkoholom

Ne konzumirajte alkohol ako ste primili lijek ZYPADHERA jer ZYPADHERA u kombinaciji s alkoholom može učiniti da se osjećate omamljeno (pospano).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovu injekciju.

Ne smijete primiti injekciju ovog lijeka dok dojite dijete jer se mala količina olanzapina izlučuje u majčino mlijeko.

Ako majka koristi lijek ZYPADHERA u zadnjem tromjesečju (zadnja tri mjeseca trudnoće) kod novorođenčadi se mogu pojaviti sljedeći simptomi: trzaji (drhtanje), ukočenost mišića i/ili slabost, pospanost, uznemirenost, tegobe s disanjem te poteškoće pri hranjenju. Ako se kod Vaše bebe pojavi bilo koji od ovih simptoma, možda ćete morati kontaktirati svog liječnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti niti upravljati strojevima ostatak dana nakon što ste primili injekciju.

ZYPADHERA sadrži natrij

Nakon rekonstitucije, ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek ZYPADHERA

Vaš liječnik odlučit će kolika Vam je doza lijeka ZYPADHERA potrebna i koliko često ćete primiti injekcije. ZYPADHERA se primjenjuje u dozama od 150 mg do 300 mg svaka 2 tjedna ili 300 mg do 405 mg svaka 4 tjedna.

ZYPADHERA dolazi u obliku praška od kojeg će Vaš liječnik ili medicinska sestra pripremiti suspenziju koja će Vam se potom injicirati u mišić stražnjice.

Ako ste primili više lijeka ZYPADHERA nego što ste trebali

Ovaj lijek će Vam biti dan pod medicinskim nadzorom i zato nije vjerojatno da ćete ga dobiti previše.

Bolesnici koji su primili previše olanzapina imali su i sljedeće simptome:

- ubrzano lupanje srca, uznemirenost/agresivnost, teškoće pri govoru, neuobičajene pokrete (posebice lica ili jezika) i smanjenu razinu svijesti .

Od ostalih simptoma mogu se javiti:

- akutna smetenost, napadaji (epilepsija), koma, kombinacija vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića te omamljenosti ili pospanosti; usporeno disanje, aspiracija, visoki ili niski krvni tlak, abnormalan srčani ritam.

Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili se javite direktno u bolnicu.

Ako ste propustili injekciju lijeka ZYPADHERA

Nemojte prekidati liječenje samo zato jer se osjećate bolje. Važno je primati lijek ZYPADHERA onoliko dugo koliko Vaš liječnik odredi.

Ako propustite dobiti injekciju, morate kontaktirati svog liječnika kako bi dogovorili sljedeću injekciju što ranije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite:

- prekomjernu pospanost, omaglicu, smetenost, dezorijentaciju, otežan govor, otežano hodanje, ukočenost mišića ili trzaje (drhtanje), slabost, razdražljivost, agresiju, tjeskobu, povećanje krvnog tlaka ili konvulzije te mogu dovesti do nesvijesti. Ovi znakovi i simptomi se ponekad mogu javiti kao rezultat prebrzog ulaska lijeka ZYPADHERA u krvotok (česta nuspojava koja može zahvatiti do 1 na 10 osoba);
- neuobičajene pokrete (česta nuspojava koja može zahvatiti do 1 na 10 osoba) uglavnom lica i jezika;
- krvne ugruške u venama (manje česta nuspojava koja može zahvatiti do 1 na 100 osoba), posebno u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati kroz krvne žile do pluća uzrokujući bol u prsnom košu i otežano disanje. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah potražite medicinski savjet;
- kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja, ukočenosti mišića te omamljenosti ili pospanosti (učestalost ove nuspojave se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Druge česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba) s lijekom ZYPADHERA uključuju pospanost i bol na mjestu primjene.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba) s lijekom ZYPADHERA uključuju infekciju na mjestu primjene injekcije.

U daljnjem tekstu navedene nuspojave uočene su kod primjene oralnog oblika olanzapina, ali je njihova pojava moguća i nakon primjene lijeka ZYPADHERA.

Druge vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) uključuju porast tjelesne težine i povišenje razina prolaktina u krvi. U ranim fazama liječenja neki će ljudi možda osjećati omaglicu ili nesvjesticu (uz usporen srčani ritam), osobito kad ustaju iz ležećeg ili sjedećeg položaja. To će obično prestati samo od sebe, ali ako ne prestane, obavijestite svog liječnika.

Druge česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) uključuju promjene u razinama nekih krvnih stanica i cirkulirajućih masnoća te, u ranim fazama liječenja, privremena povećanja razine jetrenih enzima; povećanja razine šećera u krvi i mokraći; povećanje razine mokraćne kiseline i kreatin fosfokinaze u krvi; osjećaj veće gladi; omaglicu; nemir; nevoljno drhtanje; neuobičajene pokrete (diskinezija); zatvor; suha usta; osip; gubitak snage; ekstremni umor; zadržavanje vode koje vodi do oticanja ruku, gležnjeva ili stopala; vrućicu; bol u zglobovima; i seksualnu disfunkciju kao što je smanjeni libido kod muškaraca i žena ili erektilnu disfunkciju kod muškaraca.

Druge manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) uključuju preosjetljivost (npr. oticanje u ustima i grlu, svrbež; osip); šećernu bolest ili pogoršanje šećerne bolesti, ponekad povezano s ketoacidozom (ketonima u krvi i mokraći) ili komom; napadaje, obično povezane s napadajima u povijesti bolesti (epilepsija); mišićnu ukočenost ili grč (uključujući pokrete očiju); sindrom nemirnih nogu; tegobe s govorom; mucanje; usporeni srčani ritam; osjetljivost na sunčevu svjetlost; krvarenje iz nosa; nadimanje trbuha; slinjenje; gubitak pamćenja ili zaboravljivost; mokraćnu inkontinenciju (nemogućnost kontroliranja mokrenja); nedostatak sposobnosti mokrenja; gubitak kose; izostanak ili smanjenje menstrualnog krvarenja; i promjene u grudima kod muškaraca i žena kao što su abnormalna proizvodnja mlijeka ili abnormalan rast.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba) uključuju snižavanje normalne tjelesne temperature; abnormalne srčane ritmove; iznenadnu neobjašnjivu smrt; upalu gušterače koja uzrokuje jaku bol u želucu, vrućicu i osjećaj mučnine; bolest jetre koja se javlja kao žuta boja kože i bijelih dijelova očiju (bjeloočnica); bolest mišića koja se javlja kao neobjašnjiva bolnost i bolovi; te produljene i/ili bolne erekcije.

Vrlo rijetke nuspojave uključuju ozbiljne alergijske reakcije poput reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). DRESS najprije nastupa u obliku simptoma nalik gripi praćenih osipom na licu, a zatim se javljaju proširen osip, visoka tjelesna temperatura, povećani limfni čvorovi, povišene vrijednosti jetrenih enzima vidljive u nalazima krvnih pretraga te povišene vrijednosti jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija).

Stariji bolesnici s demencijom mogu razviti odnosno doživjeti moždani udar, upalu pluća, mokraćnu inkontinenciju (nemogućnost kontroliranja mokrenja), padove, ekstreman umor, vidne halucinacije, povišenje tjelesne temperature, crvenilo kože te mogu imati teškoće pri hodanju dok uzimaju olanzapin. U ovoj posebnoj skupini bolesnika prijavljeni su neki smrtni slučajevi.

Kod bolesnika koji boluju od Parkinsonove bolesti oralni olanzapin može dovesti do pogoršanja simptoma.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ZYPADHERA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Kemijska i fizikalna stabilnost suspenzije u bočicama dokazana je do 24 sata na 20-25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, te oni ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na 20-25°C. Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite promjenu boje ili neki drugi vidljiv znak propadanja.

Ako se lijek ne upotrijebi odmah, potrebno ga je kasnije snažno protresti da se resuspendira. Jednom kada se iz bočice povuče u štrcaljku, suspenzija se mora odmah upotrijebiti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ZYPADHERA sadrži

Djelatna tvar je olanzapin.

ZYPADHERA 210 mg: Jedna bočica sadrži olanzapin pamoat hidrat koji odgovara 210 mg olanzapina.

ZYPADHERA 300 mg: Jedna bočica sadrži olanzapin pamoat hidrat koji odgovara 300 mg olanzapina.

ZYPADHERA 405 mg: Jedna bočica sadrži olanzapin pamoat hidrat koji odgovara 405 mg olanzapina.

Nakon pripreme za primjenu: 1 ml suspenzije sadrži 150 mg/ml olanzapina.

Sastojci otapala su karmelozanatrij, manitol, polisorbit 80, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

Kako ZYPADHERA izgleda i sadržaj pakiranja

ZYPADHERA prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem je žuti prašak u bočici od prozirnog stakla. Vaš liječnik ili medicinska sestra će od praška pripremiti suspenziju za injekciju koristeći bočicu otapala za lijek ZYPADHERA koje je bistra, bezbojna do svijetložuta otopina u bočici od prozirnog stakla.

ZYPADHERA je prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem. U jednoj kutiji se nalazi jedna bočica praška za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem, jedna bočica s 3 ml otapala, jedna štrcaljka s pričvršćenom zaštićenom iglom veličine 19G i duljine 38 mm i tri zasebne zaštićene igle veličine: jedna 19G i duljine 38 mm, te dvije igle 19G i duljine 50 mm.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mmm GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

UPUTE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
UPUTE ZA REKONSTITUCIJU I PRIMJENU

ZYPADHERA olanzapin prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

**SAMO ZA PRIMJENU INTRAMUSKULARNOM INJEKCIJOM DUBOKO U PODRUČJE
GLUTEUSA**

NE DAVATI LIJEK INTRAVENSKI NITI SUPKUTANO

Rekonstitucija

KORAK 1: Priprema pribora

Pakiranje sadrži:

- Bočicu ZYPADHERA praška za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
- Bočicu otapala za lijek ZYPADHERA
- Jednu hipodermalnu štrcaljku i zaštićenu iglu (hipodermalna naprava)
- Jednu hipodermalnu zaštićenu iglu od 19G i duljine 38 mm
- Dvije hipodermalne zaštićene igle od 19G i duljine 50 mm
- Uputu o lijeku
- Uputu za rekonstituciju i primjenu (ovaj letak)
- Sigurnosne informacije i upute za uporabu hipodermalne naprave



Preporučuje se koristiti rukavice jer ZYPADHERA može uzrokovati nadražaj kože.

Rekonstituirajte ZYPADHERA prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem samo s otapalom koje se nalazi u pakiranju, koristeći standardne aseptičke tehnike za pripremu parenteralnih pripravaka.

KORAK 2: Određivanje volumena otapala za rekonstituciju

Sljedeća tablica prikazuje potrebnu količinu otapala za pripremu ZYPADHERA praška za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

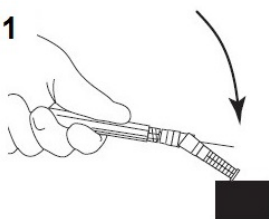
ZYPADHERA Količina u bočici (mg)	Volumen otapala koji se dodaje (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Važno je napomenuti da je u bočici više otapala nego što je potrebno za rekonstituciju.

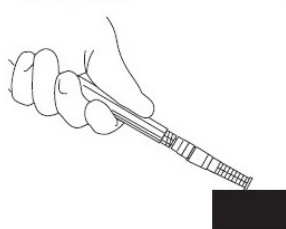
KORAK 3: Rekonstitucija lijeka ZYPADHERA

1. Rastresite prašak lagano lupkajući bočicu.
2. Otvorite zajedničko pakiranje hipodermalne štrcaljke i igle sa zaštitnim pokrovom za iglu. Otvorite blister vrećicu i izvadite pribor. Pričvrstite štrcaljku (ako već nije pričvršćena) na Luer nastavak zaštitnog pokrova igle tako da je lagano zakrenete. Namjestite iglu čvrsto na štrcaljku pritišćući je i okrećući u smjeru kazaljke na satu, a zatim povlačenjem ravno skinite kapicu s igle. Ako se ne pridržavate ovih uputa, možete se ozlijediti iglom.
3. Izvucite prethodno utvrđeni volumen otapala (korak 2) u štrcaljku.
4. Ubrizgajte volumen otapala u bočicu s praškom.
5. Izvucite zrak da izjednačite tlak u bočici.
6. Izvadite iglu držeći bočicu uspravno kako bi se spriječio gubitak otapala.
7. Namjestite pokrov za zaštitu igle. Pritisnite iglu u pokrov koristeći jednu ruku. Koristeći jednu ruku NJEŽNO pritisnite pokrov na ravnu površinu. KADA JE POKROV PRITISNUT (Slika 1), IGLA JE ČVRSTO UGLAVLJENA U POKROV (Slika 2).
8. Vizualno provjerite da je igla potpuno uglavljena u zaštitni pokrov. Skinite iglu sa zaštitnim pokrovom sa štrcaljke tek onda kada je to potrebno zbog određenog medicinskog postupka. Uklonite iglu sa zaštitnim pokrovom stišući Luer kapu palcem i kažiprstom, držeći slobodne prste podalje od onog kraja pribora na kojem se nalazi vrh igle (Slika 3).

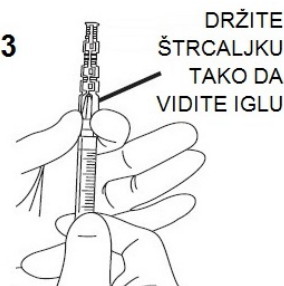
Slika 1



Slika 2



Slika 3



9. Čvrsto i opetovano lupkajte bočicom po tvrdoj površini sve dok više nema vidljivih čestica praška. Zaštitite površinu da biste ublažili udarac. (vidjeti Sliku A)



Slika A: Čvrsto lupkajte da se promiješa

10. Vizualno provjerite sadrži li suspenzija grudice. Nesuspendirani prašak stvara svijetložute, suhe grudice zalijepljene za stijenke bočice. Može biti potrebno dodatno lupkanje ako se vide zaostale grudice. (vidjeti Sliku B)



Nesuspendirano: vidljive grudice



Suspendirano: nema grudica

Slika B: Provjerite ima li nesuspendiranog praška i ponovite lupkanje ako je potrebno.

11. Snažno protresite bočicu dok suspenzija ne postane homogena i konzistentna po boji i teksturi. Suspendirani lijek bit će žut i neproziran. (vidjeti Sliku C)



Slika C: Snažno protresite bočicu

Ako se stvori pjena, ostavite bočicu da miruje dok se pjena ne slegne. Ako se lijek ne iskoristi odmah, potrebno ga je kasnije snažno protresti da se resuspendira. Rekonstituiran lijek ZYPADHERA je stabilan tijekom 24 sata u bočici.

Primjena

KORAK 1: Injiciranje lijeka ZYPADHERA

Sljedeća tablica prikazuje konačni volumen suspenzije lijeka ZYPADHERA koji se daje u injekciji. Koncentracija suspenzije je 150 mg/ml olanzapina.

Doza (mg)	Konačni volumen za injiciranje (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Odredite koja igla će biti korištena za davanje injekcije bolesniku. Za pretile bolesnike preporučuje se igla od 50 mm za injekciju:
 - Ako se za injekciju upotrebljava igla od 50 mm, pričvrstite zaštićenu iglu od 38 mm na štrcaljku kako biste navukli potrebnu količinu suspenzije.
 - Ako se za injekciju upotrebljava igla od 38 mm, pričvrstite zaštićenu iglu od 50 mm na štrcaljku kako biste navukli potrebnu količinu suspenzije.
2. Polako navucite potrebnu količinu. U bočici će ostati određena količina lijeka.
3. Namjestite zaštitni pokrov igle i uklonite iglu sa štrcaljke.
4. Pričvrstite odabranu zaštićenu iglu od 50 mm ili 38 mm na štrcaljku prije injiciranja. Kada se suspenzija navuče iz bočice, mora se odmah injicirati.
5. Odredite i pripremite mjesto za injekciju u području gluteusa. **NE INJICIRAJTE INTRAVENSKI NITI SUPKUTANO.**
6. Aspirirajte nekoliko sekundi kako bi bili sigurni da nema pojave krvi nakon ulaska igle u mišić. Ukoliko se pojavi krv u štrcaljki, štrcaljku i dozu lijeka treba ukloniti te ponoviti postupak rekonstitucije i primjene. Lijek treba injicirati uz stalan, kontinuirani pritisak. **NE MASIRATI MJESTO INJICIRANJA.**
7. Namjestite zaštitni pokrov igle (Slika 1 i 2)
8. Uklonite bočicu, štrcaljku, iskorištene igle, dodatnu iglu i neiskorišteno otapalo u skladu s primjerenim kliničkim postupcima. Bočice su za jednokratnu uporabu.