

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYPADHERA 210 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
ZYPADHERA 300 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
ZYPADHERA 405 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

ZYPADHERA 210 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

210 mg olanzapinnak megfelelő olanzapin-pamoát-monohidráatot tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően a szuszpenzió milliliterenként 150 mg olanzapint tartalmaz.

ZYPADHERA 300 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

300 mg olanzapinnak megfelelő olanzapin-pamoát-monohidráatot tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően a szuszpenzió milliliterenként 150 mg olanzapint tartalmaz.

ZYPADHERA 405 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

405 mg olanzapinnak megfelelő olanzapin-pamoát-monohidráatot tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően a szuszpenzió milliliterenként 150 mg olanzapint tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

A ZYPADHERA 1 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1 ml oldószerben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz.

Por: sárga színű, szilárd anyag.

Oldószer: tiszta, színtelen vagy kissé sárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Schizophrenia fenntartó kezelése felnőtt betegek esetében, ha állapotuk az orális olanzapinnal végzett akut kezelés során megfelelően stabilizálódott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ZYPADHERA 210 mg, 300 mg vagy 405 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz készítményt tilos összetéveszteni az olanzapin 10 mg por oldatos injekcióhoz készítménnyel.

Adagolás

A betegeket a ZYPADHERA alkalmazása előtt a tolerálhatóság és a terápiás válasz megállapítása érdekében először orális olanzapinnal kell kezelni.

Az első ZYPADHERA dózis meghatározásához minden betegnél figyelembe kell venni az 1. táblázat adagolási sémáját.

1. táblázat ZYPADHERA javasolt adagolási sémája per os olanzapinnal összehasonlítva

A célként kitűzött per os olanzapin dózis	A ZYPADHERA javasolt kezdő dózisa	2 hónapos ZYPADHERA-kezelést követő fenntartó adag
10 mg/nap	210 mg/2 hét vagy 405 mg/4 hét	150 mg/2 hét vagy 300 mg/4 hét
15 mg/nap	300 mg/2 hét	210 mg/2 hét vagy 405 mg/4 hét
20 mg/nap	300 mg/2 hét	300 mg/2 hét

Dózisbeállítás

A kezelés első egy - két hónapjában a betegeknél gondosan ellenőrizni kell a relapszus jeleit. Az antipszichotikus kezelés alatt a beteg klinikai állapotának javulása több napot vagy néhány hetet is igénybe vehet. A betegeket ezen időszak alatt szorosan ellenőrizni kell. A terápia során a későbbiekben a dózis az egyéni klinikai státusz alapján módosítható. A klinikai állapot ismételt felmérését követően az adagot a 2-hetenkénti 150 - 300 mg-os vagy a 4-hetenkénti 300 - 405 mg-os tartományon belül lehet beállítani (1. táblázat).

Kiegészítő kezelés

A kettős-vak klinikai vizsgálatok során orális olanzapinnal való kiegészítést nem engedélyeztek. Amennyiben az orális olanzapinnal való kiegészítés klinikailag javallt, akkor az olanzapin mindkét formulából adódó teljes adagja nem haladhatja meg a maximális orális dózisonak megfelelő 20 mg/nap adagot.

Átállás egyéb antipszichotikumokra

Nem állnak rendelkezésre olyan módszeresen gyűjtött adatok, amelyek specifikusan a ZYPADHERA-kezelésről egyéb antipszichotikumokra történő átállásra vonatkoznak. Az olanzapin-pamoát só lassú oldódása által biztosított, lassú, folyamatos - az utolsó injekciót követően megközelítőleg hat-nyolc hónap múlva befejeződő - olanzapin-felszabadulás miatt egyéb antipszichotikumokra történő átálláskor (amennyiben az orvosilag indokolt), szakorvosi felügyelet szükséges, különösen a ZYPADHERA-terápia felfüggesztése utáni első 2 hónapban.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Idős (65 év feletti) betegeknél nem vizsgálták módszeresen a ZYPADHERA-t. A ZYPADHERA idős populáció kezelésére nem ajánlott, kivéve, ha orális olanzapin alkalmazásával korábban beállítottak egy jól tolerált és hatásos adagolási sémát. Az alacsonyabb kezdő dózis (150 mg/4 hét) rutinszerűen nem javallt, de megfontolandó azoknál a 65 éves és idősebb betegeknél, akiknél ezt klinikai tényezők indokolják. ZYPADHERA-kezelés elindítása nem ajánlott 75 évesnél idősebb betegeknél (lásd 4.4 pont).

Vese- és/vagy májkárosodás

Ilyen betegeknél a ZYPADHERA nem alkalmazható, kivéve, ha orális olanzapin alkalmazásával korábban beállítottak egy jól tolerált és hatásos adagolási sémát. Alacsonyabb kezdő dózis (150 mg 4-hetente) alkalmazása mérlegelendő ezeknél a betegeknél. Közepes fokú májelégtelenség (cirrhosis, Child-Pugh A vagy B stádium) eseteiben a kezdő dózis 4-hetente 150 mg legyen, amit csak elővigyázatosan lehet emelni.

Dohányzók

Nemdohányzók esetén a kezdő dózist és a dózistartományt nem kell rutinszerűen módosítani a dohányzókhoz képest. Az olanzapin metabolizmusát fokozhatja a dohányzás. Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség szerint megfontolandó az olanzapin dózisának emelése (lásd 4.5 pont).

Amennyiben egyszerre több olyan tényező is jelen van, ami lassúbb metabolizmust eredményezhet (női nem, idős kor, nemdohányzó státusz), megfontolandó a dózis csökkentése. Ezeknél a betegeknél a dózis emelése (amennyiben szükséges) óvatosságot igényel.

Gyermekek és serdülők

A ZYPADHERA biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Adagolás

KIZÁRÓLAG INTRAMUSCULARIS ALKALMAZÁSRA. NEM ADHATÓ BE INTRAVÉNÁSAN VAGY SUBCUTAN (lásd 4.4 pont).

A ZYPADHERA kizárólag mélyen, intramuscularisan, glutealis injekcióként adható. A készítmény beadását a megfelelő injekciós technikára kiképzett egészségügyi dolgozó végezheti, és csak olyan helyen, ahol az injekció beadását követően a beteg megfigyelése, illetve túladagolás esetén a megfelelő orvosi ellátás elérhetősége biztosítható.

Az egyes injekciók beadását követően a betegeket megfelelően képzett személyzettel rendelkező egészségügyi ellátóhelyen legalább 3 órán keresztül megfigyelés alatt kell tartani az olanzapin túladagolással összefüggő panaszok és tünetek észlelése érdekében. Közvetlenül az egészségügyi ellátóhely elhagyása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg éber, orientált és nem jelentkezik nála semmilyen, túladagolásra utaló panasz, illetve tünet. Túladagolás gyanúja esetén a szoros orvosi felügyeletet és megfigyelést addig kell folytatni, amíg a vizsgálat nem igazolja a panaszok és tünetek megszűnését (lásd 4.4 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél olanzapin túladagolással összefüggő bármilyen panasz vagy tünet észlelhető, a 3 órás megfigyelési időszakot a klinikailag megfelelő ideig meg kell hosszabbítani.

Az alkalmazásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Zártugú glaucoma ismert kockázatával rendelkező betegek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Különösen vigyázni kell a megfelelő injekciós technika alkalmazására, hogy elkerülhető legyen a véletlenszerű intravascularis vagy subcutan beadás (lásd 6.6 pont).

Alkalmazás akutan agitált vagy súlyosan pszichotikus állapotban levő betegeknél

A ZYPADHERA nem alkalmazható olyan, schizophreniában szenvedő betegek kezelésére, akik olyan akutan agitált vagy súlyosan pszichotikus állapotban vannak, ami a tünetek azonnali kontrollját indokolja.

Poszt-injekciós szindróma

A forgalomba hozatalt megelőző klinikai vizsgálatok során a betegeknél olanzapin-túladagolás okozta panaszoknak és tüneteknek megfelelő reakciókról számoltak be ZYPADHERA injekció beadását követően. Ezek a reakciók az injekciók kevesebb mint 0,1%-ában és a betegek megközelítőleg 2%-ánál fordultak elő. Az ilyen betegek többségénél szédációs tünetek (a súlyossági fok enyhétől a kómaig terjedt) és/vagy delirium (beleértve a zavartságot, dezorientációt, izgatottságot, szorongást és egyéb kognitív zavarokat) jelentkezett. Egyéb észlelt tünetek közé tartoznak az extrapyramidalis tünetek, dysarthria, ataxia, agresszió, szédülés, gyengeség, hypertensio és görcsroham. A legtöbb esetben ehhez a reakcióhoz társuló kezdeti panaszok és tünetek az injekció beadását követő 1 órán belül jelentkeztek, és minden esetben teljes felépülésről számoltak be 24–72 órán belül az injekciót követően. Ezek a reakciók ritkán (1000 injekcióból 1-nél kevesebbszer) fordultak elő 1–3 óra elteltével és nagyon ritkán (10 000 injekcióból 1-nél kevesebbszer) több mint 3 óra után. A betegeket tájékoztatni kell erről a lehetséges kockázatról, továbbá arról, hogy a ZYPADHERA beadását követően minden alkalommal 3 órás, egészségügyi ellátóhelyen folytatott megfigyelés szükséges. A

ZYPADHERA forgalomba hozatali engedélyezése óta a poszt-injekciós szindrómával kapcsolatos forgalomba hozatalt követő jelentések rendszerint megegyeznek a klinikai vizsgálatok során tapasztaltakkal.

Minden injekció beadását követően a betegeket az olanzapin túlادagolással összefüggő panaszok és tünetek észlelése érdekében megfelelően képzett személyzettel rendelkező egészségügyi ellátóhelyen legalább 3 órán keresztül kell megfigyelés alatt tartani.

Közvetlenül az egészségügyi ellátóhely elhagyása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg éber, orientált és nem jelentkezik nála a túlادagolással összefüggő panaszok és tünetek. Túlادagolás gyanújakor a szoros orvosi felügyeletet és megfigyelést addig kell folytatni, amíg a vizsgálat nem igazolja a jelek és tünetek megszűnését. Azoknál a betegeknél, akiknél olanzapin túlادagolással összefüggő bármilyen panasz vagy tünet észlelhető, a 3 órás megfigyelési időszakot ki kell terjeszteni a klinikailag megfelelő ideig.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy az injekció beadását követően a nap hátralévő részében figyeljenek éberen a poszt-injekciós mellékhatások miatt másodlagosan jelentkező, a túlادagolással összefüggő panaszokra és tünetekre, legyen módjuk segítség kérésére, ha szükséges, továbbá arra, hogy ezen idő alatt ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket (lásd 4.7 pont).

Amennyiben az injekciót követő mellékhatások kezeléséhez elengedhetetlenek a parenterális benzodiazepinek, a nagyfokú szedáció és kardiorespiratórikus depresszió észlelésére ajánlott a klinikai státusz körültekintő értékelése (lásd 4.5 pont).

Az injekció beadásának helyén fellépő nemkívánatos események

Az injekció beadásának helyén fellépő leggyakoribb mellékhatás a fájdalom volt. Az esetek többségében „enyhe” és „közepes” fokú fájdalomról számoltak be. Az injekció beadásának helyén fellépő mellékhatás előfordulása esetén megfelelő intézkedéseket kell tenni az események kezelésére (lásd 4.8 pont).

Demenciával összefüggő pszichózis és/vagy viselkedési zavarok

Az olanzapin alkalmazása nem javasolt demenciával összefüggő pszichózisban és/vagy viselkedési zavarban szenvedő betegeknél a mortalitás növekedése, valamint a cerebrovascularis katasztrófa kockázata miatt. A demenciával kapcsolatos pszichózisban és/vagy viselkedési zavarban szenvedő idős betegek (átlagos életkor 78 év) placebo-kontrollos (6-12 hét időtartamú) klinikai vizsgálataik során az orális olanzapinnal kezelt betegek halálozásának incidenciája kétszer magasabb volt a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 3,5% vs. 1,5%). A halálozás magasabb incidenciája nem függött össze az olanzapin adagjával (az átlagos napi adag 4,4 mg) vagy a kezelés időtartamával. Azok a kockázati tényezők, amelyek ebben a betegpopulációban hajlamosíthatnak a mortalitás növekedésére, a következők: 65 év feletti életkor, dysphagia, sedatio, alultápláltság és dehidráció, tüdőbetegségek (pl. pneumonia aspirációval vagy anélkül) vagy benzodiazepinek egyidejű használata. Azonban az orális olanzapinnal kezelt betegek halálozási incidenciája ezektől a kockázati tényezőktől függetlenül magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeké.

Ugyanezen klinikai vizsgálatok során cerebrovascularis mellékhatásokat jelentettek (pl. stroke, transiens ischaemiás attack), melyek között halálos kimenetelűek is voltak. Az orális olanzapinnal kezelt betegeknél a cerebrovascularis nemkívánatos események incidenciája háromszor magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben: 1,3% vs 0,4%). Minden, orális olanzapinnal és placebóval kezelt betegnél, akinél cerebrovascularis esemény jelentkezett, voltak előzetesen fennálló kockázati tényezők. A 75 év feletti életkort és a vascularis/kevert típusú demenciát az olanzapin-kezeléshez társuló cerebrovascularis nemkívánatos események kockázati tényezőjeként azonosították. Az olanzapin hatásosságát nem mutatták ki ezekben a vizsgálatokban.

Parkinson-kór

Parkinson-kóros betegeknél a dopamin-agonistákhoz társuló pszichózis kezelésére az olanzapin alkalmazása nem javasolt. A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran jelentették a Parkinson-kór tünetegyüttesének és a hallucinációknak a romlását, gyakrabban, mint placebo-kezelés mellett (lásd

4.8 pont), és a pszichotikus tünetek kezelésében az orális olanzapin nem volt hatékonyabb a placebónál. Ezekben a vizsgálatokban kezdeti követelmény volt, hogy a betegek állapota a Parkinson elleni (dopamin-agonista) gyógyszerek legalacsonyabb hatékony adagja mellett stabil legyen, és az egész vizsgálat során ugyanazokat a Parkinson elleni gyógyszereket és adagolásokat kapják. Az orális olanzapin-kezelést napi 2,5 mg-os adaggal kezdték és a vizsgáló megítélése alapján legfeljebb napi 15 mg-os adagig titrálták.

Neuroleptikus malignus szindróma (NMS)

Az NMS a neuroleptikumokhoz társuló, potenciálisan életveszélyes állapot. Ritka, NMS-ként jelentett esetekről orális olanzapin-kezelés kapcsán is beszámoltak. Az NMS klinikai jelei: hyperpyrexia, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot és a vegetatív instabilitás megnyilvánulása (szabálytalan pulzus vagy ingadozó vérnyomás, tachycardia, verejtékezés és cardialis dysrhythmia). További jelek közé tartozhat az emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. Ha egy betegnél NMS-ra jellemző panaszok és tünetek alakulnak ki, vagy az NMS további klinikai megnyilvánulásai nélkül jelentkezik tisztázatlan eredetű magas láz, minden neuroleptikumnak, köztük az olanzapinnak az adagolását is fel kell függeszteni.

Hyperglykaemia és diabetes

Nem gyakran hyperglykaemiáról és/vagy esetenként ketoacidosisról vagy kómával járó diabetes kialakulásáról vagy exacerbációjáról számoltak be, amely néhány esetben halállal végződött (lásd 4.8 pont). Néhány esetben beszámoltak ezt megelőző testtömeg-növekedésről, ami hajlamosító tényező lehet. Megfelelő klinikai ellenőrzés ajánlott az antipszichotikumokra vonatkozó irányelvek szerint, pl. a vércukorszint mérése a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően évente. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel (beleértve a ZYPADHERA-t) kezelt betegeknél figyelni kell a hyperglykaemia okozta panaszok és tünetek (mint a polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség) jelentkezésére, és a diabeteses betegeket, illetve a diabetes kockázati tényezőivel rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, hogy vércukorszint szabályozásuk nem rosszabbodott-e. Rendszeresen ellenőrizni kell a testtömeget, pl. a kezelés megkezdése előtt, 4, 8 és 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően negyedévente.

Lipidszintek változásai

Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban a lipidszintek nemkívánatos változásait észlelték az olanzapinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A lipidszintek változásait a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni, különösen a dyslipidaemiás betegeknél és a lipidanyagcsere-zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Antipszichotikus hatású gyógyszerekkel kezelt betegeknél (beleértve a ZYPADHERA-t) az antipszichotikumokra vonatkozó irányelveknek megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a lipidszinteket, pl. a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően 5 évente.

Antikolinerg hatás

Míg az olanzapin *in vitro* antikolinerg hatást mutatott, a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok szerint az ezzel összefüggő események incidenciája alacsony volt. Mindazonáltal, mivel kísérőbetegségekben szenvedő betegek olanzapin-kezelésével kapcsolatban korlátozott a klinikai tapasztalat, ezért óvatosság szükséges, ha a készítményt prostata hypertrophiában vagy paralyticus ileusban és hasonló állapotokban írja elő az orvos.

Májműködés

Gyakran megfigyelték a máj aminosztransferázok, ALT, AST átmeneti, tünetmentes emelkedését, különösen a kezelés kezdetén. Az olyan betegeknél, akiknél az ALT és/vagy az AST emelkedett, akiknél a májkárosodás okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, akiknél a máj korlátozott funkcionális rezervkapacitásával járó állapot áll fenn, és az olyan betegeknél, akiket potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel kezeltek, elővigyázatosság szükséges és kontrollvizsgálat elvégzéséről kell gondoskodni. Azokban az esetekben, amikor hepatitist állapítottak meg (beleértve a hepatocellularis, cholestaticus vagy kevert típusú májkárosodást), az olanzapin-kezelést abba kell hagyni.

Neutropenia

Elővigyázatosság szükséges a következő betegeknél: bármely okból kialakult leukopenia és/vagy neutropenia, ismerten neutropeniát okozó gyógyszerek, gyógyszer által kiváltott csontvelődepresszió/toxicitás a kórelőzményben, kísérőbetegség által kiváltott csontvelődepresszió, sugár- vagy kemoterápia és hypereosinophiliával járó vagy myeloproliferatív kórképek. Olanzapin és valproát együttes alkalmazásakor gyakran jelentettek neutropéniát (lásd 4.8 pont).

A kezelés abbahagyása

Az orális olanzapin-kezelés hirtelen leállításakor ritkán ($\geq 0,01\%$ és $< 0,1\%$) akut tünetekről számoltak be, mint a verejtékezés, álmatlanság, tremor, nyugtalanság, hányinger vagy hányás.

QT-távolság

Klinikai vizsgálatokban klinikailag jelentős QTc -megnyúlás (Fridericia szerinti QT-korrektúra [QTcF] ≥ 500 millisecundum [msec] bármikor a vizsgálat során, azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor a QTcF < 500 msec volt) nem gyakran ($0,1\% - 1\%$) fordult elő az orális olanzapinnal kezelt betegeknél, és a társuló cardialis eseményekben nem volt jelentős eltérés a placebo-csoporthoz képest. Az olanzapin por oldatos injekcióhoz készítménnyel vagy ZYPADHERA-val végzett klinikai vizsgálatok során az olanzapin nem járt az abszolút QT- vagy QTc-intervallum tartós megnyúlásával. Azonban, körütekintés szükséges, ha az olanzapint egyéb QTc-megnyúlást okozó gyógyszerrel adják együtt, különösen idős korban, veleszületett hosszú QT-szindrómás betegeknél, pangásos szívelégtelenségben, szívizom hypertrophiában, hypokalaemiában vagy hypomagnesaemiában.

Thromboembolisatio

Az olanzapin-kezelés és a vénás thromboembolisatio időbeni összefüggéséről nem gyakran ($\geq 0,1\%$ és $< 1\%$) beszámoltak. A vénás thromboembolisatio és az olanzapin-kezelés között oki összefüggést nem állapítottak meg. Mindazonáltal, mivel a schizophreniában szenvedő betegeknél gyakran észlelhetők a vénás thromboembolisatio szerzett kockázati tényezői, a vénás thromboembolisatio minden lehetséges rizikófaktorát (pl. a betegek immobilizációját) azonosítani kell, és preventív lépéseket kell tenni.

Általános központi idegrendszeri hatás

Az olanzapin elsődleges központi idegrendszeri hatásai miatt a centrálisan ható egyéb gyógyszerekkel és alkohollal való együttes alkalmazáskor óvatosság szükséges. Mivel *in vitro* dopamin-antagonista hatást mutat, az olanzapin antagonizálhatja a direkt vagy indirekt dopamin-agonisták hatását.

Görcsrohamok

Olanzapint csak körütekintéssel szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsroham vagy a görcsküszöböt csökkentő tényezők szerepelnek. Olanzapinnal kezelt betegeknél nem gyakran jelentették görcsrohamok előfordulását. A legtöbb ilyen esetben az anamnézisben szereplő görcsrohamról vagy a görcsrohamok rizikófaktorairól számoltak be.

Tardiv dyskinesia

Az egy évig vagy ennél rövidebb ideig tartó összehasonlító vizsgálatokban olanzapin esetében a kezelés során kialakuló dyskinesia incidenciája statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindazonáltal, hosszan tartó expozíció során a tardiv dyskinesia kialakulásának kockázata növekszik, ezért, ha tardiv dyskinesia panaszai vagy tünetei jelennek meg, mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését vagy a kezelés abbahagyását. A terápia megszüntetése után ezek a tünetek átmenetileg súlyosbodhatnak vagy éppenséggel csak a kezelés után jelentkezhetnek.

Orthostatikus hypotonia

Orthostatikus hypotóniát ritkán észleltek idős betegeknél az olanzapinnal végzett klinikai vizsgálatok során. 65 éves kor felett a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt.

Hirtelen szívhalál

Az olanzapin forgalomba hozatalát követő jelentésekben hirtelen haláleseteket írtak le az olanzapint alkalmazó betegeknél. Egy retrospektív obszervációs kohorsz vizsgálatban az olanzapinnal kezelt betegeknél megközelítőleg kétszeres volt a feltételezett hirtelen szívhalál kockázata azokhoz a

betegekhez képest, akik nem szedtek antipszichotikumokat. A vizsgálatban az olanzapin kockázata hasonló volt egy összesített elemzésben szereplő, atípusos antipszichotikumok kockázatához.

Gyermekek és serdülők

Az olanzapin alkalmazása nem javallt gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél. A 13-17 éves betegeken végzett vizsgálatok során többféle mellékhatást jelentettek, beleértve a hízást, változásokat a metabolikus paraméterekben és a prolaktinszintek emelkedéseit (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Alkalmazás időseknél (75 év felett)

A 75 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan nem áll rendelkezésre a ZYPADHERA alkalmazásával kapcsolatos információ. A biokémiai és fiziológiai változások, valamint az izomtömeg csökkenése miatt a betegek ezen alcsoportjában nem javasolt kezelést elindítani ezzel a formulával.

Segédanyagok

Poliszorbát

Ez a gyógyszer 1 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1 ml oldószerben. Feloldást követően a ZYPADHERA 210 mg 1,3 mg, a ZYPADHERA 300 mg 1,8 mg és a ZYPADHERA 405 mg 2,3 mg poliszorbát 80-at tartalmaz. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

Nátrium

Feloldás után a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteknél végeztek.

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik hypotenziót vagy szedációt előidéző gyógyszereket kapnak.

Az olanzapin hatását befolyásoló potenciális interakciók

Mivel az olanzapin a CYP1A2-n keresztül metabolizálódik, ezért a kifejezetten ezt az izoenzimet indukáló vagy gátló hatóanyagok befolyásolhatják az olanzapin farmakokinetikáját.

CYP1A2 indukció

Dohányzás, valamint karbamazepin-kezelés fokozhatja az olanzapin metabolizmusát, ami csökkent olanzapin-koncentrációhoz vezethet. Csak enyhe, illetve közepes mértékű olanzapin-clearance növekedést észleltek. Ennek klinikai következményei valószínűleg korlátozottak, de javasolt a klinikai monitorozás, és szükség esetén megfontolandó az olanzapin-adag emelése (lásd 4.2 pont).

CYP1A2 gátlás

A specifikus CYP1A2-inhibitor fluvoxaminról kimutatták, hogy jelentősen gátolja az olanzapin metabolizmusát. Fluvoxamin alkalmazását követően az olanzapin C_{max} -értéke nemdohányzó nőknél átlagosan 54%-kal, dohányzó férfiaknál 77%-kal nőtt. Az olanzapin AUC-értékének átlagos növekedése sorrendben 52%, ill. 108% volt. Fluvoxamint vagy bármely más CYP1A2-inhibítort, pl. ciprofloxacint szedő betegeknél megfontolandó az alacsonyabb kezdő olanzapin-dózis alkalmazása. Amennyiben CYP1A2-inhibitor kezelést kezdenek, mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését.

A fluoxetin (CYP2D6-inhibitor), savközömbösítők (alumínium, magnézium) vagy cimetidin egyszeri adagjairól nem állapították meg, hogy jelentősen befolyásolnák az olanzapin farmakokinetikáját.

Az olanzapin lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre

Az olanzapin antagonizálhatja a direkt és indirekt dopamin-agonisták hatását.

Az olanzapin *in vitro* nem gátolja a fő CYP450 izoenzimeket (pl. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Így különösebb interakció nem várható, amit az *in vivo* vizsgálatok is igazoltak, melyek során nem állapították meg a következő hatóanyagok metabolizmusának gátlását: triciklikus antidepresszánsok (főként a CYP2D6 útvonalat jelképezik), warfarin (CYP2C9), teofillin (CYP1A2) és diazepam (CYP3A4 és 2C19).

Az olanzapin nem mutatott interakciót lítiummal vagy biperidennel való együttadás esetén.

A valproát plazmaszintjeinek terápiás monitorozásakor észlelt adatok nem utalnak arra, hogy egyidejű olanzapin-kezelés bevezetése után a valproát adagját módosítani kellene.

Általános központi idegrendszeri hatás

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik alkoholt fogyasztanak, vagy olyan gyógyszereket kapnak, melyek a központi idegrendszer depresszióját válthatják ki.

Demenciában szenvedő Parkinson-kóros betegeknél az olanzapin és Parkinson-kór elleni gyógyszerek egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

QTc szakasz

Óvatosság szükséges, ha az olanzapint olyan gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, amelyek igazoltan a QTc-szakasz megnyúlását okozzák (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél nem végeztek megfelelő és jól kontrollált klinikai vizsgálatokat. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy amennyiben az olanzapin-kezelés alatt teherbe esnek vagy terhességet terveznek, erről tájékoztassák kezelőorvosukat. Mindazonáltal, mivel a humán tapasztalat korlátozott, terhesség alatt az olanzapin csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny indokolja a lehetséges magzati kockázatot.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve az olanzapint) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, izomtónus fokozódás, izomtónus csökkenés, remegés, aluszékonyosság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Szoptatás

Egészséges szoptató nőknél végzett vizsgálatban a per os adagolt olanzapin kiválasztódott az anyatejbe. A becslések szerint a csecsemők átlagos expozíciója (mg/kg) steady state állapotban az anya olanzapin-adagjának (mg/kg) 1,8%-a volt. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne szoptassák csecsemőjüket, ha olanzapint szednek.

Termékenység

A termékenységre gyakorolt hatások nem ismertek (a preklinikai információkat lásd az 5.3 pontban).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mivel az olanzapin aluszékonytságot és szédülést okozhat, ezért a betegeket óvatosságra kell inteni a gépek kezelésével kapcsolatban, beleértve a gépjárművezetést is.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket az egyes injekciók beadását követően a nap hátralévő részében, mivel fennáll a poszt-injekciós szindróma lehetősége, ami az olanzapin-túladagolásnak megfelelő tünetekhez vezethet (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Olanzapin pamoát alkalmazása kapcsán látott mellékhatások

A ZYPADHERA alkalmazásakor poszt-injekciós szindrómának nevezett reakciók fordultak elő, amelyek az olanzapin túladagolásnak megfelelő tünetek kialakulásához vezettek (lásd 4.2 és 4.4 pont). A klinikai jelek és tünetek közé tartozott a szedáció (a súlyossági fok enyhétől a kómáig terjedt) és/vagy a delirium tünetei (beleértve a zavartságot, dezorientációt, agitációt, szorongást, és egyéb kognitív károsodást). Egyéb észlelt tünetek közé tartoznak az extrapyramidalis tünetek, dysarthria, ataxia, agresszió, szédülés, gyengeség, hypertensio és görcsroham.

A ZYPADHERA-terápiában részesülő betegeknél megfigyelt további mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket az orális olanzapinnál láttak. A ZYPADHERA-val végzett klinikai vizsgálatok során a szedáció volt az egyetlen olyan mellékhatás, amelyet statisztikailag szignifikánsan magasabb arányban jelentettek a ZYPADHERA-csoportban, mint a placebo-csoportban (ZYPADHERA 8,2%, placebo 2,0%). Az összes ZYPADHERA-kezelésben részesülő beteg közül 4,7%-nál jelentettek szedációt.

A ZYPADHERA-val végzett klinikai vizsgálatokban az injekció beadásának helyén fellépő mellékhatások aránya körülbelül 8% volt. Az injekció beadásának helyén jelentkező, leggyakrabban jelzett mellékhatás a fájdalom volt (5%); néhány egyéb jelentett mellékhatás (csökkenő gyakoriságban): noduláris típusú reakciók, erythema jellegű reakciók, aspecifikus reakciók az injekció beadásának helyén, irritáció, oedemás reakciók, véraláfutás, vérzés és anaesthesia. Ezek az események a betegek kb. 0,1-1,1%-ánál fordultak elő.

A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő spontán mellékhatás bejelentésekből származó adatok áttekintése alapján az injekció beadási helyén kialakult tályogot ritkán ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$) jelentették.

Olanzapin alkalmazása kapcsán látott mellékhatások

Az alábbiakban felsorolásra kerülő nemkívánatos hatásokat olanzapin adagolását követően figyelték meg.

Felnöttek

A klinikai vizsgálatok során az olanzapin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt leggyakoribb (a betegek $\geq 1\%$ -ánál észlelt) mellékhatás az aluszékonyság, testtömeg-növekedés, eosinophilia, a prolaktin- koleszterin-, vércukor- és trigliceridszintek emelkedése (lásd 4.4 pont), glucosuria, étvágyfokozódás, szédülés, akathisia, parkinsonismus, leukopenia, neutropenia (lásd 4.4 pont), dyskinesia, orthostatikus hypotonia, antikolinerg hatások, a hepaticus aminosztransferázok aktivitásának átmeneti, tünetmentes emelkedése (lásd 4.4 pont), kiütés, gyengeség, fáradtság, láz, arthralgia, emelkedett alkalikus foszfatázszint, magas gamma-glutamiltranszferázszint, magas húgysavszint, magas kreatinin-foszfokinázszint és oedema volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázat a spontán jelentésekből származó és a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat és laboratóriumi vizsgálati eredményeket sorolja fel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$), ritka ($1/10\ 000$ – $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
	Eosinophilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Thrombocyto- penia ¹¹	

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
		Túlérzékenység ¹¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Testtömeg-növekedés ¹	Koleszterinszintek emelkedése ^{2,3} Vércukorszintek emelkedése ⁴ Trigliceridszintek emelkedése ^{2,5} Glucosuria Étvágyfokozódás	Diabetes kialakulása vagy exacerbációja, esetenként ketoacidosisal vagy kómával szövődve, beleértve néhány halállal végződő esetet (lásd 4.4 pont) ¹¹	Hypothermia ¹²	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Aluszékonyság	Szédülés Akathisia ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesia ⁶	Görcsrohamok, amelyek kapcsán a legtöbb esetben az anamnézisben szereplő görcsrohamról vagy a görcsrohamok kockázati tényezőiről számoltak be ¹¹ Dystonia (beleértve az oculogyriát is) ¹¹ Tardiv dyskinesia ¹¹ Amnesia ⁹ Dysarthria Dadogás ¹¹ Nyugtalan láb szindróma ¹¹	Neuroleptikus malignus szindróma (lásd 4.4 pont) ¹² A kezelés leállítását követő tünetek ^{7, 12}	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
		Bradycardia QT _c -megnyúlás (lásd 4.4 pont)	Kamrai tachycardia/ kamrafibrilláció, hirtelen bekövetkező halál (lásd 4.4 pont) ¹¹	
Érbetegségek és tünetek				
Orthostatikus hypotonia ¹⁰		Thrombo-embolisatio (beleértve a pulmonalis emboliát és mélyvénás thrombosit) (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
		Orrvérzés ⁹		

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	Enyhe, átmeneti antikolinerg hatások beleértve a székrekedést és a szájszárazságot	Hasi distensio ⁹ Fokozott nyáleválasztás ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
	Hepatikus aminoszterázok (ALT, AST) aktivitásának átmeneti, tünetmentes emelkedése, leginkább a kezelés elején (lásd 4.4 pont)		Hepatitis (beleértve a hepatocelluláris, cholestaticus vagy kevert típusú májkárosodást) ¹¹	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Fényérzékenységi reakció Hajhullás		Gyógyszerreakció eozinofiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS szindróma)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
	Arthralgia ⁹		Rhabdomyolysis ¹¹	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
		Vizelet inkontinencia Vizeletretenció Nehezebben induló vizeletürítés ¹¹		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				
				Újszülöttkori gyógyszerelvási tünetegyüttes (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
	Erectilis dysfunctio férfiaknál Csökkent libido férfiaknál és nőknél	Amenorrhoea Emlők megnagyobbodása Galactorrhoea nőknél Gynaecomastia/ emlők megnagyobbodása férfiaknál	Priapismus ¹²	

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	Gyengeség Fáradtság Oedema Láz ¹⁰ Fájdalom az injekció beadásának helyén		Tályog az injekció beadásának helyén	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Emelkedett prolaktinszintek ⁸	Alkalikus foszfatáz emelkedése ¹⁰ Magas kreatin-foszfokinázszint ¹¹ Magas gamma-glutamil-transzferáz-szint ¹⁰ Magas húgysavszint ¹⁰	Összbilirubinszint emelkedése		

¹ Klinikailag jelentős testtömeg-növekedést figyeltek meg minden kiindulási testtömeg index (BMI) kategóriában. Rövidtávú kezelést követően (átlagos időtartam 47 nap) a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ -os növekedése nagyon gyakori (22,2%), $\geq 15\%$ -os növekedése gyakori (4,2%) és $\geq 25\%$ -os növekedése nem gyakori volt (0,8%). Hosszútávú (legalább 48 hetes) expozíció során a betegek kiindulási testtömegének $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ és $\geq 25\%$ -os növekedése nagyon gyakori (64,4%, 31,7%, illetve 12,3%) volt.

² Az éhomi lipidértékek (összkoleszterin, LDL-koleszterin és trigliceridek) átlagos emelkedése nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél kiinduláskor nem volt a lipidanyagcsere zavarára utaló lelet.

³ Normál kiindulási éhomi szintek mellett figyelték meg ($< 5,17$ mmol/l), melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 6,2$ mmol/l). A kiinduláskor határértéken lévő éhomi összkoleszterinszint ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 6,2$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁴ Normál kiindulási éhomi szintek mellett figyelték meg ($< 5,56$ mmol/l), melyek értékei magas szintre emelkedtek (≥ 7 mmol/l). A kiinduláskor határértéken lévő éhomi vércukorszint ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) magas szintre emelkedése (≥ 7 mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁵ Normál kiindulási éhomi szintek mellett figyelték meg ($< 1,69$ mmol/l), melyek értékei magas szintre emelkedtek ($\geq 2,26$ mmol/l). A kiinduláskor határértéken lévő éhomi trigliceridszint ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) magas szintre emelkedése ($\geq 2,26$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

⁶ A klinikai vizsgálatok során a parkinsonismus és dystonia incidenciája szám szerint magasabb volt az olanzapinnal kezelt betegek körében, mint a placebo-csoportban, azonban statisztikailag nem volt szignifikáns különbség. Az olanzapinnal kezelt betegeknél ritkábban fordult elő parkinsonismus, akathisia és dystonia, mint az emelt haloperidol dózissal kezeltéknél. Mivel az előzetesen fennálló egyéni akut és tardiv extrapyramidalis mozgászavarokról nem áll rendelkezésre részletes információ, jelenleg nem lehet azt a következtetést levonni, hogy az olanzapin kisebb mértékben okoz tardiv dyskinesiót és/vagy más tardiv extrapyramidalis szindrómákat.

⁷ Az olanzapin-kezelés hirtelen leállítását követően jelentettek akut tüneteket, mint pl. verejtékezést, álmatlanságot, tremort, nyugtalanságot, hányingert és hányást.

⁸ A legfeljebb 12 hétig tartó klinikai vizsgálatok során a vizsgálat megkezdésekor normál prolaktinszintű, olanzapinnal kezelt betegek megközelítőleg 30%-ánál haladták meg a prolaktin-plazmakoncentrációk a normálérték felső határát. Ezeknek a betegeknek a többségénél az emelkedés általában enyhe volt, és a normálérték felső határának kétszerese alatt maradt.

⁹ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatás.

¹⁰ Az Olanzapin Integrált Adatbázisban szereplő klinikai vizsgálatokban mért eredmények értékelése alapján.

¹¹ A forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával meghatározott gyakorisággal jelentettek.

¹² A forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből azonosított mellékhatás, amelyet az Olanzapin Integrált Adatbázis felhasználásával, a 95%-os konfidencia intervallum felső határértékénél becsült gyakorisággal jelentettek.

Hosszú távú (legalább 48-hetes) expozíció

Az idő múlásával nőtt azon betegek aránya, akiknél kedvezőtlen, klinikailag jelentős változásokat figyeltek meg a testtömeg-növekedésben, vércukorszintben, össz-/LDL-/HDL-koleszterinben vagy trigliceridekben. Azoknál a felnőtt betegeknek, akik kezelése 9-12 hónapig tartott, az átlagos vércukorszint emelkedésének növekedési rátája kb. 6 hónap után lelassult.

Speciális betegcsoportokra vonatkozó további információk

Demenciában szenvedő idős betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során az olanzapin-kezelés a halálozás magasabb incidenciájával és cerebrovasculáris mellékhatásokkal társult a placebohoz képest (lásd 4.4 pontot is). Ebben a betegcsoportban az olanzapin alkalmazásával kapcsolatos nagyon gyakori mellékhatások a járászavar és az elesések voltak. Gyakran figyeltek meg tüdőgyulladást, testhőmérséklet emelkedést, levertséget, erythemát, vizuális hallucinációkat és vizelet inkontinenciát.

Parkinson-kórral összefüggő, gyógyszer (dopamin-agonista) által indukált pszichózisban szenvedő betegek klinikai vizsgálatok során a parkinsonos tünetegyüttes és a hallucinációk súlyosbodását figyelték meg, amelyek nagyon gyakran és sűrűbben jelentkeztek, mint a placebo esetében.

Egy, a bipoláris mániában szenvedő betegek bevonásával készült klinikai vizsgálat során valproát és olanzapin együttes alkalmazása esetén a neutropenia incidenciája 4,1% volt, amit elősegíthetett a valproát magas plazmaszintje. Olanzapin és lítium vagy valproát együttes adásakor gyakrabban ($\geq 10\%$) fordult elő tremor, szájszárazság, étvágyfokozódás és testtömeg-növekedés. Gyakran számoltak be beszédzavarról is. Olanzapin és lítium vagy divalproex kombinált alkalmazásakor az akut (legfeljebb 6 hétig tartó) kezelés alatt a betegek 17,4%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ -os növekedése. A bipoláris zavarban szenvedő betegek visszaesésének hosszútávú (legfeljebb 12 hónapig tartó) prevenció során olanzapin-kezelése során a betegek 39,9%-ánál fordult elő a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ -os növekedése.

Gyermekek és serdülők

Az olanzapin nem javallt gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők kezelésére. Bár nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, amit úgy terveztek, hogy a serdülőket felnőttekkel hasonlítsa össze, a serdülők bevonásával végzett vizsgálatok adatait összehasonlították a felnőtt vizsgálatok adataival.

A következő táblázat azokat a mellékhatásokat foglalja össze, melyeket gyakrabban jelentettek serdülő (13-17 éves) betegeknek, mint felnőtteknek, illetve azokat a mellékhatásokat, melyeket csak serdülő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során azonosítottak. A klinikailag jelentős testtömeg-növekedés ($\geq 7\%$) előfordulása serdülő populációban gyakoribbnak tűnik a felnőttekhez képest, összevethető expozíciók esetén. A testtömeg-növekedés nagysága és azon serdülő betegek aránya, akiknél klinikailag jelentős testtömeg-növekedést észleltek, nagyobb volt hosszútávú (legalább 24 hetes) expozíció esetén, mint rövidtávúnál.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A felsorolt gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Testtömeg-növekedés ¹³ , emelkedett trigliceridszint ¹⁴ , étvágyfokozódás. <i>Gyakori:</i> Emelkedett koleszterinszint ¹⁵
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Szedáció (beleértve a hypersomniát, levertséget, aluszékonyságot).
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori:</i> Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek <i>Nagyon gyakori:</i> Emelkedett hepatikus aminosztransferáz-aktivitás (ALT/AST; lásd 4.4 pont).
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei <i>Nagyon gyakori:</i> Összbilirubinszint csökkenése, emelkedett GGT, emelkedett prolaktinszintek a plazmában ¹⁶ .

¹³ Rövidtávú kezelést követően (átlagos időtartam 22 nap) a kiindulási testtömeg (kg) $\geq 7\%$ -os növekedése nagyon gyakori (40,6%), $\geq 15\%$ -os növekedése gyakori (7,1%) és $\geq 25\%$ -os növekedése gyakori (2,5%) volt. Hosszútávú (legalább 24 hetes) expozíció esetén a betegek 89,4%-ánál nőtt a kiindulási testtömeg $\geq 7\%$ -kal, 55,3%-nál nőtt a kiindulási testtömeg $\geq 15\%$ -kal és 29,1%-nál nőtt a kiindulási testtömeg $\geq 25\%$ -kal.

¹⁴ Megfigyelhető volt normál kiindulási éhomi szintek mellett ($< 1,016$ mmol/l), melyek magas értékre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l), és a kiinduláskor határértéken lévő éhomi trigliceridszintek ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) mellett, melyek magas szintre emelkedtek ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ A normál kiindulási éhomi koleszterinszintek ($< 4,39$ mmol/l) magas értékre emelkedését ($\geq 5,17$ mmol/l) gyakran észlelték. A kiinduláskor határértéken lévő éhomi koleszterinszint ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/l) magasra emelkedése ($\geq 5,17$ mmol/l) nagyon gyakori volt.

¹⁶ A plazma prolaktinszintek emelkedését a serdülőkorú betegek 47,4%-ánál jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Amennyiben poszt-injekciós szindróma tüneteivel megegyező túlادagolási jeleket és tüneteket észlelnek, megfelelő szupportív kezelést kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Bár túlادagolás előfordulása kevésbé valószínű parenterális készítményeknél, mint az orális készítmények esetében, az alábbiakban referenciaként a per os olanzapin túlادagolásra vonatkozó információk találhatók:

Jelek és tünetek

A túlادagolás nagyon gyakori (incidencia $> 10\%$) tünetei közé tartozik a tachycardia, az agitáció/agresszivitás, a dysarthria, a különböző extrapyramidális tünetek és a szedációtól a kómáig terjedő csökkent éberségi szint.

A túlادagolás egyéb, orvosilag jelentős következményei közé tartozik a delirium, konvulzió, kóma, esetleg neurolepticus malignus szindróma, légzésdepresszió, aspiratio, hypertonia vagy hypotonia, szívritmuszavarok (a túlادagolások kevesebb, mint 2%-ánál) és keringés- illetve légzésleállás.

Közöltek fatális kimenetelt már per os 450 mg akut túladagoláskor is, azonban leírtak túlélést megközelítőleg 2 g orális olanzapin bevitelét követően is.

Kezelés

Az olanzapinnak nincs specifikus antidotuma. A tüneti kezelést, valamint a vitális funkciók monitorozását a klinikai megjelenés alapján kell végezni, beleértve a hypotonia és a keringés-összeomlás kezelését, illetve a légzés támogatását. Adrenalin, dopamin vagy egyéb béta-agonista aktivitással rendelkező szimpatomimetikum alkalmazása kerülendő, mivel a béta-stimuláció ronthatja a fennálló hypotóniát. Az esetleges ritmuszavarok észlelése érdekében cardiovascularis monitorozás szükséges. A szoros orvosi felügyeletet és az ellenőrzést a beteg felépüléséig kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszicholeptikumok, diazepinek, oxazepinek, tiazepinek és oxepinek, ATC kód N05A H03.

Farmakodinámiás hatások

Az olanzapin antipszichotikus, antimániás és hangulatstabilizáló gyógyszer, amely számos receptorrendszeren keresztül fejti ki széles farmakológiai hatását.

A preklinikai vizsgálatokban az olanzapin a szerotonin- ($5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$), a dopamin- (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), az M_1 - M_5 kolinerg muszkarin-receptorok, továbbá az α_1 -adrenerg és a H_1 -hisztamin receptorokhoz különböző mértékben kötődött ($K_i < 100$ nM). E receptorkötődési profilnak megfelelően állatokon olanzapinnal végzett viselkedési vizsgálatok $5HT$ - dopamin- és kolinerg-antagonizmusra utaltak. Az olanzapin nagyobb *in vitro* affinitást mutatott az $5HT_2$ -szerotonin receptorokhoz, mint a D_2 -dopamin receptorokhoz és *in vivo* modellekben nagyobb $5HT_2$ -aktivitást mutatott, mint D_2 -aktivitást. Az elektrofiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy az olanzapin szelektíven csökkentette a mesolimbikus (A10) dopaminerg neuronok kisülését, míg csekély hatása volt a striatalis (A9) extrapiramidális rendszer motoros tevékenységére. Az olanzapin catalepsiát még nem okozó adagban (mely a motoros mellékhatásokra utalna) alkalmazva csökkentette a kondicionált elkerülési választ, mely teszt az antipszichotikus aktivitás jelzője. Néhány más antipszichotikus szertől eltérően az olanzapin egy „anxiolitikus” tesztben növeli a válaszadást.

Egy ZYPADHERA kezelésben (300 mg/4 hét) részesülő betegekkel végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálatban a D_2 - receptorokhoz való átlagos kötődés 60%-os vagy ennél magasabb arányú volt a 6 hónapos periódus végén, ami megegyezik az orális olanzapinnal végzett terápia során észlelt adatokkal.

Klinikai hatásosság

A ZYPADHERA schizophrenia kezelésében, illetve fenntartó kezelésében mutatott hatásossága megfelel az orális olanzapin formula esetén megállapított hatásosságnak.

Két pivotális vizsgálatba összesen 1469, schizophreniában szenvedő beteget vontak be. Az első, 8 hétig tartó placebo-kontrollos vizsgálatba akut pszichotikus tüneteket mutató felnőtt betegeket ($n=404$) vontak be. A betegeket 4-hetente 405 mg, 2-hetente 300 mg, 2-hetente 210 mg ZYPADHERA-injekció vagy 2-hetente placebo-kezelésre randomizálták. Per os antipszichotikumokkal végzett kiegészítő kezelés nem volt megengedett. Az összesített Pozitív és Negatív Tüneti Skála (Total Positive and Negative Symptom Scores, PANSS) szignifikáns javulást mutatott a vizsgálat megkezdésétől (kiindulási átlagos összesített PANSS-pontszám 101) a végpontig (átlagos változás sorrendben -22,57, -26,32, -22,49) minden egyes ZYPADHERA dózishoz (405 mg 4-hetente, 300 mg 2-hetente és 210 mg 2-hetente) a placebohoz képest (átlagos változás -8,51). A PANSS-összpontszámokban kiindulástól végpontig megfigyelt vizitenkénti átlagos változások kimutatták, hogy a 3. napon a 300 mg/2 hét és 405 mg/4 hét kezelési csoportokban statisztikailag

szignifikánsan nagyobb arányú PANSS-összpontszám-csökkenés következett be, mint a placebo-csoportban (sorrendben -8,6, -8,2, és -5,2). Az első hét végétől kezdve mind a három ZYPADHERA kezelési csoport statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást mutatott, mint a placebo-csoport. Ezek az eredmények alátámasztják a ZYPADHERA 8-hetes kezelési periódus alatt mutatott hatásosságát, és egy olyan gyógyszerhatást igazolnak, amely már a ZYPADHERA-terápia elkezdése után 1 héttel jelentkezik.

A második, hosszútávú vizsgálatba olyan, klinikailag stabil (kiindulási átlagos összesített PANSS pontszám 54,33 és 57,75 között) betegeket (n=1065) vontak be, akiket kezdetben 4-8 hétig per os olanzapinnal kezeltek, majd per os olanzapinnal vagy ZYPADHERA-val folytatták 24 héten keresztül. Per os antipszichotikumokkal végzett kiegészítő kezelés nem volt megengedett. A 2-hetente 150 mg, illetve 300 mg (a dózisok adatait összevonták az analízishez), valamint a 4-hetente 405 mg ZYPADHERA-t alkalmazó kezelési csoportok nem mutattak rosszabb eredményt a schizophreniás tünetek exacerbációjának arányát tekintve, mint a 10, 15 és 20 mg orális olanzapin dózisokkal (a dózisok adatait összevonták az analízishez) kezelt betegek (exacerbációs arányok sorrendben 10%, 10% és 7%). Az exacerbációt a PANSS-ból derivált Rövid Pszichiátriai Értékelő Skála (BPRS) Pozitív alskála tételekben tapasztalt romlás és a pozitív pszichotikus tünetek rosszabbodása miatti hospitalizáció alapján mérték. Huszonnégy héttel a randomizáció után az összevont 150 mg és 300 mg/2 hét adagolást alkalmazó kezelési csoport eredményei nem maradtak alul a 405 mg/4 hét dózissal kezelt csoporthoz képest (10%-os exacerbációs ráta minden csoportnál).

Gyermekek és serdülők

A ZYPADHERA-t nem vizsgálták gyermekeknél. Kontrollos hatásossági adatok serdülők körében (13-17 éves korban) rövid távú, schizophreniában (6 hét) és bipoláris I. zavarhoz társuló mániában (3 hét) végzett per os olanzapinnal végzett vizsgálatokra korlátozódnak, melyekbe kevesebb, mint 200 serdülőt vontak be. A per os olanzapint flexibilis adagolásban alkalmazták, 2,5 mg kezdeti adagtól legfeljebb napi 20 mg-ig. A per os olanzapin-kezelés ideje alatt a serdülők testtömeg-növekedése lényegesen nagyobb volt, mint a felnőtteké. Az éhomi összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, triglicerid- és prolaktinszintek változásainak mértéke (lásd 4.4 és 4.8 pont) serdülőknél nagyobb volt, mint a felnőtteknél. Nincsenek kontrollos adatok a terápiás hatás fenntartására vagy a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.4 és 4.8 pont). A hosszú távú biztonságosságra vonatkozó információ elsősorban nyílt, nem kontrollos adatokra korlátozódik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az olanzapin a májban konjugáció és oxidáció útján metabolizálódik. A fő keringő metabolit a 10-N-glükuronid. A P450-CYP1A2 és P450-CYP2D6 citokrómok vesznek részt az N-dezmetil és 2-hidroximetil metabolitok képződésében; az állatkísérletek során mindkettő lényegesen kisebb *in vivo* farmakológiai aktivitást mutatott, mint az olanzapin. A farmakológiai hatást túlnyomórészt az anyavegyület, az olanzapin fejtí ki.

Egyetlen im. ZYPADHERA injekció beadása után azonnal megindul az olanzapin-pamoát-só lassú feloldódása az izomszövetben, ami az olanzapin több mint négy héten keresztül, lassú, folyamatos felszabadulását biztosítja. Nyolc-tizenkét hét között a felszabadulás fokozatosan csökken. A ZYPADHERA-kezelés elindításakor antipszichotikumokkal végzett kiegészítő terápiára nincs szükség (lásd 4.2 pont).

A felszabadulási profil és az adagolási séma kombinációja (im. injekció két-, illetve négyhetente) állandó olanzapin-plazmakoncentrációkat eredményez. A plazmakoncentrációk még több hónappal az egyes ZYPADHERA injekciók beadása után is mérhető szinten maradnak. A ZYPADHERA beadása után az olanzapin felezési ideje 30 nap, szemben a per os adagolás melletti 30 órával. Az abszorpció és elimináció az utolsó injekciót követően megközelítőleg hat-nyolc hónap után válik teljessé.

Eloszlás

Az orális olanzapin gyorsan eloszlik. Az olanzapin plazmaprotein kötődése megközelítőleg 93%-os a 7-től 1000 ng/ml-ig terjedő koncentrációtartományban. A plazmában az olanzapin albuminhoz és α 1-savas glikoproteinhez kötődik.

A ZYPADHERA 150 - 300 mg/2 hét im. injekció ismételt beadásai után az olanzapin dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentráció a 10. és a 90. percentil között 4,2 és 73,2 ng/ml között volt. A 4 hetente alkalmazott 150 mg és a 2 hetente adott 300 mg dózistartományban megfigyelt olanzapin plazmakoncentrációk azt mutatják, hogy a ZYPADHERA-dózis emelkedésével növekszik az olanzapin szisztémás expozíciója. A ZYPADHERA-kezelés első három hónapjában az olanzapin akkumulációját figyelték meg, de a hosszútávú (12 hónapos) alkalmazás során további akkumuláció nem volt észlelhető azoknál a betegeknél, akik kéthetente legfeljebb 300 mg injekciót kaptak.

Elimináció

Per os adagolást követően az olanzapin plazma clearance-e nőknél alacsonyabb (18,9 l/óra), mint a férfiaknál (27,3 l/óra), továbbá a nemdohányzóké is alacsonyabb (18,6 l/óra), mint a dohányzóké (27,7 l/óra). Hasonló farmakokinetikai különbségeket figyeltek meg férfiak és nők, illetve dohányosok és nemdohányosok között a ZYPADHERA-val folytatott klinikai vizsgálatokban. A beteg neme vagy a dohányzás azonban az egyéni különbségekhez képest csak csekély mértékben befolyásolja az olanzapin clearance-ét.

Idősek

Időseknél a ZYPADHERA-val nem végeztek specifikus vizsgálatokat. A ZYPADHERA idős (65 éves és ezt meghaladó korú) populáció kezelésére nem ajánlott, kivéve, ha korábban az orális olanzapin alkalmazásával egy jól tolerált és hatásos adagolási sémát állítottak be. Egészséges idős (65 éves és ezt meghaladó korú) egyéneknél a fiatalabbakkal összehasonlítva megnyúlt az átlagos eliminációs felezési idő (51,8 versus 33,8 óra) és csökkent a clearance (17,5 versus 18,2 l/óra). Az időseknél megfigyelt farmakokinetikai variabilitás a fiatalabb populáció határértékein belül van. Negyvennégy schizophreniában szenvedő, 65 évesnél idősebb betegnél, 5-20 mg/nap olanzapin adagolása kapcsán a nemkívánatos események jellegzetességei nem különböztek a fiatalabb populációnál megfigyeltéktől.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin clearance < 10 ml/perc) és egészséges egyének összehasonlításakor nem volt jelentős eltérés az átlagos eliminációs felezési időben (37,7 versus 32,4 óra) vagy a clearance értékben (21,2 versus 25,0 l/óra). Egy tömegegyensúly vizsgálat azt mutatta, hogy a radioizotóppal jelölt olanzapin kb. 57%-a jelent meg a vizeletben, főleg metabolitok formájában. Bár vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek vizsgálatokat ZYPADHERA-val, vesekárosodásban szenvedő betegeknél a ZYPADHERA-terápia megkezdése előtt per os olanzapin alkalmazásával ajánlott egy jól tolerált és hatásos adagolási séma beállítása (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Egy, a beszűkült májműködés hatását értékelő kisméretű vizsgálatban, amelyben 6, klinikailag jelentős (Childs Pugh A (n = 5) és B (n = 1)) cirrhosisban szenvedő beteg vett részt, azt találták, hogy a májkárosodás csekély hatással van a szájon át alkalmazott olanzapin (egyszeri 2,5 – 7,5 mg dózis) farmakokinetikájára. Egyhe és közepesen súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknél kismértékben növekedett a szisztémás clearance és rövidebb lett az eliminációs felezési idő, a májműködési zavar nélküli betegekhez képest (n = 3). Több dohányzó volt a cirrhosisban szenvedő betegek között (4/6; 67%), mint a májműködési zavar nélküli csoportban (0/3; 0%).

Bár májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek vizsgálatokat a ZYPADHERA-val, a ZYPADHERA-terápia megkezdése előtt javasolt a májkárosodásban szenvedő betegeknél orális olanzapin alkalmazásával beállítani egy jól tolerált és hatásos adagolási sémát (lásd 4.2 pont).

Per os olanzapinnal kezelt fehér, japán és kínai betegek vizsgálatakor a három populáció között nem találtak különbséget az olanzapin farmakokinetikájában.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Olanzapin-pamoát-monohidráttal végeztek preklinikai biztonságossági vizsgálatokat. Az ismételt dózisokkal végzett toxicitási vizsgálatok (patkány, kutya), egy kétéves, patkányokon végzett karcinogenitási és egy reprodukciós toxicitási vizsgálat (patkány, nyúl) fő eredményei az injekció beadási helyén jelentkező reakciókra korlátozódtak, amelyekre nem lehetett NOAEL értéket meghatározni. A szisztémás expozícióra vonatkozóan nem azonosítottak új, az olanzapinnal kapcsolatos toxikus hatásokat. Ezekben a vizsgálatokban azonban a szisztémás koncentráció rendszerint alacsonyabb volt, mint amit az orális készítmény hatásos szintjei mellett tapasztaltak, ezért referenciaként az alábbiakban az orális olanzapinra vonatkozó információk kerülnek megadásra.

Akut toxicitás (egyszeri dózis esetében)

Rágcsálónál az orális alkalmazást követő toxicitási jelek a hatékony antipszichotikus vegyületre voltak jellemzőek: csökkent aktivitás, kóma, tremor, clonusos görcsök, salivatio és csökkent testtömeg-növekedés. A median letális dózis kb. 210 mg/ttkg (egereknél) illetve 175 mg/ttkg (patkányoknál) volt. Kutyák 100 mg/ttkg-ig toleráltak egyszeri per os adagot anélkül, hogy mortalitás fordult volna elő. A klinikai tünetek között szédáció, ataxia, tremor, szapora szív működés, nehézlégzés, myosis és anorexia szerepelt. Majmoknál 100 mg/ttkg-ig terjedő egyszeri orális adagok kimerültséggel jártak, magasabb dózis esetén tudatzavart figyeltek meg.

Ismételt dózisú toxicitás

Egerekkel végzett, legfeljebb 3 hónapig tartó, valamint patkányokkal és kutyákkal végzett, legfeljebb 1 évig tartó vizsgálatok során főként a központi idegrendszer depresszióját, antikolinerg hatást és perifériás haematológiai eltéréseket észleltek. A központi idegrendszer depressziójához tolerancia fejlődött ki. Magas dózisoknál a növekedési paraméterek csökkentek. Patkányoknál a magasabb prolaktinszintnek megfelelő reverzibilis hatásként jelent meg az ovarium és az uterus tömegének csökkenése, valamint a vaginális epithelium és az emlőmirigy morfológiai változása.

Hematológiai toxicitás

A hematológiai paraméterekre gyakorolt hatás minden fajnál megfigyelhető volt, úgymint a keringő leukocyták dóziszfüggő csökkenése egereknél és a keringő leukocyták nem specifikus csökkenése patkányoknál; csontvelőt károsító cytotoxicitásra azonban nem volt bizonyíték. Reverzibilis neutropenia, thrombocytopenia vagy anaemia alakult ki néhány, 8 vagy 10 mg/ttkg/nap adagú olanzapinnal kezelt kutyánál (a teljes olanzapin-adag [AUC] 12-15-ször nagyobb volt, mint az embernél alkalmazott 12 mg-os dózis esetén). Cytopeniás kutyáknál a csontvelő őse- és proliferáló sejtjeivel kapcsolatosan nem voltak nemkívánatos hatások.

Reprodukciós toxicitás

Az olanzapinnak nem volt teratogén hatása. A szédáció befolyásolta a hím patkányok párosodását. 1,1 mg/ttkg adagolás (a maximális humán adag háromszorosa) befolyásolta az oestrus ciklust, és 3 mg/ttkg (a maximális humán adag kilencszerese) patkányokban befolyást gyakorolt a reprodukciós paraméterekre. Olanzapinnal kezelt patkányok utódainál a magzati fejlődés lassúbb volt, és az utódok aktivitása átmenetileg csökkent.

Mutagenitás

Az olanzapin a hagyományos teljes vizsgálatsorozatban, melyek között bakteriális mutációs teszt és *in vitro*, valamint orális *in vivo* emlős-teszt is szerepelt nem volt sem mutagén, sem klasztogén.

Karcinogenitás

Az egereknél és patkányoknál végzett per os olanzapin vizsgálatok eredményei alapján arra következtettek, hogy az olanzapin nem karcinogén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Segédanyagokat nem tartalmaz.

Oldószer

Karmellóz-nátrium

Mannit

Poliszorbát 80

Injekcióhoz való víz

Sósav (pH beállításhoz)

Nátrium-hidroxid (pH beállításhoz)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Az injekciós üvegben történő feloldást követően: 24 óra. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, az ismételt feloldódáshoz erősen fel kell rázni. A szuszpenziót azonnal fel kell használni, mielőtt visszazsívták az injekciós üvegből a fecskendőbe.

Az injekciós üvegben lévő szuszpenzió kémiai és fizikai stabilitása 20-25 °C-on 24 órán át bizonyított. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali alkalmazásra, a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, amely 20-25 °C-on általában nem lehet több mint 24 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

ZYPADHERA 210 mg por: I-es típusú injekciós üveg. Brómobutil gumidugó rozsdabarna zárószalaggal.

ZYPADHERA 300 mg por: I-es típusú injekciós üveg. Brómobutil gumidugó olivazöld zárószalaggal.

ZYPADHERA 405 mg por: I-es típusú injekciós üveg. Brómobutil gumidugó acélkék zárószalaggal.

3 ml-es oldószer: I-es típusú injekciós üveg. Butil gumidugó zárószalaggal.

Egy karton egy porüveget és egy oldószerüveget, egy 3 ml-es Hypodermic injekciós fecskendőt, melyre egy 19 G-s, 38 mm-es biztonsági tű van csatlakoztatva, továbbá egy 19 G-s, 38 mm-es Hypodermic biztonsági tűt és két 19 G-s, 50 mm-es Hypodermic biztonsági tűt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

**KIZÁRÓLAG MÉLY INTRAMUSCULARIS GLUTEALIS INJEKCIÓKÉNT
ALKALMAZHATÓ. NEM ADHATÓ INTRAVÉNÁSAN VAGY SUBCUTAN.**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Feloldás

1. LÉPÉS: A kellékek előkészítése

Javasolt kesztyű használata, mert a ZYPADHERA irritálhatja a bőrt.

A ZYPADHERA port retard szuszpenziós injekcióhoz való port kizárólag a csomagban található oldószerrel, a parenterális készítmények elkészítéséhez általánosan elfogadott aszeptikus technika alkalmazásával oldja fel.

2. LÉPÉS: A feloldáshoz szükséges oldószer térfogatának meghatározása

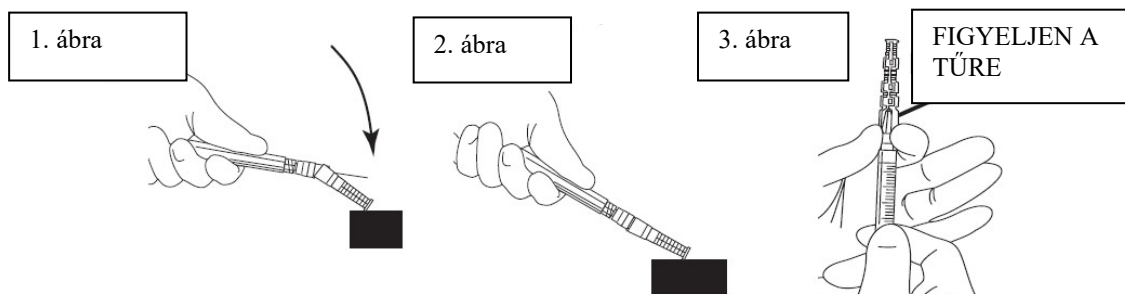
A táblázat a ZYPADHERA por retard szuszpenziós injekcióhoz készítmény feloldásához szükséges oldószer mennyiséget ismerteti.

ZYPADHERA injekciós üvegenkénti hatáserősség (mg)	Szükséges oldószer mennyisége (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Fontos megjegyezni, hogy az injekciós üvegben több oldószer van, mint amennyi az elkészítéshez szükséges.

3. LÉPÉS: A ZYPADHERA feloldása

1. Az injekciós üveg finom ütögetésével lazítsa fel a port.
2. Nyissa ki az előrecsomagolt Hypodermic fecskendőt, amihez egy tűvédő eszközzel ellátott tű van csatlakoztatva. Húzza le a buboréktasak zárófoliáját és vegye ki az eszközt. Könnyed csavaró mozdulattal csatlakoztasson egy fecskendőt az eszköz Luer csatlakozójára (ha még nincs csatlakoztatva). Nyomással és egy óramutató járásának megfelelő irányba történő csavarással helyezze a tűt szorosan az eszközre, majd húzza le egyenesen a tűvédő sapkát a tűről. Tűszúrás okozta sérüléshez vezethet, ha nem követik ezeket az útmutatásokat.
3. Szívja fel az előzetesen meghatározott oldószer mennyiséget a fecskendőbe (2. lépés).
4. Nyomja bele az oldószer mennyiséget a port tartalmazó injekciós üvegbe.
5. Az injekciós üvegben lévő túlnyomás kiegyenlítésére szívjon vissza levegőt.
6. Az injekciós üveget függőlegesen tartva távolítsa el a tűt, hogy megakadályozza az oldószer veszteséget.
7. Helyezze fel a tűvédő eszközt. Nyomja a tűt a hüvelybe az egyik kezével. Az egyik kezével FINOMAN nyomja a hüvelyt egy lapos felszínre. AHOGY A HÜVELYT RÁNYOMJA (1. ábra), A TŰ SZOROSAN BELEILLESZKEDIK A HÜVELYBE (2. ábra).
8. Nézze meg, hogy a tű teljesen illeszkedik a tűvédő hüvelybe. Csak akkor távolítsa el az eszközt a beleillesztett tűvel együtt a fecskendőről, ha ez az adott orvosi eljárás miatt szükséges. Úgy távolítsa el, hogy a Luer csatlakozónál fogva a hüvelyk- és mutatóujjával megfogja a tűvédő eszközt, és a szabad ujjait távol tartja a tű hegyét tartalmazó eszköz végétől (3. ábra).



9. Az injekciós üveget határozottan és ismételten addig ütögesse az ütés erejét elnyelő bevonattal rendelkező kemény felülethez, amíg por látható (lásd A. ábra).



A. ábra: Az elegyítést határozott ütögetéssel végezze

10. Szabad szemmel ellenőrizze az esetleges összetapadt részecskéket. A feloldatlan por sárga, száraz csomó, ami az injekciós üveg aljához tapad. Amíg csomó marad, további ütögetés válhat szükségessé (lásd B. ábra).



Nem szuszpendált: látható csomók



Szuszpendált: nem láthatók csomók

B. ábra: Ellenőrizze, látható-e nem szuszpendált por és ismétlje meg az ütögetést, ha szükséges.

11. Addig rázza erőteljesen az injekciós üveget, amíg a szuszpenzió homogén, színe és állaga egyenletes nem lesz. A szuszpendált készítmény sárga és opálos lesz. (lásd C. ábra)



C. ábra: Erőteljesen rázza az injekciós üveget

Habképződés esetén hagyja az injekciós üveget állni, hogy a hab eloszolhasson. Ha a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a reszuszpendálás erőteljes rázással érhető el. Az elkészített ZYPADHERA az injekciós üvegben 24 óráig marad stabil.

Alkalmazás

1. LÉPÉS: A ZYPADHERA beadása

Az alábbi táblázat tartalmazza a ZYPADHERA szuszpenzió beadandó, végső térfogatát. A szuszpenzió koncentrációja 150 mg/ml olanzapin.

Dózis (mg)	Injektálásra kész végső térfogat (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Döntse el, hogy melyik tűt fogják alkalmazni az injekció beadásához a betegnél. Túlsúlyos betegeknél az 50 mm-es tű javasolt az injekció beadásához:

- Ha az 50 mm-es tűt kell használni az injekcióhoz, akkor a kívánt térfogatú szuszpenzió kiszívásához a 38 mm-es biztonsági tűt helyezze fel a fecskendőre.
 - Ha a 38 mm-es tűt kell használni az injekcióhoz, akkor a kívánt térfogatú szuszpenzió kiszívásához az 50 mm-es biztonsági tűt helyezze fel a fecskendőre.
2. Lassan szívja fel a szükséges mennyiséget. Némely felesleges készítmény az injekciós üvegben marad.
 3. A tűvédő eszköz segítségével távolítsa el a tűt a fecskendőről.
 4. Az injekció beadása előtt helyezze fel a választott 50 mm-es vagy 38 mm-es biztonsági tűt a fecskendőre. Amint kiszívták az injekciós üvegből a szuszpenziót, azonnal be kell adni.
 5. A glutealis területen válassza ki és készítse elő az injekció beadásának helyét. **NE ADJA BE INTRAVÉNÁSAN VAGY SUBCUTAN.**
 6. A tű beszúrása után néhány másodpercre szívja meg a fecskendőt, hogy meggyőződjön arról, hogy nem jelenik meg benne vér. Amennyiben bármilyen kis mennyiségű is vér megjelenik a fecskendőben, a fecskendőt és az adagot is ki kell dobni, és kezdje újra a feloldást és a beadás folyamatát. Az injekció beadását állandó, folyamatos nyomással kell végezni. **NE MASSZÍROZZA AZ INJEKCIÓ HELYÉT.**
 7. Helyezze fel a tűvédő eszközt (1. és 2. ábra).
 8. A helyes klinikai gyakorlatnak megfelelő szabályok szerint dobja ki az injekciós üvegeket, a fecskendőt, a használt tűket, a ráadásként csomagolt tűt és a fel nem használt oldószert. Az injekciós üveg egyszer használatos.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. november 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. augusztus 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS
ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Németország.

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

Egy továbbképzési program az egészségügyi dolgozók (orvosok-nővérek-gyógyszerész) számára, mely az alábbiakat tartalmazza

1) A poszt-injekciós szindróma leírása

- Oktatás az olanzapin 2 intramuszkuláris gyógyszer formulájáról, beleértve a csomagolások közti különbségeket
 - A feloldás és a szabályszerű alkalmazás technikájának leírása
 - Ajánlás az injekció beadásának helyszínén, az injekciót követő 3 órás megfigyelési időszakra vonatkozóan
 - Ajánlás arra vonatkozóan, hogy közvetlenül az egészségügyi ellátóhely elhagyása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg éber, orientált és nem jelentkezik nála semmilyen, túladagolásra utaló panasz, illetve tünet
 - Ajánlás arra vonatkozóan, hogy azoknál a betegeknél, akiknél olanzapin túladagolással összefüggő bármilyen panasz vagy tünet észlelhető, a 3 órás megfigyelési időszakot ki kell terjeszteni a klinikailag megfelelő ideig
 - Ajánlás arra vonatkozóan, hogy a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az injekció beadását követően a nap hátralévő részében ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket, figyeljenek a poszt-injekciós szindróma panaszaira és tüneteire, és legyen módjuk segítség kérésére, ha szükséges
 - Az olanzapin túladagolással kapcsolatban jelentett leggyakoribb tünetek, (melyek a poszt-injekciós szindróma klinikai tüneteit képviselik) leírása
 - Ajánlás arra vonatkozóan, hogy amennyiben előfordul ilyen esemény, annak megszűnéséig megfelelő ellenőrzés szükséges
- 2) Ajánlások a beteg glükóz-és lipidértékeinek, valamint testtömegének ellenőrzésére
- A megfelelő metabolikus monitorozás tudatosítása a kiadott antipszichotikus kezelési útmutatók terjesztésével.

Minden beteg részére betegkártyát fognak kiosztani, melynek tartalma:

- A poszt-injekciós szindróma leírása
- Ajánlás az injekció beadásának helyszínén, az injekciót követő 3 órás megfigyelési időszakra vonatkozóan
- Ajánlás arra vonatkozóan, hogy a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az injekció beadását követően a nap hátralévő részében ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket, figyeljenek a poszt-injekciós szindróma panaszaira és tüneteire, és legyen módjuk segítség kérésére, ha szükséges
- Az olanzapin túladagolással kapcsolatban jelentett leggyakoribb tünetek, (melyek a poszt-injekciós szindróma klinikai tüneteit képviselik) leírása.
- Ajánlás arra vonatkozóan, hogy amennyiben előfordul ilyen esemény, annak megszűnéséig megfelelő ellenőrzés szükséges

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz ZYPADHERA 210 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYPADHERA 210 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

210 mg olanzapinnak megfelelő olanzapin-pamoát-monohidrát. Feloldást követően: 150 mg/ml olanzapin.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Az oldószer segédanyagai: karmellóz nátrium, mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por retard szuszpenziós injekcióhoz 1 injekciós üvegben.

3 ml oldószer 1 injekciós üvegben
Egy Hypodermic injekciós fecskendő és biztonsági tű.
Három Hypodermic biztonsági tű.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Izomba történő beadásra.
Intravénásan vagy bőr alá nem adható be.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {ÉÉÉÉ/HH}

Szuszpenziót tartalmazó injekciós üveg a feloldás után: 24 óra

Az injekciós üvegből fecskendőbe felszívott szuszpenziót azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/479/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke ZYPADHERA 210 mg por retard szuszpenziós injekcióhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ZYPADHERA 210 mg por retard injekcióhoz
olanzapin
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

210 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz ZYPADHERA 300 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYPADHERA 300 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg olanzapinnak megfelelő olanzapin-pamoát-monohidrát. Feloldást követően: 150 mg/ml olanzapin.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Az oldószer segédanyagai: karmellóz nátrium, mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por retard szuszpenziós injekcióhoz 1 injekciós üvegben.

3 ml oldószer 1 injekciós üvegben
Egy Hypodermic injekciós fecskendő és biztonsági tű.
Három Hypodermic biztonsági tű.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Izomba történő beadásra.
Intravénásan vagy bőr alá nem adható be.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {ÉÉÉÉ/HH}

Szuszpenziót tartalmazó injekciós üveg a feloldás után: 24 óra

Az injekciós üvegből fecskendőbe felszívott szuszpenziót azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/479/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke ZYPADHERA 300 mg por retard szuszpenziós injekcióhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ZYPADHERA 300 mg por retard injekcióhoz
olanzapin
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

300 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz ZYPADHERA 405 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYPADHERA 405 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
olanzapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

405 mg olanzapinnak megfelelő olanzapin-pamoát-monohidrát. Feloldást követően: 150 mg /ml olanzapin.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Az oldószer segédanyagai: karmellóz nátrium, mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por retard szuszpenziós injekcióhoz 1 injekciós üvegben.

3 ml oldószer 1 injekciós üvegben
Egy Hypodermic injekciós fecskendő és biztonsági tű.
Három Hypodermic biztonsági tű.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Izomba történő beadásra.
Intravénásan vagy bőr alá nem adható be.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {ÉÉÉÉ/HH}

Szuszpenziót tartalmazó injekciós üveg a feloldás után: 24 óra

Az injekciós üvegből fecskendőbe felszívott szuszpenziót azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/479/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke ZYPADHERA 405 mg por retard szuszpenziós injekcióhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ZYPADHERA 405 mg por retard injekcióhoz
olanzapin
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

405 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

Oldószer a ZYPADHERA készítményhez

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer a ZYPADHERA készítményhez.

im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

ZYPADHERA 210 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
ZYPADHERA 300 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
ZYPADHERA 405 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

olanzapin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ZYPADHERA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ZYPADHERA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a ZYPADHERA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ZYPADHERA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ZYPADHERA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A ZYPADHERA hatóanyaga az olanzapin. A ZYPADHERA az ún. antipszichotikumok gyógyszercsoportjához tartozik és a szkizofrénia kezelésére használatos, amely betegség tünetei közé tartozik: olyan dolgok hallása, látása vagy érzékelése, melyek nem valódiak, tévhitek, szokatlan gyanakvás és zárkózottá válás. Az ebben a betegségben szenvedő emberek nyomott hangulatúak, feszültek lehetnek vagy szoronghatnak.

A ZYPADHERA azon felnőtt betegek részére javasolt, akik megfelelően stabilizálódtak a szájon át szedett olanzapinnal végzett kezelés során.

2. Tudnivalók a ZYPADHERA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a ZYPADHERA-t:

- ha allergiás az olanzapinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. **Az allergiás reakció** felismerhető lehet a bőrkiütésről, viszketésről, az arc- vagy az ajkak feldagadásáról vagy a nehézlégzésről. Ha ilyet tapasztal, tájékoztassa a szakszemélyzetet vagy kezelőorvosát.
- ha Önél korábban szemproblémákat, pl. a zöldhályog (emelkedett szemnyomás) bizonyos formáját állapítottak meg.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ZYPADHERA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a szakszeméllyzettel.

- **Az egyes injekciók beadása után egy nem gyakori, de súlyos reakció következhet be.** A ZYPADHERA néha túl gyorsan kerülhet be a vérkeringésbe. Ha ez bekövetkezik, Ön az alábbi tüneteket tapasztalhatja az injekció beadása után. Egyes esetekben ezek a tünetek eszméletvesztéshez vezethetnek.

- | | |
|----------------------------|-----------------------------|
| • nagyfokú álmoság | • szédülés |
| • zavartság | • tájékozódási zavar |
| • ingerültség | • szorongás |
| • erőszakosság (agresszió) | • vérnyomás emelkedés |
| • beszédzavar | • gyengeség |
| • járászavar | • izommerevség vagy remegés |
| • görcsrohamok | |

Ezek a tünetek általában az injekció beadását követő 24 - 72 órán belül megszűnnek. A fenti tünetek észlelésére minden egyes injekció után legalább 3 órán keresztül megfigyelés alatt tartják az egészségügyi ellátóhelyen.

Bár nem valószínű, de a tünetek az injekció beadása után több mint 3 órával is kialakulhatnak. Ha ez bekövetkezik, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet. Ennek kockázata miatt ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket az egyes injekciók után a nap hátralévő részében.

- Közölje kezelőorvosával vagy a szakszeméllyzettel, ha az injekció után szédül vagy ájulás környékezi. Valószínűleg le kell feküdnie, amíg jobban nem érzi magát. A kezelőorvos vagy a szakszemélyzet ellenőrizheti a vérnyomását és a pulzusát.
- A ZYPADHERA alkalmazása **demenciában (szellemi hanyatlás zavartsággal és emlékezetkieséssel) szenvedő idős betegeknél** nem ajánlott, mert súlyos mellékhatásokhoz vezethet.
- Az ilyen típusú gyógyszerek nagyon ritkán szokatlan mozgásokat (főként az arcon vagy a nyelvben), vagy láz, szapora légzés, verejtékezés, izommerevség és aluszékonyság, illetve álmoság kombinációjaként jelentkező tünetegyüttest okozhatnak. Ha ilyen előfordul a ZYPADHERA injekció beadása után, azonnal közölje kezelőorvosával vagy a szakszeméllyzettel.
- ZYPADHERA-t alkalmazó betegeknél tapasztaltak testtömeg-növekedést. Önnek és kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell az Ön testtömegét. Szükség esetén fontolja meg, hogy dietetikushoz fordul vagy diétát tart.
- ZYPADHERA-t alkalmazó betegeknél tapasztaltak magas vércukorszintet és magas vérzsírszinteket (triglicerid és koleszterin). Kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön vércukorszintjét és bizonyos vérzsírjainak szintjét a ZYPADHERA alkalmazásának elkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen.
- Közölje kezelőorvosával, ha az Ön vagy valamelyik családtagja kórtörténetében vérrögök kialakulása szerepel, mivel az ilyen típusú gyógyszereket kapcsolatba hozták vérrögök kialakulásával.

Tájékoztassa kezelőorvosát, amint lehetséges, ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll Önnél:

- agyi érkatasztrófa (szélütés) vagy átmeneti agyi keringési zavar (szélütés átmeneti tünetei)
- Parkinson-kór
- prosztata problémák
- a bélmozgások leállása (hűdéses bélelzáródás)
- máj- vagy vesebetegség
- vérképződési problémák
- szívroham a közelmúltban, szívbetegség, ún. „sick-sinus” szindróma nevű szívritmuszavar, ún. instabil angina vagy alacsony vérnyomás
- cukorbetegség
- görcsrohamok
- ha tudja, hogy egy elhúzódó súlyos hasmenés és hányás vagy vízhajtók használata következtében sóhiány alakulhat ki Önnél

Ha Ön **65 évnél idősebb**, kezelőorvosa a szokásos elővigyázatosság részeként ellenőrizheti az Ön vérnyomását.

ZYPADHERA-kezelést nem ajánlott elkezdni, ha Ön 75 évesnél idősebb.

Gyermekek és serdülők

A ZYPADHERA nem adható 18 év alatti betegeknek.

Egyéb gyógyszerek és a ZYPADHERA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos a kezelőorvos tájékoztatása:

- ha Parkinson-kór elleni gyógyszereket szed.
- ha karbamazepint (epilepszia elleni készítmény és hangulatstabilizáló), fluvoxamint (depresszió elleni készítmény) vagy ciprofloxacint (antibiotikum) szed - szükség lehet a ZYPADHERA adagjának megváltoztatására.

A ZYPADHERA beadása után aluszékonnyá válhat, ha egyidejűleg antidepresszánsokat, szorongásellenes készítményeket vagy altatókat is szed.

A ZYPADHERA egyidejű alkalmazása alkohollal

ZYPADHERA-kezelés ideje alatt ne fogyasszon alkoholt, mert a készítmény és az alkohol együttesen álmosságot okozhat.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, az injekció beadása előtt kérje kezelőorvosa tanácsát.

Szoptatás ideje alatt nem kaphatja ezt az injekciót, mivel az olanzapin kis mennyisége bejuthat az anyatejbe.

A következő tünetek jelentkezhetnek olyan újszülött csecsemőknél, akiknek édesanyja ZYPADHERA-t szedett a harmadik trimeszterben (a terhesség utolsó három hónapjában): remegés, izommerevség és/vagy izomgyengeség, álmosság, izgatottság, légzési problémák és táplálási zavarok. Ha az Ön újszülött gyermekénél ezen tünetek bármelyike előfordul, tájékoztassa orvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az egyes injekciókat követően a nap hátralévő részében ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket.

A ZYPADHERA poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 1 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1 ml oldószerben. Feloldást követően a ZYPADHERA 210 mg 1,3 mg, a ZYPADHERA 300 mg 1,8 mg és a ZYPADHERA 405 mg 2,3 mg poliszorbát 80-at tartalmaz. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A ZYPADHERA nátriumot tartalmaz

Feloldás után a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a ZYPADHERA-t?

Kezelőorvosa dönt arról, hogy Önnek mennyi ZYPADHERA injekcióra van szüksége, és milyen gyakran kapja az injekciókat. A ZYPADHERA-t 2-hetente 150 mg - 300 mg vagy 4-hetente 300 mg - 405 mg közötti adagban alkalmazzák.

A ZYPADHERA por alakban kerül forgalomba, amiből a kezelőorvos vagy a szakszemélyzet szuszpenziót készít, és ezt adja be a farizomba.

Ha az előírtnál több ZYPADHERA-t alkalmazott

Ezt a gyógyszert orvosi felügyelet alatt adják be Önnek, ezért nem valószínű, hogy túl nagy adagot kapna belőle.

Azok a betegek, akik túl sok olanzapint kaptak, többek között a következő tüneteket tapasztalták:

- szapora szívverés, izgatottság/erőszakosság (agresszió), beszédzavar, szokatlan mozgások (különösen az arcon vagy a nyelvben) és tudatzavar.

Egyéb tünetek lehetnek még:

- akut zavartság, görcsrohamok (epilepszia), kóma, valamint láz, szapora légzés, verejtékezés, izommerevség, aluszékonyság vagy álmoság együttes jelentkezése, lassúbb légzés, félrenyelés, magas vagy alacsony vérnyomás, szívritmuszavar.

Azonnal értesítse orvosát vagy a kórházat, ha a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja.

Ha elfelejtette alkalmazni a ZYPADHERA-t

Ne szakítsa meg a kezelést csak azért, mert jobban érzi magát. Fontos, hogy addig kapja a ZYPADHERA-t, amíg azt kezelőorvosa elrendelte.

Ha kihagy egy adagot, értesítse kezelőorvosát, hogy a lehető leghamarabb megkaphassa a következő injekciót.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat tapasztalja:

- nagyfokú aluszékonyság, szédülés, zavartság, tájékozódási zavar, beszédzavar, járászavar, izommerevség vagy remegés, gyengeség, ingerlékenység, erőszakosság (agresszió), szorongás, vérnyomás-emelkedés vagy görcsrohamok, amelyek eszméletvesztéshez vezethetnek. A ZYPADHERA esetenként túl gyorsan kerül be a vérkeringésbe, és emiatt fordulhatnak elő ezek a panaszok és tünetek (gyakori mellékhatás, mely 10-ből legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet);
- szokatlan mozgás, különösen az arcon és a nyelv izmainál (gyakori mellékhatás, mely 10-ből legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet);
- vérrögök a vénákban (nem gyakori mellékhatás, mely 100-ból legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet), különösen az alsó végtagokban (a tünetek közé tartozik az alsó végtag duzzanata, fájdalma és pirossága), melyek a vérereken át eljuthatnak a tüdőbe, mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okozva. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal forduljon orvoshoz.
- láz, szapora légzés, verejtékezés, izommerevség és aluszékonyság, illetve álmoság együttes jelentkezése (ennek a mellékhatásnak a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A ZYPADHERA egyéb gyakori mellékhatásai (melyek 10-ből legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek) közé tartozik: álmoság és fájdalom az injekció beadása helyén.

A ZYPADHERA ritka mellékhatásai (melyek 1000-ből legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek) közé tartozik a fertőzés az injekció beadási helyén.

Az alábbiakban felsorolt mellékhatásokat a szájon át alkalmazott olanzapinnál figyelték meg, de előfordulhatnak a ZYPADHERA alkalmazása után is.

Egyéb nagyon gyakori mellékhatások (10-ből egynél több betegnél jelentkezhetnek) közé tartozik a testtömeg-növekedés és a prolaktinszintek emelkedése a vérben. A kezelés korai szakaszában előfordulhat szédülés vagy ájulás (lassú szívveréssel), különösen fekvő vagy ülő helyzetből történő felálláskor. Ez többnyire magától elmúlik, amennyiben nem, értesítse kezelőorvosát.

Egyéb gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek) közé tartoznak: bizonyos vérszámok és a keringő zsírok szintjének változásai, továbbá a kezelés korai szakaszában a májenzimszintek átmeneti emelkedése; a cukorszint növekedése a vérben és a vizeletben, a húgysav- és a kreatinin-foszfokinázszint emelkedése a vérben; fokozott éhségérzet; szédülés; nyugtalanság; remegés; szokatlan mozgások (diszkinéziák); székrekedés; szájszárazság; kiütés; erőtlenség; nagyfokú fáradtság; vízvisszatartás, mely a kezek, bokák vagy a lábak feldagadásához vezet; láz, ízületi fájdalom; és szexuális zavarok, mint például a nemi vágy csökkenése férfiaknál és nőknél vagy merevedési zavar férfiaknál.

Egyéb nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek) közé tartoznak: túlérzékenységi reakció (pl. ajak- és torokduzzanat, viszketés, kiütés); cukorbetegség vagy annak rosszabbodása, ami esetenként ketoacidózissal (ketontestek jelentek meg a vérben és a vizeletben) vagy kómával járt; görcsrohamok, általában a kórelőzményben is szereplő görcsrohamokkal (epilepsziával); izommerevség vagy görcsök (beleértve a szemmozgásokét is); nyugtalan láb szindróma; beszédzavarok; dadogás; lassú szívverés; napfény-érzékenység; orrvérzés; hasi feszülés; fokozott nyálélválasztás; emlékezetvesztés vagy feledékenység; vizelet inkontinencia (vizeletvisszatartási képtelenség); vizeleti képtelenség; hajhullás; a menstruációs ciklusok hiánya vagy rövidülése és az emlőkkel kapcsolatos eltérés férfiaknál és nőknél, mint például a kóros tejelválasztás vagy az emlők kóros megnövekedése.

A ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek) közé tartozik a normál testhőmérséklet csökkenése; szívritmuszavar; tisztázatlan eredetű, hirtelen halál; hasnyálmirigy-gyulladás, amely súlyos gyomortáji fájdalmat, lázat és hányingert okoz; májbetegség, ami a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése formájában jelentkezik, tisztázatlan fájdalmak formájában jelentkező izombetegség és a hímvessző tartós és/vagy fájdalmas merevedése.

A nagyon ritka mellékhatások közé tartoznak a súlyos allergiás reakciók, mint az eozinofíliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). A DRESS szindróma influenzaszerű tünetekkel az arcon lévő kiütésekkel kezdődik és azután kiterjedt bőrkiütések, magas láz, megnagyobbodott nyirokcsomók, a vérvizsgálatok során emelkedett májenzimértékek és az egyik fehérvérsejt fajta számának emelkedése (ún. eozinofília) jelennek meg.

Demenciában (szellemi hanyatlásban) szenvedő idős betegeknek olanzapin alkalmazásakor agyi érkatasztrófa (szélütés), tüdőgyulladás, vizelettartási nehézség, elesés, nagyfokú fáradtság, látási érzécsalódások, testhőmérséklet-emelkedés, bőrpír és járászavar léphet fel. Néhány halálos kimenetelű esetet is jelentettek ebben az adott betegcsoportban.

Parkinson-kóros betegeknek a szájon át alkalmazott olanzapin ronthatja a tüneteket.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a ZYPADHERA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

Az injekciós üvegben lévő szuszpenzió kémiai és fizikai stabilitása 20 - 25°C-on 24 órán át bizonyított. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali alkalmazásra, a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, amely 20 - 25°C-on általában nem lehet több mint 24 óra. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha elszíneződést vagy a bomlás egyéb látható jeleit észleli.

Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, az ismételt feloldódáshoz erősen fel kell rázni. A szuszpenziót azonnal fel kell használni, mielőtt visszaszívták az injekciós üvegből a fecskendőbe.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ZYPADHERA?

A készítmény **hatóanyaga** az olanzapin.

ZYPADHERA 210 mg: 210 mg olanzapinnak megfelelő olanzapin-pamoát-monohidrát injekciós üvegenként.

ZYPADHERA 300 mg: 300 mg olanzapinnak megfelelő olanzapin-pamoát-monohidrát injekciós üvegenként.

ZYPADHERA 405 mg: 405 mg olanzapinnak megfelelő olanzapin-pamoát-monohidrát injekciós üvegenként.

A feloldást követően 1 ml oldat 150 mg olanzapint tartalmaz.

Az **oldószer összetevői**: karmellóz-nátrium, mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid.

Milyen a ZYPADHERA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A ZYPADHERA por retard szuszpenziós injekcióhoz sárga színű porként, átlátszó injekciós üvegben kerül forgalomba. A kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a ZYPADHERA-hoz tartozó, injekciós üvegben lévő oldószerrel elegyítve szuszpenziót készít belőle, ami egy átlátszó üvegben lévő, tiszta, színtelen vagy kissé sárga oldat. Ezt adják be Önnek injekció formájában.

A ZYPADHERA por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz. A doboz egy injekciós üveg retard szuszpenziós injekcióhoz való port, egy injekciós üveg 3 ml-es oldószert, egy fecskendőt, melyre egy biztonsági tű (19 G-s, 38 mm) van csatlakoztatva és három külön biztonsági tűt (egy 19 G-s, 38 mm-es tűt és két 19 G-s, 50 mm-es tűt) tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Németország.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓK

FELOLDÁSI ÉS ALKALMAZÁSI ÚTMUTATÁSOK

ZYPADHERA olanzapin por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

**KIZÁRÓLAG MÉLY INTRAMUSCULARIS GLUTEALIS ALKALMAZÁSRA.
NEM ADHATÓ BE INTRAVÉNÁSAN VAGY SUBCUTAN.**

Feloldás

1. LÉPÉS: A kellékek előkészítése

A csomag tartalma:

- ZYPADHERA por retard szuszpenziós injekcióhoz injekciós üveg
- Oldószert tartalmazó injekciós üveg a ZYPADHERA-hoz
- Egy Hypodermic fecskendő és biztonsági tű (Hypodermic eszköz)
- Egy Hypodermic biztonsági tű (19 G-s, 38 mm)
- Kettő Hypodermic biztonsági tű (19 G-s, 50 mm)
- Betegtájékoztató
- Feloldási és alkalmazási útmutatásokat tartalmazó kártya (ez a nyomtatvány)
- Hypodermic eszköz biztonsági információ és használati útmutató



Javasolt kesztyű használata, mert a ZYPADHERA irritálhatja a bőrt.

A ZYPADHERA port retard szuszpenziós injekcióhoz kizárólag a csomagban található oldószerral, a parenterális készítmények elkészítéséhez általánosan elfogadott aszeptikus technika alkalmazásával oldja fel.

2. LÉPÉS: A feloldáshoz szükséges oldószer térfogatának meghatározása

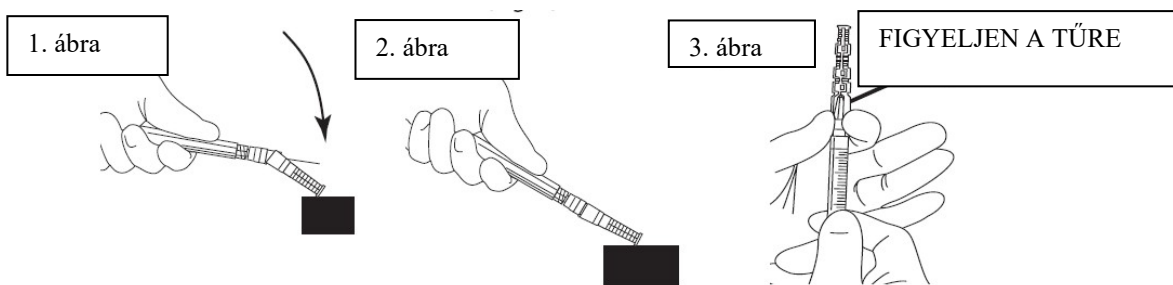
A táblázat a ZYPADHERA por retard szuszpenziós injekcióhoz készítmény feloldásához szükséges oldószer mennyiséget ismerteti.

ZYPADHERA injekciós üvegenkénti hatáserősség (mg)	Szükséges oldószer mennyisége (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Fontos megjegyezni, hogy az injekciós üvegben több oldószer van, mint amennyi az elkészítéshez szükséges.

3. LÉPÉS: A ZYPADHERA feloldása

1. Az injekciós üveg finom ütögetésével lazítsa fel a port.
2. Nyissa ki az előrecsomagolt Hypodermic fecskendőt, amihez egy tűvédő eszközzel ellátott tű van csatlakoztatva. Húzza le a buboréktasak zárófoliáját és vegye ki az eszközt. Könnyed csavaró mozdulattal csatlakoztasson egy fecskendőt az eszköz Luer csatlakozójára (ha még nincs csatlakoztatva). Nyomással és egy óramutató járásának megfelelő irányba történő csavarással helyezze a tűt szorosan az eszközre, majd húzza le egyenesen a tűvédő sapkát a tűről. Tűszúrás okozta sérüléshez vezethet, ha nem követik ezeket az útmutatásokat.
3. Szívja fel az előzetesen meghatározott oldószer mennyiséget a fecskendőbe (2. lépés).
4. Nyomja bele az oldószer mennyiségét a port tartalmazó injekciós üvegbe.
5. Az injekciós üvegben lévő túlnyomás kiegyenlítésére szívjon vissza levegőt.
6. Az injekciós üveget függőlegesen tartva távolítsa el a tűt, hogy megakadályozza az oldószer veszteséget.
7. Helyezze fel a tűvédő eszközt. Nyomja a tűt a hüvelybe az egyik kezével. Az egyik kezével FINOMAN nyomja a hüvelyt egy lapos felszínre. **AHOGY A HÜVELYT RÁNYOMJA (1-ábra), A TŰ SZOROSAN BELEILLESZKEDIK A HÜVELYBE (2. ábra).**
8. Nézze meg, hogy a tű teljesen illeszkedik a tűvédő hüvelybe. Csak akkor távolítsa el az eszközt a beleillesztett tűvel együtt a fecskendőről, ha ez az adott orvosi eljárás miatt szükséges. Úgy távolítsa el, hogy a Luer csatlakozónál fogva a hüvely- és mutatóujjával megfogja a tűvédő eszközt, és a szabad ujjait távol tartja a tű hegyét tartalmazó eszköz végétől (3. ábra).



9. Az injekciós üveget határozottan és ismételten addig ütögesse egy, az ütés erejét elnyelő bevonattal rendelkező kemény felülethez, amíg por látható (lásd A. ábra).



A. ábra: Az elegyítést határozott ütögetéssel végezze

10. Szabad szemmel ellenőrizze az esetleges összetapadt részecskéket. A feloldatlan por sárga, száraz csomó, ami az injekciós üveg aljához tapad. Amíg csomó marad, további ütögetés válhat szükségessé (lásd B. ábra).



Nem szuszpendált: látható csomók



Szuszpendált: nem láthatók csomók

B. ábra: Ellenőrizze, látható-e nem szuszpendált por és ismételje meg az ütögetést, ha szükséges.

11. Addig rázza erőteljesen az injekciós üveget, amíg a szuszpenzió homogén, színe és állaga egyenletes nem lesz. A szuszpendált készítmény sárga és opálos lesz (lásd C. ábra).



C. ábra: Erőteljesen rázza az injekciós üveget

Habképződés esetén hagyja az injekciós üveget állni, hogy a hab eloszolhasson. Ha a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a reszuszpendálás erőteljes rázással érhető el. Az elkészített ZYPADHERA az injekciós üvegben 24 óráig marad stabil.

Alkalmazás

1. LÉPÉS: A ZYPADHERA beadása

Az alábbi táblázat tartalmazza a ZYPADHERA szuszpenzió beadandó, végső térfogatát. A szuszpenzió koncentrációja 150 mg/ml olanzapin.

Dózis (mg)	Injektálásra kész végső térfogat (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Döntse el, hogy melyik tűt fogják alkalmazni az injekció beadásához a betegnél. Túlsúlyos betegeknél az 50 mm-es tű javasolt az injekció beadásához:
 - Ha az 50 mm-es tűt kell használni az injekcióhoz, akkor a kívánt térfogatú szuszpenzió kiszívásához a 38 mm-es biztonsági tűt helyezze fel a fecskendőre
 - Ha a 38 mm-es tűt kell használni az injekcióhoz, akkor a kívánt térfogatú szuszpenzió kiszívásához az 50 mm-es biztonsági tűt helyezze fel a fecskendőre
- Lassan szívja fel a szükséges mennyiséget. Néhány felesleges készítmény az injekciós üvegben marad.
- A tűvédő eszköz segítségével távolítsa el a tűt a fecskendőről.
- Az injekció beadása előtt helyezze fel a választott 50 mm-es vagy 38 mm-es biztonsági tűt a fecskendőre. Amint kiszívták az injekciós üvegből a szuszpenziót, azonnal be kell adni.
- A glutealis területen válassza ki és készítse elő az injekció beadásának helyét. NE ADJA BE INTRAVÉNÁSAN VAGY SUBCUTAN.
- A tű beszúrása után néhány másodpercre szívja meg a fecskendőt, hogy meggyőződjön arról, hogy nem jelenik meg benne vér. Amennyiben bármilyen kis mennyiségű vér is megjelenik a fecskendőben, a fecskendőt és az adagot is ki kell dobni, és kezdje újra a feloldást és a beadás folyamatát. Az injekció beadását állandó, folyamatos nyomással kell végezni. NE MASSZÍROZZA AZ INJEKCIÓ HELYÉT.
- Helyezze fel a tűvédő eszközt (1. és 2. ábra).
- A helyes klinikai gyakorlatnak megfelelő szabályok szerint dobja ki az injekciós üvegeket, a fecskendőt, a használt tűket, a ráadásként csomagolt tűt és a fel nem használt oldószert. Az injekciós üveg egyszer használatos.