

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

ZYPADHERA 210 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním  
ZYPADHERA 300 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním  
ZYPADHERA 405 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ZYPADHERA 210 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním  
Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát pamoátu olanzapínu, čo zodpovedá 210 mg olanzapínu. Po rekonštitúcii každý ml suspenzie obsahuje 150 mg olanzapínu.

ZYPADHERA 300 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním  
Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát pamoátu olanzapínu, čo zodpovedá 300 mg olanzapínu. Po rekonštitúcii každý ml suspenzie obsahuje 150 mg olanzapínu.

ZYPADHERA 405 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním  
Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát pamoátu olanzapínu, čo zodpovedá 405 mg olanzapínu. Po rekonštitúcii každý ml suspenzie obsahuje 150 mg olanzapínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

Prášok: žltý pevný

Rozpúšťadlo: číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Udržiavacia liečba dospelých pacientov so schizofréniou dostatočne stabilizovaných počas akútnej liečby perorálnym olanzapínom.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg alebo 405 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním sa nesmie zamieňať s olanzapínom 10 mg práškom na injekčný roztok.

#### Dávkovanie

Pacienti sa majú pred podaním ZYPADHERY liečiť perorálnym olanzapínom, aby sa stanovila znášanlivosť a odpoveď na liečbu.

Pri určovaní prvej dávky ZYPADHERY pre všetkých pacientov je potrebné vziať do úvahy schému v tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Odporúčaná dávkovacia schéma pre ZYPADHERU v porovnaní s perorálnym olanzapínom**

Cieľová perorálna dávka olanzapínu	Odporúčaná počiatočná dávka ZYPADHERY	Udržiavacia dávka po 2 mesiacoch liečby ZYPADHEROU
10 mg/deň	210 mg/2 týždne alebo 405 mg/4 týždne	150 mg/2 týždne alebo 300 mg/4 týždne
15 mg/deň	300 mg/2 týždne	210 mg/2 týždne alebo 405 mg/4 týždne
20 mg/deň	300 mg/2 týždne	300 mg/2 týždne

#### *Úprava dávky*

Počas prvého mesiaca alebo prvých dvoch mesiacov liečby treba u pacientov starostlivo sledovať znaky relapsu. V priebehu antipsychotickej liečby môže trvať zlepšenie klinického stavu pacienta niekoľko dní až niekoľko týždňov. Počas tohto obdobia sa majú pacienti starostlivo sledovať. Počas liečby sa môže dávka následne upravovať podľa individuálneho klinického stavu. Po klinickom zhodnotení sa môže dávka upraviť v rozmedzí od 150 mg do 300 mg každé 2 týždne alebo 300 až 405 mg každé 4 týždne. (Tabuľka 1)

#### *Doplnková liečba*

Doplnková liečba perorálnym olanzapínom nebola v dvojito-zaslepených klinických štúdiách povolená. Ak je doplnková liečba perorálnym olanzapínom klinicky indikovaná, potom kombinovaná celková dávka olanzapínu z oboch liekových foriem nemá presiahnuť zodpovedajúcu maximálnu perorálnu dávku olanzapínu 20 mg/deň.

#### *Prechod na iné antipsychotiká*

Špecifické údaje o prechode pacientov zo ZYPADHERY na iné antipsychotiká sa systematicky nezberali. Z dôvodu pomalého rozpúšťania pamoátovej soli olanzapínu, ktoré vyvoláva pomalé nepretržité uvoľňovanie olanzapínu, ktoré je ukončené približne po šiestich až ôsmich mesiacoch po poslednej injekcii, je pri prechode na iné antipsychotikum potrebný dohľad lekára, hlavne počas prvých 2 mesiacov po ukončení podávania ZYPADHERY a ak je to vhodné po zvážení lekára.

#### Osobitné skupiny

##### *Starší*

ZYPADHERA sa u starších pacientov (> 65 rokov) systematicky neskúmala. ZYPADHERA sa neodporúča na liečbu starších pacientov, pokiaľ nie je stanovená dobre tolerovaná a účinná dávkovacia schéma perorálneho olanzapínu. Nižšia počiatočná dávka (150 mg/4 týždne) sa bežne neindikuje, ale ak si to klinické faktory vyžadujú, môže sa zväziť pre pacientov vo veku 65 rokov a starších. Neodporúča sa začať podávať ZYPADHERU pacientom nad 75 rokov (pozri časť 4.4).

##### *Poškodenie funkcie obličiek a/alebo pečene*

ZYPADHERA sa nemá používať, pokiaľ nie je stanovená dobre tolerovaná a účinná dávkovacia schéma perorálneho olanzapínu u týchto pacientov. U týchto pacientov sa má zväziť nižšia počiatočná dávka (150 mg každé 4 týždne). V prípadoch stredne závažnej nedostatočnosti pečene (cirhóza, Child-Pugh trieda A alebo B) má byť počiatočná dávka 150 mg každé 4 týždne a zvýšiť sa môže len opatrne.

##### *Fajčiari*

Nefajčiarom, v porovnaní s fajčiarmi, nie je zvyčajne potrebné upravovať počiatočnú dávku a dávkovacie rozmedzie. Metabolizmus olanzapínu sa môže indukovať fajčením. Odporúča sa klinické pozorovanie a ak je to potrebné, tak sa môže zväziť zvýšenie dávky olanzapínu (pozri časť 4.5).

Pri prítomnosti viac ako jedného faktora, ktorý by mohol spomaľovať metabolizmus (ženské pohlavie, vyšší vek, nefajčenie) sa má zväziť zníženie dávky. Ak je indikované zvyšovanie dávky u týchto pacientov, má byť opatrné.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť ZYPADHERY u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné dáta sú opísané v častiach 4.8 a 5.1 ale nie je možné podľa nich stanoviť dávkovanie.

### Spôsob podávania

#### **LEN NA INTRAMUSKULÁRNE PODANIE. NEPODÁVAJTE INTRAVENÓZNE ALEBO SUBKUTÁNNE.** (Pozri časť 4.4)

ZYPADHERU má podávať iba zdravotnícky pracovník vyškolený v príslušnej injekčnej technike, a to len hlbokou intramuskulárnou gluteálnou injekciou, na mieste, kde je zaistené sledovanie po podaní injekcie a prístup primeranej lekárskej starostlivosti v prípade predávkovania.

Primerane vyškolený personál v zdravotníckom zariadení má sledovať u pacienta znaky a príznaky zhodné s predávkovaním olanzapínu minimálne 3 hodiny po každej injekcii. Bezprostredne pred opustením zdravotníckeho zariadenia je potrebné sa uistiť, že pacient je bdely, zorientovaný a nemá žiadne znaky a príznaky predávkovania. Pri podozrení na predávkovanie sa má pokračovať v dôkladnom lekárskom dohľade a sledovaní, až dokým vyšetrenie nepotvrdí, že znaky a príznaky ustúpili (pozri časť 4.4). Trojhodinové sledovanie sa má predĺžiť podľa klinickej potreby u pacientov, ktorí vykazujú znaky alebo príznaky zodpovedajúce predávkovaniu olanzapínom.

Pokyny na použitie, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pacienti so známym rizikom glaukómu so zatvoreným uhlom.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Zvláštna pozornosť sa musí venovať aplikácii injekcie vhodnou injekčnou technikou, aby sa zabránilo neúmyselnej intravaskulárnej alebo subkutánnej injekcii (pozri časť 6.6).

Použitie u pacientov, ktorí sú v akútnom agitovanom alebo závažnom psychotickom stave  
ZYPADHERA sa nemá použiť na liečbu pacientov so schizofréniou, ktorí sú v akútnom agitovanom alebo závažnom psychotickom stave, ktorý si vyžaduje okamžitú kontrolu príznakov.

#### Post-injekčný syndróm

Počas pre-marketingových klinických štúdií boli hlásené u pacientov po injekcii ZYPADHERY reakcie prejavujúce sa ako znaky a príznaky zodpovedajúce predávkovaniu olanzapínom podania. Tieto reakcie sa objavili u <0,1 % injekcií a približne 2 % pacientov. U väčšiny týchto pacientov sa vyvinuli príznaky sedácie (pohybujúce sa v závažnosti od miernej sedácie až po kómu) a/alebo delíria (vrátane zmätenosti, dezorientácie, agitácie, úzkosti a ďalších kognitívnych porúch). Ďalšie zaznamenané príznaky zahŕňajú extrapyramídové príznaky, dyzartriú, ataxiu, agresivitu, závrat, slabosť, hypertenziu a kŕče. Vo väčšine prípadov sa prvotné znaky a príznaky týkajúce sa tejto reakcie objavili v priebehu 1 hodiny po injekcii a vo všetkých prípadoch bolo hlásené úplné vymiznutie v priebehu 24-72 hodín po injekcii. Medzi 1 a 3 hodinami sa reakcie vyskytovali zriedkavo (< 1 z 1 000 injekcií) a po 3 hodinách veľmi zriedkavo (< 1 z 10 000 injekcií). Pacientov treba informovať o tomto možnom riziku a o potrebnom sledovaní počas 3 hodín po každom podaní ZYPADHERY v zdravotníckom zariadení. Post-marketingové hlásenia o post-injekčnom syndróme od zaregistrovania ZYPADHERY sú vo všeobecnosti v súlade so skúsenosťami z klinických štúdií.

Primerane vyškolený zdravotnícky personál v zdravotníckom zariadení má sledovať u pacienta znaky a príznaky zodpovedajúce predávkovaniu olanzapínom minimálne 3 hodiny po každej injekcii.

Bezprostredne pred opustením zdravotníckeho zariadenia je potrebné sa uistiť, že pacient je bdely, zorientovaný a nemá žiadne znaky a príznaky predávkovania. Pri podozrení na predávkovanie sa má pokračovať v dôkladnom lekárskom dohľade a sledovaní, až dokým vyšetrenie nepotvrdí, že znaky a príznaky ustúpili. Trojhodinové sledovanie sa má predĺžiť podľa klinickej potreby u pacientov, ktorí vykazujú znaky alebo príznaky zodpovedajúce predávkovaniu olanzapínom.

Pacientov treba upozorniť, aby si po zvyšok dňa, kedy dostali injekciu, pozorne všímali znaky a príznaky predávkovania následne po nežiaducich reakciách po podaní injekcie, aby boli schopní v prípade potreby privolať si pomoc a aby nevedli ani neobsluhovali stroje (pozri časť 4.7).

Ak sú parenterálne benzodiazepíny nevyhnutné na zvládnutie nežiaducich reakcií po podaní injekcie, odporúča sa starostlivé zhodnotenie klinického stavu z dôvodu nadmernej sedácie a kardiorespiračného útlmu (pozri časť 4.5).

#### Nežiaduce udalosti v mieste podania

Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia v mieste podania je bolesť. Väčšina týchto reakcií bola hlásená ako „mierna“ až „stredne závažná“. Ak sa vyskytne nežiaduca reakcia v mieste podania, je potrebné zahájiť vhodné opatrenia na zvládnutie týchto udalostí (pozri časť 4.8).

#### Psychóza súvisiaca s demenciou a/alebo poruchy správania

Olanzapín sa neodporúča používať u pacientov s psychózou a/alebo poruchami správania súvisiacimi s demenciou, z dôvodu zvýšenej mortality a rizika cerebrovaskulárnych príhod. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách (trvanie 6-12 týždňov) u starších pacientov (priemerný vek 78 rokov) s psychózou súvisiacou s demenciou a/alebo poruchami správania bola u pacientov liečených perorálnym olanzapínom 2-násobná incidencia úmrtia v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo (3,5% vs. 1,5%). Vyššia incidencia úmrtia nesúvisela s dávkou olanzapínu (priemerná denná dávka 4,4 mg) alebo s dĺžkou liečby. Rizikové faktory, ktoré sa môžu podieľať na zvýšenej mortalite u tejto skupiny pacientov, sú vek nad 65 rokov, dysfágia, sedácia, malnutícia a dehydratácia, pľúcne ochorenia (napr. pneumónia s alebo bez aspirácie) alebo súčasné užívanie benzodiazepínov. Vyššia incidencia úmrtia u pacientov liečených perorálnym olanzapínom v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo bola však od týchto rizikových faktorov nezávislá.

V rovnakých klinických štúdiách boli hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie (napr. mozgová porážka, prechodný ischemický atak), vrátane úmrtí. U pacientov liečených perorálnym olanzapínom bol v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo 3-násobný nárast CVAE (1,3% vs. 0,4%). U všetkých pacientov liečených perorálnym olanzapínom alebo placebom, u ktorých sa vyskytla cerebrovaskulárna príhoda, boli už predtým prítomné rizikové faktory. Vek > 75 rokov a vaskulárna/zmiešaná demencia boli zistené ako rizikové faktory pre CVAE v súvislosti s liečbou olanzapínom. Účinnosť olanzapínu v týchto štúdiách nebola stanovená.

#### Parkinsonova choroba

Neodporúča sa použitie olanzapínu na liečbu psychózy súvisiacej s podávaním dopamínového agonistu u pacientov s Parkinsonovou chorobou. V klinických skúšaníach boli veľmi často a s vyššou frekvenciou ako u placebo zaznamenané zhoršenie parkinsonovskej symptomatiky a halucinácie (pozri časť 4.8), pričom perorálny olanzapín nebol v liečení psychotických príznakov účinnejší ako placebo. V týchto štúdiách museli mať pacienti na začiatku štúdie stabilnú najnižšiu účinnú dávku antiparkinsonika (dopamínový agonista) a rovnaké antiparkinsonikum im bolo podávané v rovnakej dávke po celú zostávajúcu dobu štúdie. Počiatočná dávka perorálneho olanzapínu bola 2,5 mg/deň a podľa uváženia vyšetrujúceho lekára bola titrovaná do maximálnej dávky 15 mg/deň.

#### Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

NMS je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý sa objavil v súvislosti s podávaním antipsychotík. Zriedkavé prípady označené ako NMS sa rovnako vyskytli v súvislosti s perorálnym olanzapínom. Klinické prejavy NMS sú hyperpyrexia, svalová rigidita, zmenený duševný stav a príznaky autonómnej instability (nepravdivý pulz alebo tlak krvi, tachykardia, potenie a srdcová dysrytmia). Ďalšími znakmi môžu byť zvýšená hladina kreatínfosfokinázy, myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Ak sa u pacienta vyvinú znaky a príznaky, ktoré naznačujú prítomnosť

NMS, alebo ak má vysokú horúčku nevysvetleného pôvodu bez ďalších klinických známkov NMS, musia sa vysadiť všetky antipsychotiká vrátane olanzapínu.

#### Hyperglykémia a diabetes

Menej často bola hlásená hyperglykémia a/alebo vývoj alebo exacerbácia diabetu, príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, v niekoľkých prípadoch vedúcou aj k úmrtiam pacientov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch tomu predchádzalo zvýšenie telesnej hmotnosti, čo mohlo byť predispozičným faktorom. Odporúča sa vhodné klinické monitorovanie podľa zaužívaných postupov pre antipsychotickú liečbu, napr. meranie hladiny krvnej glukózy na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne v ročných intervaloch. U pacientov liečených ktorýmkoľvek antipsychotikom, vrátane ZYPADHERY, sa majú sledovať znaky a príznaky hyperglykémie (ako sú polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetes mellitus alebo s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus sa má pravidelne sledovať zhoršenie kontroly glukózy. Je potrebné pravidelne sledovať hmotnosť, napr. na začiatku, po 4, 8 a 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každého štvrt' roka.

#### Zmeny lipidov

Nežiaduce zmeny lipidov sa pozorovali u pacientov liečených olanzapínom v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (pozri časť 4.8). Zmeny lipidov sa majú liečiť tak, ako je to klinicky vhodné, najmä u pacientov s dyslipidémiou a u pacientov s rizikovými faktormi pre vývoj porúch lipidového spektra. U pacientov liečených ktorýmkoľvek antipsychotikom, vrátane ZYPADHERY, sa majú pravidelne sledovať lipidy podľa zaužívaných postupov pre antipsychotickú liečbu, napr. na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

#### Anticholinergický účinok

Aj keď olanzapín *in vitro* prejavil anticholinergický účinok, skúsenosti z klinických štúdií odhalili nízky výskyt s tým súvisiacich príhod. Keďže sú však klinické skúsenosti s podávaním olanzapínu pacientom s inými súbežnými ochoreniami obmedzené, pri predpisovaní pacientom s hypertrofiou prostaty alebo paralytickým ileom a podobnými stavmi sa odporúča postupovať opatrne.

#### Funkcia pečene

Často, najmä na začiatku liečby, bolo pozorované prechodné asymptomatické zvýšenie hladiny pečeňových aminotransferáz ALT, AST. Zvýšená opatrnosť a následné sledovanie sú potrebné u pacientov so zvýšenými hodnotami ALT a/alebo AST, u pacientov so znakmi a príznakmi poškodenia pečene, u pacientov s preexistujúcimi stavmi spojenými s obmedzenou funkčnou rezervou pečene a u pacientov liečených potenciálne hepatotoxickými liekmi. Ak sa u pacientov diagnostikuje hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia pečene), musí sa liečba olanzapínom ukončiť.

#### Neutropénia

Opatrnosť je potrebná u pacientov so zníženým počtom leukocytov a/alebo neutrofilov z akéhokoľvek dôvodu, u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu, u pacientov s anamnézou liekmi navodeného útlmu/toxicity kostnej drene alebo útlmom kostnej drene spôsobeným súbežným ochorením, radiačnou terapiou alebo chemoterapiou a u pacientov s hypereozinofíliou alebo s myeloproliferatívnou chorobou. Neutropénia bola často hlásená pri súbežnom užívaní olanzapínu a valproátu (pozri časť 4.8).

#### Ukončenie liečby

Pri náhlom ukončení liečby perorálnym olanzapínom boli zriedkavo ( $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1\%$ ) hlásené akútne príznaky ako potenie, nespavosť, tras, úzkosť, nevoľnosť alebo vracanie.

#### QT interval

V klinických štúdiách s perorálnym olanzapínom bolo u pacientov liečených olanzapínom klinicky významné predĺženie QTc intervalu (korekcia QT podľa Fridericii  $[QTcF] \geq 500$  milisekúnd [msec] kedykoľvek po vstupnom vyšetrení u pacientov so vstupnou hodnotou  $QTcF < 500$  msec) menej časté (0,1% až 1%), bez významných rozdielov v sprievodných kardiálnych príhodách v porovnaní s placebom. V klinických štúdiách s olanzapínom práškom na injekčný roztok alebo ZYPADHEROU

nebol olanzapín spájaný s trvalým zvýšením absolútneho QT alebo QTc intervalu. Je však potrebná opatrnosť, ak sa olanzapín predpisuje s liekmi predlžujúcimi QTc interval, najmä u starších pacientov, u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT, s kongestívnou srdcovou nedostatočnosťou, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou.

#### Tromboembólia

Časová súvislosť liečby olanzapínom a venózne tromboembólie (VTE) bola hlásená menej často ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ). Príčinná súvislosť medzi výskytom venózne tromboembólie a liečbou olanzapínom nebola stanovená. Napriek tomu, keďže sú u pacientov so schizofréniou často prítomné získané rizikové faktory venózne tromboembólie, je nutné brať do úvahy všetky možné rizikové faktory VTE, napr. imobilizácia pacientov, a vykonať preventívne opatrenia.

#### Celkový účinok na CNS

Vzhľadom na primárny účinok olanzapínu na CNS je potrebná opatrnosť pri súbežnom užívaní s inými centrálné pôsobiacimi liekmi či alkoholom. Pretože pôsobí *in vitro* ako dopamínový antagonist, môže olanzapín antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

#### Epileptické záchvaty

Olanzapín sa má používať opatrne u pacientov so záchvatmi v anamnéze alebo u tých, ktorí sú vystavení faktorom, ktoré môžu znižovať záchvatový prah. U pacientov liečených olanzapínom boli záchvaty hlásené menej často. Vo väčšine týchto prípadov boli v anamnéze prítomné záchvaty alebo iné rizikové faktory.

#### Tardívna dyskinéza

V ročných alebo kratších porovnávacích štúdiách bol olanzapín štatisticky významne menej často spojený so vznikom dyskinézy vyvolanej liečbou. Napriek tomu riziko tardívnej dyskinézy pri dlhodobom užívaní narastá, a preto, ak sa u pacienta, ktorý je liečený olanzapínom, objavia znaky alebo príznaky tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť zníženie dávky alebo vysadenie liečby. Tieto príznaky sa môžu prechodne zhoršiť alebo aj objaviť po prerušení liečby.

#### Posturálna hypotenzia

V klinických štúdiách olanzapínu sa zriedka u starších pacientov pozorovala posturálna hypotenzia. U pacientov starších ako 65 rokov sa odporúča pravidelne merať krvný tlak.

#### Náhla srdcová smrť

V postmarketingovom sledovaní olanzapínu boli nahlásené prípady náhle srdcovej smrti u pacientov liečených olanzapínom. V retrospektívnej observačnej kohortnej štúdii bolo riziko predpokladanej náhle srdcovej smrti u pacientov liečených olanzapínom približne dvojnásobné oproti pacientom, ktorí neužívali antipsychotiká. V danej štúdii bolo riziko pri použití olanzapínu porovnateľné s rizikom použitia atypických antipsychotík spojených do jednej analýzy.

#### Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospievajúcich. Štúdie s pacientami vo veku 13-17 rokov preukázali rozličné nežiaduce reakcie, vrátane zvýšenia telesnej hmotnosti, zmien metabolických parametrov a zvýšenia hladín prolaktínu. (pozri časti 4.8 a 5.1).

#### Používanie u starších (> 75 rokov)

Nie sú dostupné žiadne informácie o použití ZYPADHERY u pacientov nad 75 rokov. Kvôli biochemickej a fyziologickej modifikácii a zníženiu svalovej masy sa táto lieková forma neodporúča u tejto podskupiny pacientov.

#### Sodík

Po rekonštitúcii tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí užívajú lieky vyvolávajúce hypotenziu alebo sedáciu.

### Možné interakcie ovplyvňujúce olanzapín

Vzhľadom na fakt, že olanzapín je metabolizovaný izoenzýmom CYP1A2, látky, ktoré špecificky indukujú alebo inhibujú tento izoenzým, môžu ovplyvniť farmakokinetiku olanzapínu.

### Indukcia CYP1A2

Fajčenie a karbamazepín môžu indukovať metabolizmus olanzapínu, čo môže následne viesť ku zníženiu koncentrácie olanzapínu. Pozorovali sa zanedbateľné, prípadne len mierne zvýšené hodnoty klírensu olanzapínu. Hoci klinický dopad je pravdepodobne minimálny, odporúča sa klinické monitorovanie a v nevyhnutných prípadoch je možné zvážiť zvýšenie dávok olanzapínu (pozri časť 4.2).

### Inhibícia CYP1A2

Preukázalo sa, že fluvoxamín, špecifický inhibítor CYP1A2, významne spomaľuje metabolizmus olanzapínu. Priemerné zvýšenie maximálnej koncentrácie ( $C_{max}$ ) olanzapínu fluvoxamínom bolo 54% u žien nefajčiarok a 77% u mužov fajčiarov. Priemerné zvýšenie plochy pod krivkou koncentrácie (AUC) olanzapínu bolo 52% u žien nefajčiarok a 108% u mužov fajčiarov. U pacientov užívajúcich fluvoxamín, prípadne iný inhibítor CYP1A2, ako napr. ciprofloxacín, sa má zvážiť zníženie počiatočnej dávky olanzapínu. Pri zahájení liečby inhibítorom CYP1A2 sa má zvážiť zníženie dávok olanzapínu.

Fluoxetín (inhibítor CYP2D6), jednorazové dávky antacida (s obsahom hliníka, horčička) alebo cimetidín, nemali signifikantný vplyv na farmakokinetiku olanzapínu.

### Možné ovplyvnenie účinku iných liekov olanzapínom

Olanzapín môže antagonizovať účinky priamych a nepriamych agonistov dopamínu.

Olanzapín *in vitro* neinhibuje hlavné izoenzýmy CYP450 (napr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Neočakávajú sa preto žiadne osobitné interakcie, čo dokazujú aj *in vivo* štúdie, ktoré nepreukázali inhibíciu metabolizmu nasledovných aktívnych látok: tricyklických antidepresív (reprezentujúcich prevažne CYP2D6 cestu metabolizácie), warfarínu (CYP2C9), teofylínu (CYP1A2) alebo diazepamu (CYP3A4 a 2C19).

Olanzapín nevykazoval žiadnu interakciu so súbežne podávaným lítiom alebo biperidenom.

Monitorovanie terapeutických plazmatických hladín valproátu neukázalo, že by pri zahájení prídavnej medikácie olanzapínom bola požadovaná úprava dávkovania valproátu.

### Celkový účinok na CNS

Opatrnosť je potrebná u pacientov konzumujúcich alkohol alebo užívajúcich lieky, ktoré môžu spôsobiť depresiu centrálného nervového systému.

Súbežné užívanie olanzapínu s antiparkinsonikami u pacientov s Parkinsonovou chorobou a demenciou sa neodporúča (pozri časť 4.4).

### QTc interval

Opatrnosť je potrebná, ak sa olanzapín podáva súbežne s liekmi, ktoré predlžujú QTc interval (pozri časť 4.4).



## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

U gravidných žien sa nevykonali žiadne primerané a dobre kontrolované štúdie. Pacientky musia byť poučené o nutnosti informovania svojich lekárov vtedy, ak počas liečby olanzapínom otehotnejú alebo plánujú tehotenstvo. Avšak, vzhľadom na obmedzené skúsenosti u človeka sa má olanzapín podávať počas gravidity len vtedy, ak jeho potenciálny prínos pre matku prevýši možné riziko pre plod.

U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane olanzapínu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

### Laktácia

V štúdií s perorálnym olanzapínom sa u zdravých dojčiacich žien olanzapín vylučoval do materského mlieka. Priemerná expozícia dieťaťa (mg/kg) v rovnovážnom stave bola odhadnutá na 1,8 % z dávky olanzapínu podanej matke (mg/kg). Pacientky je potrebné poučiť o tom, že počas liečby olanzapínom nesmú dojčiť svoje dieťa.

### Fertilita

Účinky na fertilitu nie sú známe (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti)

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nakoľko olanzapín môže spôsobiť ospalosť a závraty, pacienti musia byť opatrní pri obsluhu strojov, vrátane vedenia motorových vozidiel.

Pacientom treba odporučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje po celý zvyšok dňa, v ktorom bola podaná injekcia, kvôli možnému výskytu post-injekčného syndrómu, ktorý vedie k príznakom zodpovedajúcim predávkovaniu olanzapínom (pozri časť 4.4).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

#### *Nežiaduce reakcie pozorované pri pamoáte olanzapínu*

Pri ZYPADHERE sa objavili reakcie post-injekčného syndrómu, ktoré viedli k príznakom zodpovedajúcim predávkovaniu olanzapínom (pozri časť 4.2 a 4.4). Klinické znaky a príznaky zahŕňali príznaky sedácie (pohybujúce sa v závažnosti od miernej až po kómu) a/alebo delíria (vrátane zmätenosti, dezorientácie, agitácie, úzkosti a ďalších kognitívnych porúch). Ďalšie zaznamenané príznaky zahŕňajú extrapyramídové príznaky, dyzartriu, ataxiu, agresivitu, závrat, slabosť, hypertenziu alebo možný kŕč.

Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených ZYPADHEROU boli podobné tým, ktoré boli pozorované pri perorálnom olanzapíne. V klinických štúdiách so ZYPADHEROU bola hlásená sedácia ako jediná nežiaduca reakcia v štatisticky významne vyššej početnosti v skupine so ZYPADHEROU v porovnaní s placebovou skupinou (ZYPADHERA 8,2 %, placebo 2,0 %). Medzi všetkými pacientami liečenými ZYPADHEROU bola sedácia hlásená u 4,7 % pacientov.

V klinických štúdiách so ZYPADHEROU bol výskyt nežiaducich reakcií v mieste podania približne 8%. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia v mieste podania bola bolesť (5 %); niektoré ďalšie hlásené nežiaduce reakcie v mieste podania boli (v poradí klesajúcej frekvencie): nodulárne stvrdnutie, sčervenanie, nešpecifická miestna reakcia, podráždenie, opuch, modriny, krvácanie a znecitlivenie. Tieto udalosti sa vyskytovali asi u 0,1 až 1,1 % pacientov.

Pri vyhodnocovaní bezpečnostných údajov z klinických štúdií a spontánnych post marketingových hlásení sa zistilo, že absces v mieste podania sa vyskytoval zriedkavo ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

#### Nežiaduce reakcie pozorované pri olanzapíne

Nežiaduce účinky uvedené nižšie boli pozorované po podaní olanzapínu.

#### Dospelí

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (pozorované u  $\geq 1\%$  pacientov) spojené s užívaním olanzapínu v klinických štúdiách boli ospalosť, nárast telesnej hmotnosti, eozinofília, zvýšenie hladiny prolaktínu, cholesterolu, glukózy a triglyceridov (pozri časť 4.4), glukozúria, zvýšená chuť do jedla, závrat, akatázia, parkinsonizmus, leukopénia a neutropénia (pozri časť 4.4), dyskinéza, ortostatická hypotenzia, anticholinergné účinky, prechodné asymptomatické zvýšenie pečeňových aminotransferáz (pozri časť 4.4), vyrážka, asténia, únava, horúčka, artralgia, zvýšená hladina alkalického fosfatázy, vysoká hladina gama glutamyltransferázy, vysoká hladina kyseliny močovej, vysoká hladina kreatín-fosfokinázy a edém.

#### Tabuľka nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie a laboratórne vyšetrenia získané zo spontánnych hlásení a z klinických štúdií. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>				
	Eozinofília Leukopénia <sup>10</sup> Neutropénia <sup>10</sup>		Trombocytopenia <sup>11</sup>	
<b>Poruchy imunitného systému</b>				
		Hypersenzitivita <sup>11</sup>		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>				
Zvýšenie telesnej hmotnosti <sup>1</sup>	Zvýšené hladiny cholesterolu <sup>2,3</sup> Zvýšené hladiny glukózy <sup>4</sup> Zvýšené hladiny triglyceridov <sup>2,5</sup> Glukozúria Zvýšená chuť do jedla	Vznik alebo exacerbácia diabetu príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou, vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.4) <sup>11</sup>	Hypotermia <sup>12</sup>	
<b>Poruchy nervového systému</b>				
Ospalosť	Závrat Akatázia <sup>6</sup> Parkinsonizmus <sup>6</sup> Dyskinéza <sup>6</sup>	Epileptické záchvaty, pričom väčšinou bol hlásený ich výskyt v anamnéze alebo rizikové faktory pre ich vznik <sup>11</sup>  Dystónia (vrátane kruhových pohybov očných gúľ) <sup>11</sup> Tardívna dyskinéza <sup>11</sup>	Neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.4) <sup>12</sup> Symptómy z vysadenia <sup>7, 12</sup>	

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		Amnézia <sup>9</sup> Dyzartria Zajakávanie <sup>11</sup> Syndróm nepokojných nôh <sup>11</sup>		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>				
		Bradykardia Predĺženie QTc (pozri časť 4.4)	Ventrikulárna tachykardia/fibrilá cia, náhle úmrtie (pozri časť 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Poruchy ciev</b>				
Ortostatická hypotenzia <sup>10</sup>		Tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbkej žilovej trombózy) (pozri časť 4.4)		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>				
		Epistaxa <sup>9</sup>		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>				
	Mierne, prechodné anticholinergné účinky vrátane zápchy a sucha v ústach	Abdominálna distenzia <sup>9</sup> Hypersekrécia slinných žliaz <sup>11</sup>	Pankreatitída <sup>11</sup>	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>				
	Prechodné, asymptomatické zvýšenie pečerňových aminotransferáz (ALT, AST), hlavne na začiatku liečby (pozri časť 4.4)		Hepatitída (vrátane hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia) <sup>11</sup>	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>				
	Vyrážka	Fotosenzitívna reakcia Alopécia		Liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomyolýza <sup>11</sup>	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>				
		Inkontinencia moču Retencia moču Oneskorené močenie <sup>11</sup>		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>				
				Novorodenecký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>				
	Erektálna disfunkcia u mužov Znížené libido u mužov a žien	Amenorea Zväčšenie prsníkov Galaktorea u žien Gynekomastia / zväčšenie prsníkov u mužov	Priapizmus <sup>12</sup>	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>				
	Asténia Únava Edém Horúčka <sup>10</sup> Bolesť v mieste vpichu		Absces v mieste vpichu	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>				
Zvýšené hladiny prolaktínu <sup>8</sup>	Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy <sup>10</sup> Vysoká hladina kreatín-fosfokinázy <sup>11</sup> Vysoká hladina gama glutamyl-transferázy <sup>10</sup> Vysoká hladina kyseliny močovej <sup>10</sup>	Zvýšený celkový bilirubín		

<sup>1</sup> Klinicky významný nárast telesnej hmotnosti sa pozoroval vo všetkých kategóriách východiskovej hodnoty indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index - BMI). Po krátkodobej liečbe (medián trvania 47 dní) bol nárast telesnej hmotnosti o  $\geq 7\%$  voči pôvodnej telesnej hmotnosti veľmi častý (22,2%), o  $\geq 15\%$  častý (4,2%) a o  $\geq 25\%$  menej častý (0,8%). Pacienti s prírastkom  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  a  $\geq 25\%$  oproti pôvodnej telesnej hmotnosti pri dlhodobej expozícii (minimálne 48 týždňov) sa objavovali veľmi často (64,4%, 31,7% a 12,3%).

<sup>2</sup> Priemerné zvýšenia lipidových hodnôt nalačno (celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) boli vyššie u pacientov bez predtým dokázanej lipidovej dysregulácie.

<sup>3</sup> Pozorované pri normálnych hladinách nalačno na začiatku ( $< 5,17$  mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ( $\geq 6,2$  mmol/l). Zmeny celkového cholesterolu nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ( $\geq 5,17$  -  $< 6,2$  mmol/l) na hodnotu vysokú ( $\geq 6,2$  mmol/l) boli veľmi časté.

<sup>4</sup> Pozorované pri normálnych východiskových hladinách nalačno ( $< 5,56$  mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ( $\geq 7$  mmol/l). Zmeny glukózy nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ( $\geq 5,56$  -  $< 7$  mmol/l) na hodnotu vysokú ( $\geq 7$  mmol/l) boli veľmi časté.

<sup>5</sup> Pozorované pri normálnych hladinách nalačno na začiatku ( $< 1,69$  mmol/l), ktoré sa zvýšili na hladinu vysokú ( $\geq 2,26$  mmol/l). Zmeny triglyceridov nalačno z východiskovej hraničnej hodnoty ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) na hodnotu vysokú ( $\geq 2,26$  mmol/l) boli veľmi časté.

<sup>6</sup> V klinických štúdiách bol výskyt parkinsonizmu a dystónie u pacientov liečených olanzapínom početne vyšší, ale štatisticky sa významne nelíšil od placeba. U pacientov užívajúcich olanzapín bola, v porovnaní s titrovanými dávkami haloperidolu, menšia incidencia parkinsonizmu, akatízie a dystónie. Vzhľadom na nedostatok podrobných informácií o akútnych a neskorých extrapyramídových príznakoch v osobnej anamnéze, nie je možné v súčasnosti dôjsť k záveru, či olanzapín spôsobuje menej často tardívne dyskinézy a/alebo ďalšie neskoré extrapyramídové syndrómy.

<sup>7</sup> Akútne symptómy, ako sú potenie, nespavosť, tremor, úzkosť, nauzea a vracanie, boli hlásené po náhlom skončení liečby olanzapínom.

<sup>8</sup> V klinických štúdiách trvajúcich do 12 týždňov prekročili koncentrácie plazmatického prolaktínu hornú hranicu normálneho rozmedzia u približne 30 % pacientov liečených olanzapínom s normálnou počiatočnou hladinou prolaktínu. U väčšiny týchto pacientov boli zvýšenia väčšinou mierne a ostali pod dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia.

<sup>9</sup> Nežiaduca príhoda, pozorovaná v klinických skúšaní v Integrovannej olanzapínovej databáze.

<sup>10</sup> Vyhodnotené na základe nameraných hodnôt z klinických skúšaní v Integrovannej olanzapínovej databáze.

<sup>11</sup> Nežiaduca príhoda pozorovaná zo spontánnych post-marketingových hlásení, s frekvenciou určenou pomocou Integrovannej olanzapínovej databázy.

<sup>12</sup> Nežiaduca príhoda pozorovaná zo spontánnych post-marketingových hlásení, s frekvenciou odhadnutou pri hornom limite 95 % intervalu spoľahlivosti pomocou Integrovannej olanzapínovej databázy.

#### Dlhodobá expozícia (minimálne 48 týždňov)

Podiel pacientov, ktorí mali nežiaduce, klinicky významné zmeny prírastku na hmotnosti, glukózy, celkového/LDL/HDL cholesterolu alebo triglyceridov sa postupom času zvyšoval. U dospelých pacientov, ktorí dokončili 9-12 mesačnú liečbu, sa rýchlosť zvyšovania priemernej hladiny glukózy v krvi spomalil po približne 6 mesiacoch.

#### Ďalšie informácie o zvláštnych populáciách

V klinických štúdiách u starších pacientov s demenciou bola pri liečbe olanzapínom v porovnaní s placebom vyššia incidencia úmrtí a cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií (pozri tiež časť 4.4). Veľmi časté nežiaduce reakcie pri užívaní olanzapínu u tejto skupiny pacientov boli abnormálna chôdza a pády. Často boli pozorované pneumónia, zvýšená telesná teplota, letargia, erytém, zrakové halucinácie a inkontinencia moču.

V klinických štúdiách u pacientov s liekmi vyvolanou psychózou (dopamínovým agonistom) súvisiacou s Parkinsonovou chorobou, boli veľmi často a s vyššou frekvenciou ako u placeba zaznamenané zhoršenie parkinsonovskej symptomatiky a halucinácie.

V jednej klinickej štúdii u pacientov v manickej fáze bipolárnej poruchy bola pri liečbe valproátom v kombinácii s olanzapínom incidencia neutropénie 4,1 %; potenciálne prispievajúcim faktorom by mohli byť vysoké plazmatické hladiny valproátu. Súbežné podanie olanzapínu s lítiom alebo valproátom viedlo ku zvýšeniu výskytu ( $\geq 10$  %) tremoru, suchosti v ústach, zvýšenej chuti do jedla a k nárastu telesnej hmotnosti. Často boli zaznamenané aj poruchy reči. Počas liečby olanzapínom v kombinácii s lítiom alebo divalproexom došlo v akútnej fáze liečby (do 6 týždňov) k nárastu telesnej hmotnosti o  $\geq 7$  % v porovnaní s počiatočnou hodnotou u 17,4 % pacientov. Dlhodobá liečba olanzapínom (do 12 mesiacov) na prevenciu rekurencie u pacientov s bipolárnou poruchou bola spojená so zvýšením telesnej hmotnosti o  $\geq 7$  % v porovnaní s počiatočnou hodnotou u 39,9 % pacientov.

### Pediatrická populácia

Olanzapín nie je indikovaný na liečbu detí a dospievajúcich pacientov do 18 rokov. Hoci sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie porovnávajúce dospievajúcich pacientov s dospelými, údaje získané zo štúdií s dospievajúcimi pacientmi boli porovnané s údajmi získanými zo štúdií s dospelými pacientami.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou u dospievajúcich pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) ako u dospelých pacientov alebo nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené len počas klinických štúdií u dospievajúcich pacientov. Zdá sa, že klinicky významný prírastok na hmotnosti ( $\geq 7\%$ ) sa vyskytuje častejšie u dospievajúcich v porovnaní s dospelými pri porovnateľných expozíciách. Veľkosť prírastku na hmotnosti a podiel dospievajúcich pacientov, ktorí mali klinicky významný prírastok na hmotnosti, bol väčší pri dlhodobej expozícii (minimálne 24 týždňov) ako pri krátkodobej expozícii.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b> <i>Veľmi časté:</i> Hmotnostný prírastok <sup>13</sup> , zvýšená hladina triglyceridov <sup>14</sup> , zvýšená chuť do jedla. <i>Časté:</i> Zvýšená hladina cholesterolu <sup>15</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b> <i>Veľmi časté:</i> Útlm (vrátane: hypersomnie, letargie, somnolencie).
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b> <i>Časté:</i> Suchosť v ústach.
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b> <i>Veľmi časté:</i> Zvýšenie pečeňových aminotransferáz (ALT/AST; pozri časť 4.4).
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b> <i>Veľmi časté:</i> Zníženie celkového bilirubínu, zvýšenie GMT, zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> Po krátkodobej liečbe (medián trvania 22 dní) sa nárast hmotnosti o  $\geq 7\%$  v porovnaní s počiatočnou telesnou hmotnosťou (kg) vyskytoval veľmi často (40,6 %), nárast o  $\geq 15\%$  v porovnaní s počiatočnou telesnou hmotnosťou často (7,1 %) a o  $\geq 25\%$  často (2,5 %). Pri dlhodobej expozícii (minimálne 24 týždňov) 89,4 % pribralo  $\geq 7\%$ , 55,3 % pribralo  $\geq 15\%$  a 29,1 % pribralo  $\geq 25\%$  pôvodnej telesnej hmotnosti.

<sup>14</sup> Pozorované pri normálnych počiatočných hladinách nalačno ( $< 1,016$  mmol/l), ktoré sa zvýšili na  $\geq 1,467$  mmol/l a zmeny triglyceridov nalačno z hraničnej počiatočnej hodnoty ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) na  $\geq 1,467$  mmol/l.

<sup>15</sup> Zmeny hladín celkového cholesterolu nalačno z normálnej počiatočnej hodnoty ( $< 4,39$  mmol/l) na  $\geq 5,17$  mmol/l sa vyskytovali často. Zmeny hladín celkového cholesterolu nalačno z hraničnej počiatočnej hodnoty ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) na  $\geq 5,17$  mmol/l sa vyskytovali veľmi často.

<sup>16</sup> Zvýšenie plazmatickej hladiny prolaktínu bolo hlásené u 47,4 % dospievajúcich pacientov.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Pri výskyte znakov a príznakov predávkovania, ktoré zodpovedajú post-injekčnému syndrómu, je potrebné zaviesť vhodné podporné opatrenia (pozri časť 4.4).

Kým predávkovanie je menej pravdepodobné pri parenterálnom podaní liekov v porovnaní s perorálnym, referenčná informácia pre predávkovanie perorálnym olanzapínom je uvedená nižšie:

#### Znaky a symptómy

Medzi veľmi časté príznaky predávkovania (výskyt >10 %) patrí tachykardia, agitácia/agresivita, dyzartria, rôzne extrapyramídové príznaky a nižší stupeň vedomia od útlmu až po kómu.

K ďalším zdravotne významným dôsledkom predávkovania patria delírium, kŕče, kóma, možný neuroleptický malígný syndróm, útlm dýchania, aspirácia, hypertenzia alebo hypotenzia, srdcová arytmia (< 2 % prípadov predávkovania) a zástava dýchania a činnosti srdca. Smrteľné prípady sa vyskytli už po akútnom predávkovaní dávkou 450 mg, ale takisto bolo popísané prežitie po akútnom predávkovaní dávkou 2 g perorálneho olanzapínu.

#### Liečba

Pre olanzapín neexistuje žiadne špecifické antidotum. Podľa klinického stavu je potrebné zahájiť symptomatickú liečbu a monitorovanie vitálnych funkcií, vrátane liečby hypotenzie, cirkulačného šoku a podpory respiračných funkcií. Nepoužívajte adrenalin, dopamín či iné sympatomimetiká s agonistickou aktivitou na  $\beta$ -receptoroch, keďže beta stimulácia môže viesť ku zhoršeniu hypotenzie. Monitorovanie kardiovaskulárnych parametrov je nevyhnutné kvôli diagnostike možných porúch srdcového rytmu. Pacient má byť až do zotavenia pod stálou lekárskou kontrolou a majú byť sledované aj jeho vitálne funkcie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptiká, diazepíny, oxazepíny, tiazepíny a oxepíny, ATC kód: N05AH03

#### Farmakodynamické účinky

Olanzapín je antipsychotická, antimanická a náladu stabilizujúca látka, ktorá vykazuje široký profil farmakologických účinkov na viaceré receptorové systémy.

V predklinických štúdiách preukázal olanzapín afinitu k radu receptorov ( $K_i$ ; < 100 nM) - k serotonínovým 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; dopamínovým D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; cholinergickým muskarínovým M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$ -adrenergickým; a histamínovým H<sub>1</sub> receptorom. Behaviorálne štúdie na zvieratách preukázali antagonistické pôsobenie olanzapínu na 5HT, dopamínové a cholinergné receptory, čo je v súlade s väzbovým profilom látky. Olanzapín vykazoval *in vitro* väčšiu afinitu k serotonínovým 5HT<sub>2</sub> receptorom než k dopamínovým D<sub>2</sub> a vyššiu 5HT<sub>2</sub> ako D<sub>2</sub> aktivitu na *in vivo* modeloch. Elektrofyziológické štúdie ukázali, že olanzapín selektívne znižuje aktivitu mezolimbických (A10) dopaminergických neurónov bez výraznejšej interakcie so striatálnymi (A9) dráhami ovládajúcimi motoriku. Olanzapín znižoval podmienenú reakciu úniku, čo je test na zistenie antipsychotického účinku, v dávkach, ktoré ešte nevyvolávajú katalepsiú, účinok naznačujúci motorické vedľajšie účinky. Na rozdiel od niektorých iných antipsychotík, olanzapín zvyšuje reaktivitu v „anxiolytickom“ teste.

V štúdií pozitronovej emisnej tomografie (PET) u pacientov liečených ZYPADHEROU (300 mg/4 týždne) bola priemerná hodnota obsadenia D<sub>2</sub> receptorov 60 % alebo vyššia na konci 6-mesačného obdobia, čo zodpovedá hodnote zistenej počas liečby perorálnym olanzapínom.

#### Klinická účinnosť

Účinnosť ZYPADHERY v liečbe a udržiavacej liečbe schizofrénie je zhodná s preukázanou účinnosťou perorálnej formy olanzapínu.

V dvoch hlavných štúdiách bolo zahrnutých celkovo 1 469 pacientov so schizofréniou:

Prvá štúdia bola 8-týždňová, placebom kontrolovaná štúdia s dospelými pacientami (n=404), ktorí mali akútne psychotické príznaky. Náhodným výberom dostávali pacienti injekcie ZYPADHERY 405 mg každé 4 týždne, 300 mg každé 2 týždne, 210 mg každé 2 týždne alebo placebo každé 2 týždne. Doplnková liečba perorálnymi antipsychotikami nebola povolená. Celkové skóre pozitívnych a negatívnych príznakov (Positive and Negative Symptom Scores – PANSS) preukázalo významné zlepšenie od východiskovej (východisková priemerná hodnota celkového PANSS skóre 101) do cieľovej hodnoty (priemerné zmeny -22,57, -26,32, -22,49) pri každej dávke ZYPADHERY (405 mg každé 4 týždne, 300 mg každé 2 týždne a 210 mg každé 2 týždne) v porovnaní s placebom (priemerná zmena -8,51). Priemerná zmena z východiskového celkového PANSS skóre do cieľového skóre preukázala, že do 3. dňa mali pacienti v liečebných skupinách, ktoré dostávali 300 mg/2 týždne a 405 mg/4 týždne, štatisticky významne vyššie zníženia celkového PANSS skóre v porovnaní s placebom (-8,6, -8,2 a -5,2). Všetky tri liečebné skupiny ZYPADHERY preukázali štatisticky významne vyššie zlepšenie ako placebo, ktoré začalo na konci 1. týždňa. Tieto výsledky podporujú účinnosť ZYPADHERY počas 8-týždňovej liečby a účinok lieku, ktorý bol pozorovaný už 1 týždeň po začatí liečby ZYPADHEROU.

Druhá štúdia bola dlhodobá štúdia s klinicky stabilnými pacientami (n=1 065) (východiskové priemerné celkové PANSS skóre 54,33 až 57,75), ktorí boli na začiatku liečenia perorálnym olanzapínom počas 4 až 8 týždňov a potom pokračovali v liečbe perorálnym olanzapínom alebo ZYPADHEROU každých 24 týždňov. Doplnková liečba perorálnymi antipsychotikami nebola povolená. Liečebné skupiny so ZYPADHEROU 150 mg a 300 mg podávaných každé 2 týždne (dávky združené kvôli analýze) a 405 mg podávaných každé 4 týždne neboli inferiórne ku kombinovaným dávkam 10, 15 a 20 mg perorálneho olanzapínu (dávky združené kvôli analýze), stanovené mierou exacerbácie príznakov schizofrénie (príslušné miery exacerbácie 10 %, 10 %, 7 %). Exacerbácia bola stanovená zhoršením bodov PANSS odvodenej BPRS pozitívnej škály a hospitalizácie na základe zhoršenia pozitívnych psychotických príznakov. Kombinovaná liečebná skupina 150 mg a 300 mg/2 týždne nebola inferiórna k liečebnej skupine 405 mg/4 týždne (miera exacerbácie 10 % pre každú skupinu) 24 týždňov po randomizácii.

#### Pediatrická populácia

ZYPADHERA sa neskúmala v pediatrickej populácii. Kontrolované údaje o účinnosti s dospievajúcimi (vo veku 13 až 17 rokov) sú obmedzené na krátkodobé štúdie s perorálnym olanzapínom pri liečbe schizofrénie (6 týždňov) a mánie v súvislosti s bipolárnou poruchou typu I (3 týždne), ktoré zahŕňali menej ako 200 dospievajúcich. Perorálny olanzapín sa podával vo flexibilnej dávke od 2,5 mg až do 20 mg/deň. Počas liečby perorálnym olanzapínom sa zvýšila hmotnosť u dospievajúcich podstatne viac ako u dospelých. Rozsah zmien celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridov a prolaktínu nalačno (pozri časť 4.4 a 4.8) bol väčší u dospievajúcich ako u dospelých. Nie sú k dispozícii kontrolované údaje o pretrvávaní účinku ani údaje o dlhodobej bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 4.8). Informácie o dlhodobej bezpečnosti sú primárne obmedzené na otvorené nekontrolované údaje.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Olanzapín sa metabolizuje v pečeni prostredníctvom konjugácie a oxidácie. Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je 10-N-glukuronid. Cytochrómy P450-CYP1A2 a P450-CYP2D6 prispievajú k tvorbe N-desmetyl a 2-hydroxymetyl metabolitov; oba vykazovali významne nižšiu farmakologickú aktivitu *in vivo* ako olanzapín v štúdiách na zvieratách. Prevažná časť farmakologickej aktivity pochádza z nezmeneného olanzapínu.

Po jednorazovej intramuskulárnej injekcii ZYPADHERY ihneď začalo pomalé rozpúšťanie pamoátovej soli olanzapínu v svalovom tkanive a spôsobilo pomalé a nepretržité uvoľňovanie olanzapínu počas viac ako štyroch týždňov. Uvoľňovanie sa pomaly znižovalo počas ôsmich až dvanástich týždňov. Na začiatku liečby ZYPADHEROU sa nevyžaduje doplnková liečba antipsychotikami (pozri časť 4.2).



Kombinácia profilu uvoľňovania a dávkovacej schémy (intramuskulárna injekcia každé dva alebo štyri týždne) viedla k rovnomerným plazmatickým koncentráciám olanzapínu. Plazmatické koncentrácie sú merateľné ešte niekoľko mesiacov po každej injekcii ZYPADHERY. Polčas olanzapínu po ZYPADHERE je 30 dní v porovnaní s 30 hodinami po perorálnom podaní. Absorpcia a eliminácia sú ukončené približne šesť až osem mesiacov po poslednej injekcii.

#### Distribúcia

Perorálny olanzapín sa rýchlo distribuuje. V koncentračnom rozmedzí 7 až asi 1 000 ng/ml je väzba olanzapínu na plazmatické bielkoviny približne 93%. Olanzapín sa v plazme viaže na albumín a  $\alpha$ 1-kyslý glykoproteín.

Po opakovaných intramuskulárnych injekciách 150 mg až 300 mg ZYPADHERY každé 2 týždne boli 10-te až 90-te percentily rovnovážneho stavu plazmatických koncentrácií olanzapínu medzi 4,2 a 73,2 ng/ml. Plazmatické koncentrácie olanzapínu pozorované v dávkovacom rozmedzí od 150 mg každé 4 týždne do 300 mg každé 2 týždne preukazujú zvýšenú systémovú expozíciu olanzapínu pri zvýšených dávkach ZYPADHERY. Počas prvých troch mesiacov liečby ZYPADHEROU bola pozorovaná kumulácia olanzapínu, ďalšia kumulácia sa však nepozorovala počas dlhodobého používania (12 mesiacov) u pacientov, ktorým bola podávaná injekcia až do dávky 300 mg každé dva týždne.

#### Eliminácia

Hodnota plazmatického klirensu olanzapínu po perorálnom olanzapíne je nižšia u žien (18,9 l/hod) ako u mužov (27,3 l/hod) a u nefajčiarov (18,6 l/hod) ako u fajčiarov (27,7 l/hod). Rovnaké rozdiely vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami a fajčiarmi a nefajčiarmi boli pozorované v klinických štúdiách so ZYPADHEROU. Význam vplyvu pohlavia alebo fajčenia na klirens olanzapínu je však malý v porovnaní s celkovou variabilitou medzi jednotlivcami.

#### Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne špecifické skúmania u starších pacientov so ZYPADHEROU. ZYPADHERA neodporúča na liečbu pacientov staršej populácie (vo veku 65 rokov a viac), pokiaľ nie je stanovená dobre tolerovaná a účinná dávkovacia schéma perorálneho olanzapínu. U zdravých dobrovoľníkov (vo veku 65 rokov a viac) v porovnaní s mladšími osobami bol priemerný polčas eliminácie predĺžený (51,8 oproti 33,8 hodín) a klirens nižší (17,5 oproti 18,2 l/hod). Farmakokinetická variabilita pozorovaná u starších osôb je podobná ako u mladších osôb. U 44 pacientov so schizofréniou starších ako 65 rokov sa pri dávkovaní od 5 do 20 mg/deň nezistili žiadne rozdiely v profile nežiaducich účinkov.

#### Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek (klirens kreatinínu < 10 ml/min) v porovnaní so zdravými osobami sa nezistil žiadny významný rozdiel v priemernom polčase eliminácie (37,7 oproti 32,4 hod) ani v klirensu (21,2 oproti 25,0 l/hod). V štúdiu rovnováhy sa ukázalo, že približne 57% rádioaktívne značeného olanzapínu sa vylučuje do moču, najmä vo forme metabolitov. Hoci pacienti s poškodením funkcie obličiek neboli zahrnutí do štúdie so ZYPADHEROU, odporúča sa určiť u pacientov s poškodením funkcie obličiek pred začatím liečby ZYPADHEROU dobre tolerovanú a účinnú dávkovacia schéma pomocou perorálneho olanzapínu (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie pečene

Malá štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene u 6 jedincov s klinicky významnou cirhózou (Childova Pughova klasifikácia A (n = 5) a B (n = 1)) preukázala malý vplyv na farmakokinetiku perorálne podávaného olanzapínu (2,5 - 7,5 mg jednorazová dávka): pacienti s miernou až stredne závažnou hepatálnou dysfunkciou mali mierne zvýšený systémový klirens a rýchlejší polčas eliminácie v porovnaní s osobami bez hepatálnej dysfunkcie (n = 3). Medzi jedincami s cirhózou bolo viac fajčiarov (4/6; 67 %) ako medzi jedincami bez hepatálnej dysfunkcie (0/3; 0 %).

Hoci pacienti s poškodením funkcie pečene neboli zahrnutí do štúdie so ZYPADHEROU, odporúča sa určiť u pacientov s poškodením funkcie pečene pred začatím liečby ZYPADHEROU dobre tolerovanú a účinnú dávkovacia schéma pomocou perorálneho olanzapínu (pozri časť 4.2).

V štúdií porovnávajúcej farmakokinetické parametre perorálneho olanzapínu u bielej rasy, Japoncov a Číňanov sa nezistili žiadne rozdiely medzi týmito tromi skupinami.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S monohydrátom pamoátu olanzapínu sa uskutočnili predklinické štúdie bezpečnosti. Hlavné skutočnosti zistené v štúdiách toxicity po opakovanom podaní (potkan, pes), v dvojročnej štúdií karcinogenity na potkanoch a reprodukčných štúdiách (potkan, králik) sa obmedzili na reakcie v mieste podania, pre ktoré nebolo možné určiť NOAEL. Žiadny nový toxický účinok vyplývajúci zo systémovej expozície olanzapínu sa neidentifikoval. Systémové koncentrácie v týchto štúdiách boli však vo všeobecnosti menšie ako tie, ktoré boli pozorované v účinných hladinách v perorálnych štúdiách; informácia o perorálnom olanzapíne je uvedená nižšie.

#### Akútna toxicita (toxicita po jednorazovom podaní)

Prejavy perorálnej toxicity u hlodavcov sú podobné ako po iných silných antipsychotikách: hypoaktivita, kóma, tremor, klonické kŕče, nadmerné slinenie a pokles telesnej hmotnosti. Hodnoty strednej letálnej dávky boli približne 210 mg/kg pre myši a 175 mg/kg pre potkanov. Psy tolerovali jednorazové perorálne dávky do 100 mg/kg bez prípadov mortality. Medzi pozorované klinické prejavy patrila sedácia, ataxia, tremor, zrýchlená činnosť srdca, sťažené dýchanie, mióza a anorexia. Jednorazové perorálne dávky do 100 mg/kg podávané opiciam viedli k prostrácii a pri vyšších dávkach aj k poruchám vedomia.

#### Toxicita po opakovanom podaní

Medzi hlavné prejavy toxicity pozorované v 3-mesačnej štúdií u myši a 1-ročnej štúdií u potkanov a psov patrilo útlm CNS, anticholinérgné účinky a ochorenia periférnej krvi. Na útlm CNS sa vyvinula tolerancia. Po vyšších dávkach sa zistilo zníženie parametrov rastu. Medzi reverzibilné účinky súvisiace so zvýšenou hladinou prolaktínu u potkanov patrilo zníženie hmotnosti ovárií a maternice, morfológické zmeny vaginálneho epitelu a mliečnej žľazy.

Hematologická toxicita: Ovplyvnenie hematologických parametrov sa zistilo u každého druhu, vrátane dávkovo-závislého zníženia počtu cirkulujúcich leukocytov u myši a nešpecifického zníženia počtu cirkulujúcich leukocytov u potkanov; avšak nezískali sa žiadne dôkazy o cytotoxických prejavoch v kostnej dreň. Reverzibilná neutropénia, trombocytopenia alebo anémia sa vyvinula u niekoľkých psov liečených dávkou 8 alebo 10 mg/kg/deň (celková expozícia olanzapínu [AUC] je 12 až 15x vyššia ako u človeka dostávajúceho dávku 12 mg). U cytopenických psov sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na progenitorové a proliferatívne bunky v kostnej dreň.

#### Reprodukčná toxicita

Olanzapín nemá žiadne teratogénne účinky. Sedácia ovplyvňovala schopnosť párenia u samcov potkanov. Estrálne cykly boli ovplyvnené pri dávkach 1,1 mg/kg (trojnásobok maximálnej dávky u človeka) a reprodukčné parametre u potkanov boli ovplyvnené dávkou 3 mg/kg (deväťnásobok maximálnej dávky u človeka). U potomstva potkanov dostávajúcich olanzapín sa pozorovalo oneskorenie fetálneho vývoja a prechodné zníženie aktivity potomstva.

#### Mutagenita

Olanzapín nemal mutagénne ani klastogénne účinky v mnohých štandardných testoch vrátane testov bakteriálnych mutácií a *in vitro* a *in vivo* testov na cicavcoch.

#### Karcinogenita

Výsledky štúdií skúmajúcich podávanie perorálneho olanzapínu myšiam a potkanom stanovili, že olanzapín nie je karcinogénny.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Prášok  
žiadne

Rozpúšťadlo  
sodná soľ karmelózy  
manitol  
polysorbát 80  
voda na injekciu  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
hydroxid sodný (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Po rekonštitúcii v injekčnej liekovke: 24 hodín. Ak sa liek ihneď nepoužije, je potrebné ho znovu dôkladne pretrepať. Po natihnutí suspenzie z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky sa má suspenzia použiť ihneď.

Chemická a fyzikálna stabilita suspenzie v injekčných liekovkách sa stanovila na 24 hodín pri 20-25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 20-25°C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

ZYPADHERA 210 mg prášok: injekčná liekovka zo skla typu I. Brómbutylový uzáver s plombou medenej farby.

ZYPADHERA 300 mg prášok: injekčná liekovka zo skla typu I. Brómbutylový uzáver s plombou olivovej farby.

ZYPADHERA 405 mg prášok: injekčná liekovka zo skla typu I. Brómbutylový uzáver s plombou modrej farby.

3 ml rozpúšťadlo: injekčná liekovka zo skla typu I. Butylový uzáver s plombou purpurovej farby.

Jedna škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku prášku a jednu injekčnú liekovku rozpúšťadla, jednu 3 ml striekačku Hypodermic s prednasadenou bezpečnostnou ihlou s dĺžkou 38 mm a priemerom 19, jednu bezpečnostnú ihlu Hypodermic s dĺžkou 38 mm a priemerom 19 a dve bezpečnostné ihly Hypodermic s dĺžkou 50 mm a priemerom 19.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

**LEN NA HLBOKÉ INTRAMUSKULÁRNE GLUTEÁLNE PODANIE.  
NEPODÁVAJTE INTRAVENÓZNE ALEBO SUBKUTÁNNE.**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s lokálnymi požiadavkami.

### Rekonštitúcia

#### **KROK 1: Príprava pomôcok**

Odporúča sa používať rukavice, pretože ZYPADHERA môže dráždiť pokožku.

Rekonštituuje ZYPADHERU prášok na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním len s rozpúšťadlom, ktoré je súčasťou balenia použitím štandardných aseptických techník na rekonštitúciu parenterálnych liekov.

#### **KROK 2: Stanovenie objemu rozpúšťadla na rekonštitúciu**

V tejto tabuľke je uvedené množstvo rozpúšťadla, ktoré je potrebné na rekonštitúciu ZYPADHERY prášku na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním.

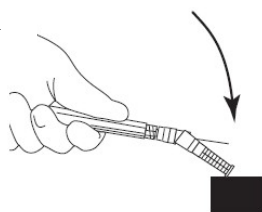
ZYPADHERA Sila injekčnej liekovky (mg)	Objem rozpúšťadla, ktoré treba pridať (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Treba poznamenať, že v injekčnej liekovke je viac rozpúšťadla, ako je potrebné na rekonštitúciu.

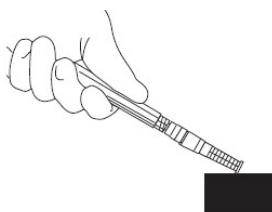
#### **KROK 3: Rekonštitúcia ZYPADHERY**

1. Uvoľnite prášok jemným poklepávaním na injekčnú liekovku.
2. Rozbaľte pribalenú striekačku Hypodermic s ihlou v ochrannom púzdre. Odlúpnite fóliu z blistra a vyberte súpravu. Pripojte striekačku (ak už nie je pripojená) na Luerovu koncovku súpravy jemným otáčavým pohybom. Nasaďte ihlu pevne na súpravu zatlačením a pootočením v smere hodinových ručičiek. Potom snímte kryt z ihly. Nedodržanie týchto pokynov môže spôsobiť poranenie ihlou.
3. Natiahnite požadovaný objem rozpúšťadla (krok 2) do striekačky.
4. Vstreknite rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom.
5. Natiahnite späť do injekčnej striekačky vzduch na vyrovnanie tlaku v injekčnej liekovke.
6. Odstráňte ihlu, držte pritom injekčnú liekovku uzáverom nahor, aby ste zabránili strate rozpúšťadla
7. Na ihlu nasaďte ochranné puzdro. Zatlačte ihlu jednou rukou do ochranného puzdra. Techniku jednej ruky použite na JEMNÉ zatlačenie puzdra oproti rovnej podložke. AKONÁHLE NA PUZDRO ZATLAČÍTE (obr. 1), IHLA SA DO PUZDRA PEVNE USADÍ (obr. 2)
8. Vizualne sa presvedčte, či je ihla úplne usadená v ochrannom púzdre (obrázok 3). Ochranné puzdro s ihlou odstráňte zo striekačky len ak to vyžaduje špeciálny lekársky postup. Puzdro odstráňte stlačením Luerovej koncovky medzi palcom a ukazovákom, vyhnite sa kontaktu ostatných prstov s puzdrom obsahujúcim ihlu (obr. 3).

Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



9. Opakovane a dôrazne poklepte injekčnú liekovku o pevný povrch chránený podložkou, kým nie je viditeľný žiaden prášok. (pozri obrázok A)



Obrázok A: Dôrazne poklepte, aby sa obsah zmiešal

10. Vizuálne skontrolujte injekčnú liekovku, aby v nej neboli zhluky. Nesuspendovaný prášok sa prejavuje ako svetložlté, suché zhluky prilepené na stenách injekčnej liekovky. Ak sú zhluky stále prítomné, možno bude potrebné ďalšie poklepanie (pozri obrázok B).



Nesuspendované: viditeľné zhluky      Suspendované: bez zhlukov

Obrázok B: Skontrolujte, či v liekovke neostal nesuspendovaný prášok a ak je to potrebné opätovne poklepte

11. Dôkladne pretrepte injekčnú liekovku, až kým sa suspenzia nejaví ako hladká a rovnorodá, čo sa týka farby a zloženia. Suspendovaný liek bude žltý a nepriehľadný (pozri obrázok C).



Obrázok C: Dôkladne pretrepte injekčnú liekovku

Ak sa tvorí pena, nechajte injekčnú liekovku postáť, aby sa pena stratila. Ak sa liek nepoužije okamžite, treba ho dôkladne pretrepať, aby opäť vznikla suspenzia. Rekonštituovaná ZYPADHERA je stabilná v injekčnej liekovke počas 24 hodín

## Podávanie

### **KROK 1: Injekčné podanie ZYPADHERY**

Táto tabuľka uvádza konečný objem suspenzie ZYPADHERY na injekčné podanie. Koncentrácia suspenzie je 150 mg/ml olanzapínu.

Dávka (mg)	Konečný objem na injekčné podanie (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Rozhodnite sa, ktorú ihlu použijete na injekčné podanie lieku pacientovi. Pre obéznejších pacientov sa odporúča použiť 50 mm ihlu.
  - Ak na injekčné podanie použijete 50 mm ihlu, na natiehnutie požadovaného množstva lieku z injekčnej liekovky použite 38 mm bezpečnostnú ihlu.
  - Ak na injekčné podanie použijete 38 mm ihlu, na natiehnutie požadovaného množstva lieku z injekčnej liekovky použite 50 mm bezpečnostnú ihlu.
- Pomaly natiahnite požadované množstvo. V injekčnej liekovke zostane nejaký zvyšok lieku.

3. Na ihlu nasadíte ochranné puzdro a odstráňte ihlu z injekčnej striekačky.
4. Pred injekčným podaním nasadíte na injekčnú striekačku novú 50 mm alebo 38 mm bezpečnostnú ihlu. Akonáhle sa suspenzia natiahne z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky, má sa ihneď podať.
5. Vyberte a pripravte miesto na injekciu v gluteálnej oblasti. NEAPLIKUJTE INTRAVENÓZNE ANI SUBKUTÁNNÉ.
6. Po vpichnutí ihly do svalu aspirujte niekoľko sekúnd, aby ste sa uistili, že sa neobjaví žiadna krv. Ak sa do injekčnej striekačky naberie krv, injekčnú striekačku a dávku zlikvidujte a začnite znovu postupom rekonštitúcie a podania. Injekcia sa má podávať rovnomerným stálym tlakom. NEMASÍRUJTE MIESTO PODANIA.
7. Na ihlu nasadíte ochranné puzdro (obr. 1 a 2).
8. Zlikvidujte injekčné liekovky, injekčnú striekačku, použité aj nepoužité ihly a nepoužité rozpúšťadlo podľa zodpovedajúcich klinických postupov. Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19/11/2008

Dátum posledného predĺženia: 26/08/2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

### • Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

### • Plán riadenia rizík (Risk Management Plan (RMP))

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)

### • Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Vzdelávací program pre zdravotnícky personál (ZP) (lekári-zdravotné sestry-lekárnik) má zahŕňať

#### 1) Opis post-injekčného syndrómu

- Školenie o 2 intramuskulárnych liekových formách olanzapínu, vrátane rozdielnych veľkostí balenia
- Opis rekonštitúcie a vhodnej techniky podávania
- Odporúčanie o 3-hodinovej pozorovacej fáze v zdravotníckom zariadení po podaní injekcie
- Odporúčanie, že bezprostredne pred opustením zdravotníckeho zariadenia je potrebné sa uistiť, že pacient je bdely, zorientovaný a nemá žiadne znaky a príznaky predávkovania.
- Odporúčanie, že trojhodinové sledovanie sa má predĺžiť podľa klinickej potreby u pacientov, ktorí vykazujú znaky alebo príznaky zodpovedajúce predávkovaniu olanzapínom
- Odporúčanie informovať pacientov, že po celý zvyšok dňa, v ktorom bola podaná injekcia, by nemali viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, mali by pozorovať znaky a príznaky post-injekčného syndrómu a v prípade potreby by si mali byť schopní zavolať pomoc
- Opis najčastejšie hlásených príznakov predávkovania olanzapínom, ktoré predstavujú klinický prejav prípadov post-injekčného syndrómu
- Odporúčanie o vhodnom sledovaní pri výskyte udalosti, kým udalosť neodoznie



2) Odporúčania o sledovaní glukózy, lipidov a hmotnosti u pacientov

- Upriamovať pozornosť na vhodné metabolické sledovanie distribuovaním zaužívaných publikovaných postupov pre antipsychotickú liečbu.

Kartička pre pacienta má byť distribuovaná všetkým pacientom a má obsahovať:

- Opis post-injekčného syndrómu
- Odporúčanie 3-hodinovej pozorovacej fázy v zdravotníckom zariadení po podaní injekcie
- Odporúčanie informovať pacientov, že po celý zvyšok dňa, v ktorom bola podaná injekcia, by nemali viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, mali by pozorovať znaky a príznaky post-injekčného syndrómu a v prípade potreby by si mali byť schopní zavolať pomoc
- Opis najčastejšie hlásených príznakov predávkovania olanzapínom, ktoré predstavujú klinický prejav prípadov post-injekčného syndrómu
- Odporúčanie o vhodnom sledovaní pri výskyte udalosti, kým udalosť neodoznie

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa ZYPADHERA 210 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

### 1. NÁZOV LIEKU

ZYPADHERA 210 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním olanzapín

### 2. LIEČIVO

Monohydrát pamoátu olanzapínu, čo zodpovedá 210 mg olanzapínu. Po rekonštitúcii: 150 mg/ml olanzapínu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky rozpúšťadla sú sodná soľ karmelózy, manitol, polysorbát 80, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Jedna injekčná liekovka obsahuje prášok na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním.

Jedna injekčná liekovka s 3 ml rozpúšťadla.

Jedna injekčná striekačka Hypodermic a bezpečnostná ihla.

Tri bezpečnostné ihly Hypodermic.

### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intramuskulárne podanie.

Neaplikujte intravenózne alebo subkutánne.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

Injekčná liekovka so suspenziou po rekonštitúcii: 24 hodín.

Po natihnutí z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky sa má suspenzia použiť ihneď.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/479/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Etiketa na injekčnej liekovke ZYPADHERA 210 mg prášok na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

ZYPADHERA 210 mg prášok na injekčnú suspenziu  
olanzapín  
IM

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

210 mg

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa ZYPADHERA 300 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

### 1. NÁZOV LIEKU

ZYPADHERA 300 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním olanzapín

### 2. LIEČIVO

Monohydrát pamoátu olanzapínu, čo zodpovedá 300 mg olanzapínu. Po rekonštitúcii: 150 mg/ml olanzapínu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky rozpúšťadla sú sodná soľ karmelózy, manitol, polysorbát 80, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Jedna injekčná liekovka obsahuje prášok na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním.  
Jedna injekčná liekovka s 3 ml rozpúšťadla.  
Jedna injekčná striekačka Hypodermic a bezpečnostná ihla.  
Tri bezpečnostné ihly Hypodermic.

### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intramuskulárne podanie.  
Neaplikujte intravenózne alebo subkutánne.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

Injekčná liekovka so suspenziou po rekonštitúcii: 24 hodín.

Po natiiahnutí z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky sa má suspenzia použiť ihneď.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/479/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**19. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Etiketa na injekčnej liekovke ZYPADHERA 300 mg prášok na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

ZYPADHERA 300 mg prášok na injekčnú suspenziu  
olanzapín  
IM

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

300 mg

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa ZYPADHERA 405 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

### 1. NÁZOV LIEKU

ZYPADHERA 405 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním olanzapín

### 2. LIEČIVO

Monohydrát pamoátu olanzapínu, čo zodpovedá 405 mg olanzapínu. Po rekonštitúcii: 150 mg/ml olanzapínu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky rozpúšťadla sú sodná soľ karmelózy, manitol, polysorbát 80, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Jedna injekčná liekovka obsahuje prášok na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním.  
Jedna injekčná liekovka s 3 ml rozpúšťadla.  
Jedna injekčná striekačka Hypodermic a bezpečnostná ihla.  
Tri bezpečnostné ihly Hypodermic.

### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intramuskulárne podanie.  
Neaplikujte intravenózne alebo subkutánne.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

Injekčná liekovka so suspenziou po rekonštitúcii: 24 hodín.

Po natihnutí z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky sa má suspenzia použiť ihneď.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/479/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**20. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Etiketa na injekčnej liekovke ZYPADHERA 405 mg prášok na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

ZYPADHERA 405 mg prášok na injekčnú suspenziu  
olanzapín  
IM

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

405 mg

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**Etiketa na injekčnej liekovke**  
**Rozpúšťadlo pre ZYPADHERU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Rozpúšťadlo pre ZYPADHERU  
IM

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

3 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**ZYPADHERA 210 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním**  
**ZYPADHERA 300 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním**  
**ZYPADHERA 405 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním**

olanzapín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo ošetrojúcu sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo ošetrojúcu sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je ZYPADHERA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ZYPADHERU
3. Ako používať ZYPADHERU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ZYPADHERU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je ZYPADHERA a na čo sa používa**

ZYPADHERA obsahuje liečivo olanzapín. ZYPADHERA patrí do skupiny liekov nazývaných antipsychotiká a používa sa na liečbu schizofrénie - ochorenia s príznakmi ako sú pocity, že počujete, vidíte alebo cítite veci, ktoré neexistujú, chybné presvedčenia, nezvyčajná podozrievavosť a následné uzatvorenie sa. Ľudia s týmto ochorením môžu tiež cítiť sklúčenosť (depresiu), úzkosť alebo napätie.

ZYPADHERA je určená pre dospelých pacientov, ktorí sú dostatočne stabilizovaní počas liečby perorálnym olanzapínom.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ZYPADHERU**

#### **Nepoužívajte ZYPADHERU**

- keď ste alergický (precitlivý) na olanzapín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). **Alergická reakcia** sa môže prejavovať ako vyrážka, svrbenie, opuchnutá tvár, opuchnuté pery alebo sťažené dýchanie. Ak toto u vás nastane, povedzte to ošetrojucej sestre alebo lekárovi.
- keď vám boli predtým diagnostikované očné problémy, ako sú niektoré druhy glaukómu (vysoký vnútroočný tlak).

#### **Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať ZYPADHERU.

- **Menej častá ale závažná reakcia, ktorá sa môže vyskytnúť po každej injekcii.**  
ZYPADHERA sa môže niekedy dostať do krvného obehu veľmi rýchlo. Ak k tomu dôjde, môžu sa u vás po injekcii objaviť nižšie uvedené príznaky. V niektorých prípadoch môžu tieto príznaky viesť k bezvedomiu.

- |                      |                                    |
|----------------------|------------------------------------|
| • nadmerná ospalosť  | • závrat                           |
| • zmätenosť          | • dezorientácia                    |
| • podráždenosť       | • úzkosť                           |
| • agresivita,        | • zvýšenie krvného tlaku           |
| • problémy s rečou   | • slabosť                          |
| • problémy s chôdzou | • svalová strnulosť alebo trasenie |
| • kŕče               |                                    |

Tieto príznaky zvyčajne vymiznú v priebehu 24 až 72 hodín po injekcii. Po každej injekcii vás budú pozorovať vo vašom zdravotníckom zariadení minimálne 3 hodiny kvôli možným príznakom uvedeným vyššie.

Hoci je to nepravdepodobné, tieto príznaky sa môžu u vás objaviť aj po uplynutí viac ako 3 hodín po injekcii. Ak k tomu dôjde, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo ošetrojúcu sestru. Z tohto dôvodu nevedzte motorové vozidlo a neobsluhujte stroje po zvyšok dňa, kedy ste dostali injekciu.

- Oznámte svojmu lekárovi alebo ošetrojúcej sestre, ak pociťujete závraty alebo mdlobu po injekcii. Budete si musieť pravdepodobne ľahnúť, kým sa nebudete cítiť lepšie. Lekár alebo ošetrojúca sestra vám možno bude chcieť odmerať krvný tlak a pulz.
- Používanie ZYPADHERY u **starších pacientov s demenciou** sa neodporúča, pretože to môže mať vážne vedľajšie účinky.
- Lieky tohto typu môžu spôsobovať veľmi zriedkavo mimovoľné pohyby najmä tváre alebo jazyka alebo kombináciu horúčky, zrýchleného dýchania, potenia, stuhnutia svalov a otupenosti alebo ospalosti. Ak k tomu dôjde po podaní ZYPADHERY, oznámte to ihneď svojmu lekárovi alebo ošetrojúcej sestre.
- U pacientov užívajúcich ZYPADHERU sa pozorovalo priberanie na váhe. Spolu s lekárom by ste mali pravidelne kontrolovať vašu hmotnosť. Zvážte odporúčanie na dietológa, alebo v prípade potreby pomoc pri zostavení jedálneho lístka.
- U pacientov užívajúcich ZYPADHERU sa pozorovala zvýšená hladina krvného cukru a vysoké hodnoty tukov (triglyceridov a cholesterolu). Pred začatím liečby ZYPADHEROU a pravidelne počas liečby vám má váš lekár odobrať krv a skontrolovať v nej hladinu cukru a určitých tukov.
- Ak sa u vás alebo niekoho vo vašej rodine vyskytli krvné zrazeniny, pretože lieky tohto typu sa spájajú s tvorbou krvných zrazenín, povedzte to ošetrojúcemu lekárovi.

Keď trpíte niektorou z nasledujúcich chorôb, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi:

- mozgová porážka alebo „malá mozgová príhoda“ (prechodné príznaky porážky)
- Parkinsonova choroba
- problémy s prostatou
- črevná nepriechodnosť (paralytický ileus)
- ochorenie pečene alebo obličiek
- poruchy krvi
- srdcový infarkt v nedávnej minulosti, ochorenie srdca, sick sinus syndróm (nezvyčajný rytmus srdca), nestabilná angina pectoris alebo nízky krvný tlak.
- cukrovka
- epileptické záchvaty
- ak viete, že v dôsledku dlhotrvajúcej ťažkej hnačky a vracania, či užívania diuretík (tabliet na odvodnenie), môžete mať nedostatok solí

Ak ste **starší ako 65 rokov**, môže vám lekár rutinne merať krvný tlak.



Neodporúča sa začínať s liečbou ZYPADHEROU, ak máte viac ako 75 rokov.

### **Deti a dospelí**

**ZYPADHERA nie je určená pre pacientov mladších ako 18 rokov.**

### **Užívanie iných liekov a ZYPADHERY**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to svojmu lekárovi.

Oznámte svojmu lekárovi najmä, ak užívate:

- lieky na Parkinsonovu chorobu.
- karbamazepín (liek proti epilepsii a stabilizátor nálady), fluvoxamín (antidepresívum) alebo ciprofloxacín (antibiotikum) – možno bude nevyhnutná úprava Vašej dávky ZYPADHERY.

Ak už užívate antidepresíva, lieky na úzkosť alebo na uľahčenie zaspávania (trakvilizéry), môžete pociťovať otupenosť po podaní ZYPADHERY.

### **ZYPADHERA a alkohol**

Nepožívajte žiadny alkohol, ak ste dostali ZYPADHERU, pretože spolu s alkoholom môže u vás vyvolať pocit otupenosti.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

Túto injekciu by ste nemali dostávať, ak dojčíte, pretože malé množstvá olanzapínu môžu prechádzať do materského mlieka.

Nasledujúce príznaky sa môžu objaviť u novorodencov, ktorých matky v poslednom trimestri (posledné tri mesiace ich tehotenstva) užívali ZYPADHERU: trasenie, napätie svalov a/alebo svalová slabosť, ospalosť, nepokoj, problémy s dýchaním a kŕmením. Ak sa u vášho bábätka objaví niektorý z týchto príznakov, mali by ste kontaktovať svojho lekára.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vodiť, ani neobsluhujte stroje po zvyšok každého dňa, v ktorom ste dostali injekciu.

### **ZYPADHERA obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať ZYPADHERU**

Váš lekár rozhodne, koľko ZYPADHERY potrebujete a ako často je potrebné vám podávať injekciu. ZYPADHERA sa podáva v dávkach 150 mg až 300 mg každé 2 týždne alebo 300 mg až 405 mg každé 4 týždne.

ZYPADHERA sa dodáva ako prášok, z ktorého váš lekár alebo ošetrojúca sestra pripraví suspenziu, ktorá vám bude následne injekčne podaná do sedacieho svalu.

### **Ak použijete viac ZYPADHERY ako máte**

Tento liek sa bude podávať pod lekársnym dohľadom, preto je nepravdepodobné, že dostanete príliš veľa lieku.

U pacientov, ktorí dostali príliš veľa olanzapínu, sa objavili tiež nasledujúce príznaky:

- rýchly srdcový pulz, nepokoj/agresivita, problémy s rečou, mimovoľné pohyby (najmä tváre alebo jazyka) a znížená úroveň vedomia.

Ďalšie príznaky môžu zahŕňať:

- akútnu zmätenosť, záchvaty (epilepsia), kómu, kombináciu horúčky, rýchleho dýchania, potenia, stuhnutia svalov a otupenosť alebo ospalosť; pomalšie dýchanie, aspiráciu (vdýchnutie napr. potravy alebo tekutiny), vysoký alebo nízky tlak krvi, nezvyčajný srdcový rytmus.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie, vyhľadajte ihneď vášho lekára alebo nemocnicu.

#### **Ak zabudnete použiť ZYPADHERU**

Nepreerušujte liečbu len preto, že sa cítite lepšie. Je dôležité, aby ste ZYPADHERU dostávali tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Ak zabudnete na injekciu, čo najskôr kontaktujte svojho lekára a dohodnite sa na ďalšej injekcii.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo ošetrujúcej sestre.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Oznámte ošetrujúcemu lekárovi, ak pociťujete:

- nadmernú ospalosť, závraty, zmätenosť, dezorientáciu, problémy s rozprávaním, problémy s chôdzou, stuhnutie alebo trasenie svalov, slabosť, podráždenosť, agresivitu, úzkosť, zvýšenie krvného tlaku alebo kŕče, ktoré môžu viesť ku strate vedomia. Tieto znaky a príznaky sa môžu niekedy objaviť, ak sa ZYPADHERA uvoľní do krvného obehu veľmi rýchlo (častý vedľajší účinok, ktorý môže postihnúť až 1 z 10 ľudí)
- nezvyčajné pohyby (častý vedľajší účinok, ktorý môže postihnúť až 1 z 10 ľudí) najmä tváre a jazyka
- krvné zrazeniny v žilách (menej častý vedľajší účinok, ktorý môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí) najmä na nohách (príznakmi sú opuch, bolesť a začervenanie nohy), ktoré sa môžu krvnými cestami dostať do pľúc a spôsobiť bolesť v hrudi a problémy s dýchaním. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, ihneď sa poraďte s lekárom
- kombinácia horúčky, zrýchleného dýchania, potenia, svalovej strnulosti a únavy alebo ospalosti (frekvencia týchto vedľajších účinkov sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Ďalšie vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí) pri použití ZYPADHERY zahŕňajú ospalosť a bolesť v mieste podania injekcie.

Pri užívaní ZYPADHERY sa z vedľajších účinkov zriedkavo (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí) vyskytla infekcia v mieste podania.

Nižšie uvedené vedľajšie účinky boli pozorované pri podávaní perorálneho olanzapínu, ale môžu sa objaviť aj po podaní ZYPADHERY.

K veľmi častým vedľajším účinkom (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí) patria nárast telesnej hmotnosti a zvýšenie hladiny prolaktínu v krvi. V počiatočných štádiách liečby môžu niektorí pacienti pociťovať závraty alebo mdloby (spolu s pomalým srdcovým rytmom), najmä pri vstávaní z ľahu alebo zo sedu. Tieto príznaky zvyčajne sami vymiznú, ale ak pretrvávajú, povedzte to svojmu lekárovi.

K ďalším častým vedľajším účinkom (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí) patria zmeny hladín niektorých krvných buniek, cirkulujúcich tukov a na začiatku liečby prechodné zvýšenie hladiny pečenevých enzýmov; zvýšenie hladiny cukrov v krvi a v moči, zvýšenie hladiny kyseliny močovej a kreatinín fosfokinázy v krvi, pocit väčšieho hladu, závrat, nepokoj, tras, nezvyčajné pohyby (dyskinézy), zápcha, sucho v ústach, vyrážka, strata sily, extrémna únava, zadržiavanie vody, ktoré môže viesť k opuchu rúk, členkov alebo chodidiel; horúčka, bolesť kĺbov a sexuálna porucha ako napríklad znížená pohlavná túžba u mužov a žien alebo porucha erekcie u mužov.

K menej častým vedľajším účinkom (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) patria precitlivosť (napr. opuchy úst a hrdla, svrbenie, vyrážka), cukrovka alebo zhoršenie cukrovky, občas spojená s ketoacidózou (ketolátky v krvi a moči) alebo kómou, záchvaty - zvyčajne súvisiace so záchvatmi v anamnéze (epilepsia), svalová strnulosť alebo kŕč (vrátane pohybov oka), syndróm nepokojných nôh, problémy s rečou, zajakávanie, pomalá srdcová činnosť, citlivosť na slnečné svetlo, krvácanie z nosa, rozťahnutie brucha (abdominálna distenzia), zvýšená tvorba slín, strata pamäti alebo zabúdanie, neschopnosť udržať moč, chýbajúca potreba močiť, vypadávanie vlasov, vynechanie alebo predĺženie menštruačného cyklu a zmeny prsníkov u mužov aj žien, akými sú nenormálna produkcia mlieka alebo nadmerné zväčšenie.

Ku zriedkavým vedľajším účinkom (môžu postihnúť 1 z 1 000 ľudí) patria zníženie normálnej telesnej teploty, nezvyčajný srdcový rytmus, náhle nevysvetliteľné úmrtie, zápal podžalúdkovej žľazy, ktorý spôsobuje silné bolesti žalúdka, horúčku a vracanie, ochorenie pečene, ktoré sa prejavuje zožltnutím kože a očných bielkov, a postihnutie svalov, prejavujúce sa nevysvetliteľnými bolesťami a predĺžená a/alebo bolestivá erekcia.

Ku veľmi zriedkavým vedľajším účinkom patra závažné alergické reakcie, akou sú napríklad liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ktorá sa prejavuje spočiatku ako chrípkové príznaky s vyrážkou na tvári a následne s rozšírenou vyrážkou, zvýšenou teplotou, zväčšenými lymfatickými uzlinami, zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov a zvýšenou hladinou bielych krviniek (eozinofília)

Počas užívania olanzapínu sa môžu u starších pacientov s demenciou vyskytnúť mozgová porážka, zápal pľúc, neschopnosť udržať moč, pády, extrémna únava, zrakové halucinácie, vzostup telesnej teploty, sčervenanie kože a ťažkosti pri chôdzi. V tejto skupine pacientov bolo v niekoľkých prípadoch hlásené úmrtie.

U pacientov s Parkinsonovou chorobou môže perorálny olanzapín zhoršovať jej príznaky.

#### **Hlásenie nežiaducich účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo ošetrujúcu sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať ZYPADHERU**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Injekcia sa nesmie podávať po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Neuchovávejte v chladničke alebo mrazničke.

Chemická a fyzikálna stabilita suspenzie v injekčných liekovkách bola preukázaná 24 hodín pri 20-25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za dobu použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 20-25°C. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že zmenil farbu alebo má iný viditeľný znak, že sa pokazil.

Ak sa liek ihneď nepoužije, je potrebné ho znovu dôkladne pretrepať. Po natihnutí suspenzie z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky sa má suspenzia použiť ihneď.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo ZYPADHERA obsahuje**

**Liečivo** je olanzapín.

ZYPADHERA 210 mg: každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát pamoátu olanzapínu, čo zodpovedá 210 mg olanzapínu.

ZYPADHERA 300 mg: každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát pamoátu olanzapínu, čo zodpovedá 300 mg olanzapínu.

ZYPADHERA 405 mg: každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát pamoátu olanzapínu, čo zodpovedá 405 mg olanzapínu. Po rekonštitúcii: 1 ml suspenzie obsahuje 150 mg/ml olanzapínu.

**Zložky rozpúšťadla** sú sodná soľ karmelózy, manitol, polysorbát 80, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

### **Ako vyzerá ZYPADHERA a obsah balenia**

ZYPADHERA prášok na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním je dostupný ako žltý prášok v priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke. Ošetrojúci lekár alebo sestra z neho pripraví suspenziu injekčnú suspenziu pomocou rozpúšťadla pre ZYPADHERU, ktoré sa dodáva ako číry, bezfarebný až svetložltý roztok v priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke.

ZYPADHERA je prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním. Jedna škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku s práškom na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním, jednu injekčnú liekovku s 3 ml rozpúšťadla, jednu striekačku s prednasadenou bezpečnostnou ihlou s dĺžkou 38 mm a priemerom 19 a tri samostatné bezpečnostné ihly - jednu s priemerom 19 a dĺžkou 38 mm, a dve s priemerom 19 a dĺžkou 50 mm.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

## NÁVOD PRE ZDRAVOTNÍCKEHO PRACOVNÍKA

### POKYNY NA REKONŠTITÚCIU A PODANIE

**ZYPADHERA olanzapín prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním**

**LEN NA HLBOKÉ INTRAMUSKULÁRNE GLUTEÁLNE PODANIE.**

*NEPODÁVAJTE INTRAVENÓZNE ALEBO SUBKUTÁNNE.*

#### *Rekonštitúcia*

#### **KROK 1: Príprava pomôcok**

Balenie obsahuje:

- injekčnú liekovku so ZYPADHEROU práškom na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním
- injekčnú liekovku s rozpúšťadlom lieku ZYPADHERA
- jednu striekačku Hypodermic s bezpečnostnou ihlou (pomôcka Hypodermic)
- jednu 38 mm bezpečnostnú ihlu Hypodermic s priemerom 19
- dve 50 mm bezpečnostné ihly Hypodermic s priemerom 19
- Písomnú informáciu pre používateľa
- Kartú s pokynmi na rekonštitúciu a podanie (táto brožúrka)
- Pokyny na používanie bezpečnostných ihli Hypodermic a Návod na použitie



Odporúča sa používať rukavice, pretože ZYPADHERA môže dráždiť pokožku.

ZYPADHERU prášok na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním rekonštituuje len s rozpúšťadlom, ktoré je súčasťou balenia, použitím štandardných aseptických techník na rekonštitúciu parenterálnych liekov.

#### **KROK 2: Stanovenie objemu rozpúšťadla na rekonštitúciu**

V tejto tabuľke je uvedené množstvo rozpúšťadla, ktoré je potrebné na rekonštitúciu ZYPADHERY prášku na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním.

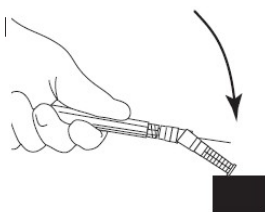
ZYPADHERA Sila injekčnej liekovky (mg)	Objem rozpúšťadla, ktoré treba pridať (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Treba poznamenať, že v injekčnej liekovke je viac rozpúšťadla, ako je potrebné na rekonštitúciu.

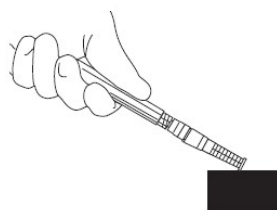
### KROK 3: Rekonštitúcia ZYPADHERY

1. Uvoľnite prášok jemným poklepávaním na injekčnú liekovku.
2. Rozbaľte pribalenú striekačku Hypodermic s ihlou v ochrannom púzdre. Odlúpnite fóliu z blistra a vyberte súpravu. Pripojte striekačku (ak už nie je pripojená) na Luerovu koncovku súpravy jemným otáčavým pohybom. Nasad'ite ihlu pevne na súpravu zatlačením a pootočením v smere hodinových ručičiek. Potom snímte kryt z ihly. Nedodržanie týchto pokynov môže spôsobiť poranenie ihlou.
3. Natiahnite požadovaný objem rozpúšťadla (krok 2) do striekačky.
4. Vstreknite rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom.
5. Natiahnite späť do injekčnej striekačky vzduch na vyrovnanie tlaku v injekčnej liekovke.
6. Odstráňte ihlu, držte pritom injekčnú liekovku uzáverom nahor, aby ste zabránili strate rozpúšťadla
7. Na ihlu nasad'ite ochranné puzdro. Zatlačte ihlu jednou rukou do ochranného puzdra. Techniku jednej ruky použite na JEMNÉ zatlačenie puzdra oproti rovnej podložke. **AKONÁHLE NA PUZDRO ZATLAČÍTE (obr. 1), IHLA SA DO PUZDRA PEVNE USADÍ (obr. 1 a 2)**
8. Vizuálne sa presvedčte, či je ihla úplne usadená v ochrannom puzdre (obrázok 3). Ochranné puzdro s ihlou odstráňte zo striekačky len ak to vyžaduje špeciálny lekársky postup. Puzdro odstráňte stlačením Luerovej koncovky medzi palcom a ukazovákom, vyhnite sa kontaktu ostatných prstov s puzdrom obsahujúcim ihlu (obr. 3).

Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



9. Opakovane a dôrazne poklepte injekčnú liekovku o pevný povrch chránený podložkou, kým nie je viditeľný žiaden prášok. (pozri obrázok A)



Obrázok A: Dôrazne poklepte, aby sa obsah zmiešal

10. Vizuálne skontrolujte injekčnú liekovku, aby v nej neboli zhluky. Nesuspendovaný prášok sa prejavuje ako svetložlté, suché zhluky prilepené na stenách injekčnej liekovky. Ak sú zhluky stále prítomné, možno bude potrebné ďalšie poklepanie (pozri obrázok B).



Nesuspendované: viditeľné zhluky



Suspendované: bez zhlukov

- Obrázok B: Skontrolujte, či v liekovke neostal nesuspendovaný prášok a ak je to potrebné opätovne poklepte

11. Dôkladne pretrepte injekčnú liekovku, až kým sa suspenzia nejaví ako hladká a rovnorodá, čo sa týka farby a zloženia. Suspendedovaný liek bude žltý a nepriehľadný (pozri obrázok C).



Obrázok C: Dôkladne pretrepte injekčnú liekovku

Ak sa tvorí pena, nechajte injekčnú liekovku postáť, aby sa pena stratila. Ak sa liek nepoužije okamžite, treba ho dôkladne pretrepať, aby opäť vznikla suspenzia. Rekonštituovaná ZYPADHERA je stabilná v injekčnej liekovke počas 24 hodín

### **Podávanie**

#### **KROK 1: Injekčné podanie ZYPADHERY**

Táto tabuľka uvádza finálny objem suspenzie ZYPADHERY na injekčné podanie. Koncentrácia suspenzie je 150 mg/ml olanzapínu

Dávka (mg)	Konečný objem na injekčné podanie (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Rozhodnite sa, ktorú ihlu použijete na injekčné podanie lieku pacientovi. Pre obéznejších pacientov sa odporúča použiť 50 mm ihlu.
  - Ak na injekčné podanie použijete 50 mm ihlu, na natiehnutie požadovaného množstva lieku z injekčnej liekovky použite 38 mm bezpečnostnú ihlu.
  - Ak na injekčné podanie použijete 38 mm ihlu, na natiehnutie požadovaného množstva lieku z injekčnej liekovky použite 50 mm bezpečnostnú ihlu.
2. Pomaly natiahnite požadované množstvo. V injekčnej liekovke zostane nejaký zvyšok lieku.
3. Na ihlu nasadzte ochranné puzdro a odstráňte ihlu zo striekačky.
4. Pred injekčným podaním nasadzte na striekačku novú 50 mm alebo 38 mm bezpečnostnú ihlu. Akonáhle sa suspenzia natiahne z injekčnej liekovky do striekačky, má sa podať ihneď.
5. Vyberte a pripravte miesto na injekciu v gluteálnej oblasti. NEAPLIKUJTE INTRAVENÓZNE ANI SUBKUTÁNE.
6. Po vpichnutí ihly do svalu aspirujte niekoľko sekúnd, aby ste sa uistili, že sa neobjaví žiadna krv. Ak sa do striekačky naberie krv, striekačku a dávku zlikvidujte a pripravte novú dávku. Injekcia sa má podávať rovnomerným stálym tlakom. NEMASÍRUJTE MIESTO PODANIA.
7. Na ihlu nasadzte ochranné puzdro (obr. 1 a 2).
8. Zlikvidujte injekčné liekovky, striekačku, použité aj nepoužité ihly a nepoužité rozpúšťadlo podľa zodpovedajúcich klinických postupov. Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.