

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

ZYPADHERA 210 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

ZYPADHERA 300 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

ZYPADHERA 405 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

ZYPADHERA 210 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena viala vsebuje olanzapinijev pamoat monohidrat v količini, ki ustreza 210 mg olanzapina. Po rekonstituciji 1 ml suspenzije vsebuje 150 mg olanzapina.

ZYPADHERA 300 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena viala vsebuje olanzapinijev pamoat monohidrat v količini, ki ustreza 300 mg olanzapina. Po rekonstituciji 1 ml suspenzije vsebuje 150 mg olanzapina.

ZYPADHERA 405 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena viala vsebuje olanzapinijev pamoat monohidrat v količini, ki ustreza 405 mg olanzapina. Po rekonstituciji 1 ml suspenzije vsebuje 150 mg olanzapina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Prašek: trden rumen

Vehikel: bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov s shizofrenijo, ki so med akutnim zdravljenjem zadostno stabilizirani s peroralno obliko olanzapina.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravila ZYPADHERA 210 mg, 300 mg ali 405 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem ne smete zamenjati z olanzapin 10 mg praškom za raztopino za injiciranje.

#### Odmerjanje

Pred dajanjem zdravila ZYPADHERA morajo biti bolniki najprej zdravljeni s peroralnim olanzapinom, da se ugotovi prenašanje in odziv.

Za določitev prvega odmerka zdravila ZYPADHERA za vse bolnike, je potrebno upoštevati shemo v Tabeli 1.

**Tabela 1 Priporočena shema odmerjanja med peroralnim olanzapinom in zdravilom ZYPADHERA**

Ciljni odmerek peroralnega olanzapina	Priporočen začetni odmerek zdravila ZYPADHERA	Vzdrževalni odmerek po 2 mesecih zdravljenja z zdravilom ZYPADHERA
10 mg/dan	210 mg/2 tedna ali 405 mg/4 tedne	150 mg/2 tedna ali 300 mg/4 tedne
15 mg/dan	300 mg/2 tedna	210 mg/2 tedna ali 405 mg/4 tedne
20 mg/dan	300 mg/2 tedna	300 mg/2 tedna

#### *Prilagoditev odmerka*

Bolnike je v prvem enem do dveh mesecih zdravljenja potrebno skrbno spremljati za znake relapsa. V času antipsihotičnega zdravljenja lahko traja nekaj dni do nekaj tednov, da pride do izboljšanja kliničnega stanja bolnika. V tem času je potrebno bolnike skrbno spremljati. Med zdravljenjem se lahko odmerek na podlagi individualnega kliničnega stanja kasneje prilagodi. Po ponovni klinični oceni lahko prilagodimo odmerek v razponu 150 mg do 300 mg vsake 2 tedna ali 300 do 405 mg vsake 4 tedne. (Tabela 1)

#### *Dopolnjevanje*

V dvojno slepih kliničnih študijah ni bilo dovoljeno dopolnjevanje s peroralnim olanzapinom. Če je peroralni olanzapin klinično indiciran, kombiniran celokupni odmerek olanzapina iz obeh oblik ne sme preseči ustreznega najvišjega odmerka peroralnega olanzapina 20 mg/dan.

#### *Prehod na druga antipsihotična zdravila*

Sistemske zbranih podatkov glede prehoda bolnikov z zdravilom ZYPADHERA na druga antipsihotična zdravila ni. Zaradi počasnega raztapljanja soli olanzapinijevaga pamoata, ki omogoča počasno, nenehno sproščanje olanzapina in se zaključi šest do osem mesecev po zadnjem injiciranju, je potreben nadzor zdravnika, zlasti prva 2 meseca po prekinitvi zdravila ZYPADHERA, pri prehodu na drugo antipsihotično zdravilo in kadar je to medicinsko ustrezno.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Zdravila ZYPADHERA niso sistemsko preučevali pri starejših bolnikih (> 65 let). Zdravila ZYPADHERA ne priporočamo za zdravljenje starejše populacije, razen če se dobro prenaša in je ugotovljen učinkovit režim odmerjanja z uporabo peroralnega olanzapina. Nižji začetni odmerek (150 mg/4 tedne) ni rutinsko priporočen, vendar ga je treba upoštevati pri bolnikih, starih 65 let in več, kadar to upravičujejo klinični dejavniki. Uvajanje zdravila ZYPADHERA pri bolnikih > 75 let ni priporočeno (glejte poglavje 4.4).

##### *Okvarjeno delovanje ledvic in/ali jeter*

Pri teh bolnikih ne smemo uporabljati zdravila ZYPADHERA, razen če se dobro prenaša in je ugotovljen učinkovit režim odmerjanja z uporabo peroralnega olanzapina. Pri teh bolnikih je treba upoštevati nižji začetni odmerek (150 mg vsake 4 tedne). V primerih zmerno okvarjenega delovanja jeter (ciroza, Child-Pugh razreda A ali B) mora biti začetni odmerek 150 mg vsake 4 tedne in se lahko zvišuje le previdno.

##### *Kadilci*

Začetnega odmerka in razpona odmerkov za nekadilce ni treba rutinsko spreminjati glede na kadilce. Kajenje lahko inducira presnavljanje olanzapina. Priporoča se klinično spremljanje in če je potrebno, se lahko presodi o povišanju odmerka olanzapina (glejte poglavje 4.5). Ob navzočnosti več kot enega dejavnika, ki bi lahko prispeval k počasnejši presnovi (ženski spol, starostnik, nekadilec), je treba pretehtati znižanje odmerka. Višanje odmerka, kadar je to indicirano, naj bo pri takih bolnikih previdno.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila ZYPADHERA pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Način uporabe

### **SAMO ZA INTRAMUSKULARNO UPORABO. NE DAJAJTE INTRAVENSKO ALI SUBKUTANO.** (glejte poglavje 4.4)

Zdravilo ZYPADHERA lahko z uporabo globoke intramuskularne glutealne injekcije daje samo medicinsko osebje, usposobljeno za ustrezno tehniko injiciranja. Uporablja se ga lahko le tam, kjer je možno opazovanje bolnika po injiciranju in kjer je možno zagotoviti ustrezne medicinske ukrepe v primeru prevelikega odmerjanja.

Po vsakem injiciranju mora ustrezno usposobljeno osebje v zdravstvenih ustanovah najmanj 3 ure opazovati bolnike za znake in simptome, značilne za preveliko odmerjanje olanzapina. Tik pred odhodom iz zdravstvene ustanove mora biti potrjeno, da je bolnik buden, orientiran in da nima znakov in simptomov prevelikega odmerjanja. Če obstaja sum na preveliko odmerjanje, je potreben nadaljnji nadzor in spremljanje, dokler preiskava ne potrdi, da so znaki in simptomi izzveneli (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki kažejo kakršenkoli znak ali simptom, značilen za preveliko odmerjanje olanzapina, je potrebno 3-urno obdobje opazovanja klinično ustrezno podaljšati.

Za navodila za uporabo, glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Bolniki z ugotovljenim tveganjem za glavkom z zaprtim zakotjem.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Potrebna je posebna previdnost glede uporabe ustrezne tehnike injiciranja v izogib nenamerne intravaskularnega ali subkutanega injiciranja (glejte poglavje 6.6).

#### Uporaba pri bolnikih, ki so v akutno agitiranem ali hudem psihotičnem stanju

Za zagotovitev takojšnjega nadzora simptomov, zdravila ZYPADHERA ne smemo uporabljati za zdravljenje bolnikov s shizofrenijo, ki so v akutno agitiranem ali hudem psihotičnem stanju.

#### Sindrom po injiciranju

Med pre-marketinškimi kliničnimi študijami so se pri < 0,1 % injiciranj in približno 2 % bolnikov pojavili učinki, ki so vključevali znake in simptome, značilne za preveliko odmerjanje olanzapina. Pri večini teh bolnikov so se razvili simptomi sedacije (v razponu od blage do kome) in/ali delirija (vključno z zmedenostjo, neorientacijo, agitacijo, anksioznostjo in drugimi kognitivnimi poslabšanji). Drugi opaženi simptomi so vključevali ekstrapiramidne simptome, disartrijo, ataksijo, agresijo, omotico, šibkost, hipertenzijo in konvulzije. V večini

primerov so se začetni znaki in simptomi, povezani s tem učinkom, pojavili v 1 uri po injiciranju in v vseh primerih so poročali o popolnem okrevanju v 24 - 72 urah po injiciranju. Učinki so se redko pojavili (< 1 od 1.000 injiciranj) med 1 in 3 urami in zelo redko (< 1 od 10.000 injiciranj) po 3 urah. Bolnike je potrebno opozoriti glede tega možnega tveganja in jih je potrebno po vsakem dajanju zdravila ZYPADHERA 3 ure opazovati v zdravstvenih ustanovah. Po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom ZYPADHERA so poročila v obdobju trženja o sindromu po injiciranju v splošnem skladna z izkušnjami iz kliničnih študij.

Po vsakem injiciranju mora ustrezno usposobljeno osebje v zdravstvenih ustanovah najmanj 3 ure opazovati bolnike za znake in simptome, značilne za preveliko odmerjanje olanzapina.

Tik pred odhodom iz zdravstvene ustanove mora biti potrjeno, da je bolnik buden, orientiran in da nima znakov in simptomov prevelikega odmerjanja. Če obstaja sum na preveliko odmerjanje, je potreben nadaljnji nadzor in spremljanje, dokler preiskava ne potrdi, da so znaki in simptomi izzveneli. Pri bolnikih, ki kažejo kakršenkoli znak ali simptom, značilen za preveliko odmerjanje olanzapina, je potrebno 3-urno obdobje opazovanja klinično ustrezno podaljšati.

Za preostanek dneva po injiciranju je potrebno bolnike opozoriti, naj bodo pozorni na znake in simptome prevelikega odmerjanja, ki nastopijo sekundarno po neželenih reakcijah po injiciranju, da bodo lahko po potrebi poiskali pomoč, ter naj ne vozijo ali upravljajo s stroji (glejte poglavje 4.7).

Če so parenteralni benzodiazepini nujni za uravnavanje neželenih reakcij po injiciranju, je priporočeno skrbno ovrednotiti klinično stanje pretirane sedacije in kardiorespiratorne depresije (glejte poglavje 4.5).

#### Neželeni učinki na mestu injiciranja

Najpogosteje poročani neželeni učinek na mestu injiciranja je bila bolečina. Večino teh učinkov so poročali kot "blagih" do "zmernih" glede resnosti. V primeru pojava neželenega učinka na mestu injiciranja, je za uravnavo teh učinkov potrebno izvesti ustrezne ukrepe (glejte poglavje 4.8).

#### Psihoza povezana z demenco in/ali vedenjske motnje

Olanzapin ni priporočljiv za uporabo pri bolnikih s psihozo, povezano z demenco, in/ali vedenjskimi motnjami zaradi povečane umrljivosti in tveganja za cerebrovaskularne dogodke. V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom (ki so trajali 6-12 tednov), pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco in/ali vedenjskimi motnjami (povprečna starost 78 let), je bilo 2-kratno povečanje incidence smrti pri bolnikih, zdravljenih s peroralnim olanzapinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %). Večja incidenca smrtnosti ni bila povezana z odmerkom olanzapina (povprečni dnevni odmerek 4,4 mg) ali trajanjem zdravljenja. Dejavniki tveganja, ki lahko povzročijo večjo dovzetnost te skupine bolnikov za povečano umrljivost, vključujejo starost > 65 let, težave s požiranjem, sedacijo, nezadostno prehrano ali dehidracijo, obolenja pljuč (npr. pljučnica, z aspiracijo ali brez nje), ali sočasno uporabo benzodiazepinov. Vendar je bila incidenca smrti, neodvisno od omenjenih dejavnikov tveganja, večja pri bolnikih zdravljenih s peroralnim olanzapinom, kot pri bolnikih zdravljenih s placebom.

V istih kliničnih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih neželenih učinkih (*cerebrovascular adverse events* - CVAE, npr. o možganski kapi, tranzitorni ishemični ataki), vključno s smrtnimi izidi. Pri bolnikih, zdravljenih s peroralnim olanzapinom, je bila 3-krat večja pojavnost CVAE v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (1,3 % v primerjavi z 0,4 %). Vsi bolniki, ki so prejeli peroralni olanzapin ali placebo in so doživeli cerebrovaskularni dogodek, so imeli prej obstoječe dejavnike tveganja. Starost > 75 let in vaskularna/mešana demenca sta bili določeni kot dejavnika, ki prispevata k tveganju za

CVAE v povezavi z zdravljenjem z olanzapinom. V teh preskušanjih niso ugotavljali učinkovitosti olanzapina.

#### Parkinsonova bolezen

Uporaba olanzapina pri zdravljenju psihoze, povezane z dopaminskimi agonisti, pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ni priporočena. V kliničnih preskušanjih so o poslabšanju parkinsonske simptomatike in halucinacijah poročali zelo pogosto in pogosteje kot pri placebo (glejte poglavje 4.8), peroralni olanzapin pa ni bil bolj učinkovit kot placebo pri zdravljenju psihotičnih simptomov. V teh preskušanjih je bilo potrebno, da se je zdravstveno stanje bolnikov najprej ustalilo ob prejemanju najnižjega učinkovitega odmerka antiparkinsonskih zdravil (dopaminskih agonistov) ter da so ves čas študije prejeli ista antiparkinsonska zdravila v enakih odmerkih. Začetni odmerek peroralnega olanzapina je bil 2,5 mg na dan in nato postopoma zviševan do najvišjega odmerka 15 mg na dan na podlagi presoje preiskovalca.

#### Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

NMS je potencialno življenje ogrožajoče stanje, povezano z antipsihotiki. Poročali so tudi o redkih primerih NMS v povezavi s peroralnim olanzapinom. Klinične manifestacije NMS so zvišana telesna temperatura, okorelost mišic, motnje zavesti in znaki avtonomne nestabilnosti (nepravilen srčni utrip ali neurejen krvni tlak, tahikardija, prekomerno znojenje in motnje srčnega ritma). Dodatni znaki lahko vključujejo zvišano kreatin-kinazo, mioglobinurijo (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba prekiniti zdravljenje z vsemi antipsihotiki, vključno z olanzapinom.

#### Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Občasno so poročali o hiperglikemiji in/ali razvoju ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno povezanih s ketoacidozo ali komo, vključujoč nekaj primerov s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih primerih so poročali o predhodnem povečanju telesne mase, kar bi lahko bil predisponirajoči dejavnik. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. merjenje glukoze v krvi na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na leto. Bolnike, zdravljene s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom ZYPADHERA, moramo opazovati za znake in simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja za sladkorno bolezen glede poslabšanja nadzora glukoze. Redno moramo spremljati telesno maso, npr. na začetku, 4, 8 in 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato enkrat na tri mesece.

#### Spremembe lipidov

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so pri bolnikih zdravljenih z olanzapinom opazili neželene spremembe lipidov (glejte poglavje 4.8). Na spremembe lipidov se je potrebno odzvati kot je klinično primerno, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj motenj lipidov. Bolnike, zdravljene s katerikoli antipsihotikom, vključno z zdravilom ZYPADHERA, moramo redno spremljati glede lipidov, v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike, npr. na začetku, 12 tednov po začetku jemanja olanzapina in nato vsakih 5 let.

#### Antiholinergično delovanje

Medtem ko je olanzapin pokazal antiholinergično delovanje v pogojih *in vitro*, so izkušnje kliničnih preskušanj razkrile majhno incidenco s tem povezanih dogodkov. Ker so klinične izkušnje z olanzapinom pri bolnikih s sočasnimi drugimi boleznimi omejene, se priporoča previdnost pri predpisovanju bolnikom s hipertrofijo prostate ali paralitičnim ileusom in povezanimi stanji.

#### Delovanje jeter

Pogosto so opažali prehodna, asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz, ALT, AST, posebno na začetku zdravljenja. Pri bolnikih s zvišano ALT in/ali AST, bolnikih z znaki in simptomi okvarjenega delovanja jeter, bolnikih s prej obstoječimi stanji, povezanimi z omejeno jetrno funkcionalno rezervo, in pri bolnikih, ki se zdravijo s potencialno hepatotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost. V primerih, kjer je ugotovljen hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter), je treba zdravljenje z olanzapinom prekiniti.

#### Nevtropenija

Potrebna je previdnost pri bolnikih, ki imajo iz kateregakoli vzroka nizko število levkocitov in/ali nevtrofilcev, in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo. To velja tudi za bolnike, pri katerih se je v preteklosti pojavilo z zdravili povzročeno zavrtlo delovanje kostnega mozga ali so prejeli zdravila, toksična za kostni mozeg, pri bolnikih z zavrtim delovanjem kostnega mozga zaradi sočasne bolezni, obsevanja ali kemoterapije ter pri bolnikih s hipereozinofilnimi stanji ali mieloproliferativno boleznijo. Ob sočasni uporabi olanzapina in valproata so pogosto poročali o nevtropeniji (glejte poglavje 4.8).

#### Prekinitve zdravljenja

Redko ( $\geq 0,01\%$  in  $< 0,1\%$ ) so pri nenadni prekinitvi zdravljenja s peroralnim olanzapinom poročali o akutnih simptomih, kot so znojenje, nespečnost, tresenje, občutek tesnobe, slabost ali bruhanje.

#### QT interval

V kliničnih preskušanjih s peroralnim olanzapinom so bila klinično pomembna podaljšanja QTc (QT korekcija Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  milisekund [msek] kadarkoli nad osnovno vrednostjo pri bolnikih z osnovno vrednostjo QTcF  $< 500$  msek) pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, redka (od 0,1 % do 1 %), brez pomembnih razlik v spremljajočih srčnih dogodkih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. V kliničnih preskušanjih z olanzapin praškom za raztopino za injiciranje ali z zdravilom ZYPADHERA, olanzapin ni bil povezan z nenehnim podaljševanjem absolutnega QT ali QTc intervalov. Vendar pa je potrebna previdnost, kadar predpisujemo olanzapin skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo QTc interval, posebno pri starejših, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT intervala, kongestivnim popuščanjem srca, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagnezijo.

#### Trombembolija

Občasno ( $\geq 0,1\%$  in  $< 1\%$ ) so poročali o občasnih povezavah med zdravljenjem z olanzapinom in vensko tromboembolijo. Vzročne povezave med pojavnostjo venske tromboembolije in zdravljenjem z olanzapinom niso ugotovili. Vendar, ker imajo bolniki s shizofrenijo pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo, je treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE, kot npr. imobilizacija bolnikov ter izvesti preventivne ukrepe.

#### Splošno delovanje na osrednje živčevje

Glede na primarne učinke olanzapina na osrednje živčevje je potrebna previdnost, kadar se ga jemlje v kombinaciji z drugimi osrednje delujočimi zdravili in alkoholom. Ker v pogojih *in vitro* kaže dopaminski antagonizem, olanzapin lahko nasprotuje učinkom direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

#### Epileptični napadi

Olanzapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade ali so podvrženi dejavnikom, ki bi lahko znižali prag za epileptične napade. Pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, so o epileptičnih napadih poročali občasno. Pri

večini teh primerov so o teh napadih poročali že v preteklosti ali so bili navzoči dejavniki tveganja za epileptični napad.

#### Tardivne diskinezije

V primerjalnih študijah, ki so trajale eno leto ali manj, so olanzapin povezovali s statistično značilno manjšo incidenco diskinezij, ki se pojavijo ob zdravljenju. Vendar pa tveganje za tardivne diskinezije narašča s trajanjem zdravljenja in je zato ob pojavu znakov ali simptomov tardivnih diskinezij pri bolniku, ki prejema olanzapin, treba razmisliti o znižanju odmerka ali ukinitvi zdravila. Ti simptomi se lahko s časom poslabšajo ali se pojavijo celo po ukinitvi zdravljenja.

#### Posturalna hipotenzija

V kliničnih preskušanjih olanzapina so pri starejših redko poročali o posturalni hipotenziji. Priporočeno je redno merjenje krvnega tlaka pri bolnikih, starejših od 65 let.

#### Nenadna srčna smrt

V postmarketinških poročilih so pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, poročali o primerih nenadne srčne smrti. V retrospektivni opazovalni kohortni študiji so ugotovili, da je bilo tveganje za domnevno nenadno srčno smrt pri bolnikih, ki so se zdravili z olanzapinom, približno dvakrat večje kot pri bolnikih, ki niso jemali antipsihotikov. Študija je pokazala, da je bilo tveganje pri olanzapinu primerljivo s tveganjem pri atipičnih antipsihotikih, vključenih v skupno analizo.

#### Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za uporabo pri zdravljenju otrok in mladostnikov. Študije pri bolnikih, starih 13-17 let kažejo na različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami v kazalcih presnove in zvišanih ravni prolaktina (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Uporaba pri starejših (> 75 let)

Na voljo ni podatkov o uporabi zdravila ZYPADHERA pri bolnikih starejših > 75 let. Glede na biokemijske in fiziološke spremembe ter zmanjšanje mišične mase, te oblike ne priporočamo pri tej podskupini bolnikov.

#### Natrij

Po rekonstituciji to zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije interakcij so izvajali samo pri odraslih.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki lahko vplivajo na hipotenzijo ali sedacijo, je potrebna previdnost.

#### Možna medsebojna delovanja, ki vplivajo na olanzapin

Ker se olanzapin presnavlja s CYP1A2, utegnejo snovi, ki lahko specifično inducirajo ali inhibirajo ta izoenzim, vplivati na farmakokinetiko olanzapina.

#### Indukcija CYP1A2

Presnovo olanzapina lahko pospešita kajenje in karbamazepin, kar lahko povzroči znižane koncentracije olanzapina. Opažali so le blago do zmerno povečanje očistka olanzapina. Klinične posledice so verjetno omejene, vendar je priporočeno spremljanje kliničnega stanja in zvišanje odmerka olanzapina, če je potrebno (glejte poglavje 4.2).

#### Zaviranje CYP1A2



Fluvoksamin, specifični zaviralec CYP1A2, je pokazal pomembno zaviranje presnove olanzapina. Srednje zvišanje  $C_{max}$  olanzapina po dajanju fluvoksamina je bilo 54 % pri ženskah nekadilkah in 77 % pri moških kadilcih. Srednje povečanje AUC olanzapina je bilo 52 % oziroma 108 %. Pri bolnikih, ki prejemajo fluvoksamin ali kake druge zaviralce CYP1A2, kot je ciprofloksacin, je treba pretehtati nižji začetni odmerek olanzapina. Upoštevati je treba znižanje odmerka olanzapina, če se uvede zdravljenje z zaviralcem CYP1A2.

Za fluoksetin (zaviralec CYP2D6), posamezne odmerke antacida (aluminij, magnezij) ali cimetidina niso ugotovili, da bi značilno vplivali na farmakokinetiko olanzapina.

#### Zmožnost vplivanja olanzapina na druga zdravila

Olanzapin lahko nasprotuje učinkom direktnih in indirektnih dopaminskih agonistov.

Olanzapin ne zavira glavnih izoencimov CYP450 v pogojih *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Zato ni pričakovati kakega posebnega medsebojnega delovanja, kar je bilo potrjeno s študijami *in vivo*, kjer niso opazili nobenega zaviranja presnove naslednjih učinkovin: tricikličnih antidepresivov (ki predstavljajo predvsem pot CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ali diazepama (CYP3A4 in 2C19). Olanzapin ni kazal interakcij ob sočasnem dajanju z litijem ali biperidenom.

Terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij valproata ni pokazalo, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka valproata po uvedbi sočasnega zdravljenja z olanzapinom.

#### Splošno delovanje na osrednje živčevje

Pri bolnikih, ki uživajo alkohol ali prejemajo zdravila, ki lahko povzročijo depresijo osrednjega živčevja, je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba olanzapina z antiparkinsonskimi zdravili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in demenco ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

#### QTc interval

Potrebna je previdnost če dajemo olanzapin sočasno z zdravili za katera je znano, da podaljšujejo QTc interval (glejte poglavje 4.4).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Zadostnih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah ni. Bolnicam je treba svetovati, da naj obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali nameravajo zanositi med zdravljenjem z olanzapinom. Ker pa so izkušnje pri človeku omejene, naj se olanzapin v nosečnosti uporablja samo, če možna korist upraviči možno tveganje za plod.

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z olanzapinom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

### Dojenje

V študiji peroralnega olanzapina pri doječih zdravih ženskah se je olanzapin izločal v materino mleko. Srednjo izpostavitvev dojenčka (mg/kg) v stanju dinamičnega ravnovesja so ocenili na 1,8 % materinega odmerka olanzapina (mg/kg). Če jemljejo olanzapin, naj se bolnicam dojenje dojenčka odsvetuje.

## Plodnost

Učinki na plodnost niso znani (glejte poglavje 5.3 za predklinične podatke).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Ker olanzapin lahko povzroči zaspanost in omotičnost, je treba bolnike opozoriti na previdnost glede upravljanja s stroji, vključno z motornimi vozili.

Bolnike je potrebno opozoriti naj preostanek dneva po injiciranju ne vozijo ali upravljajo s stroji zaradi možnega sindroma po injiciranju, ki lahko vodi do simptomov, značilnih za preveliko odmerjanje olanzapina (glejte poglavje 4.4).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

##### *Neželeni učinki, ki so jih opazili pri olanzapinijevem pamoatu*

Učinki sindroma po injiciranju so se pojavljali pri zdravljenju ZYPADHERA in so vodili do simptomov, značilnih za preveliko odmerjanje olanzapina (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Klinični znaki in simptomi so vključevali simptome sedacije (v razponu od blage do kome) in/ali delirija (vključno z zmedenostjo, neorientacijo, agitacijo, anksioznostjo in drugimi kognitivnimi poslabšanji). Drugi opaženi simptomi so vključevali ekstrapiramidne simptome, disartrijo, ataksijo, agresijo, omotico, šibkost, hipertenzijo in konvulzije.

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazovali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ZYPADHERA so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri peroralnem olanzapinu. V kliničnih preskušanjih z zdravilom ZYPADHERA so o samo enem neželenem učinku poročali s statistično značilno višjo stopnjo pri skupini z zdravilom ZYPADHERA kot v skupini s placebo, sedaciji (zdravilo ZYPADHERA 8,2 %, placebo 2,0 %). Med vsemi bolniki, zdravljenimi z zdravilom ZYPADHERA, so o sedaciji poročali pri 4,7 % bolnikov.

V kliničnih preskušanjih z zdravilom ZYPADHERA je bila incidenca neželenih učinkov, povezanih z mestom injiciranja, približno 8 %. Najpogostejši neželeni učinek povezan z mestom injiciranja je bila bolečina (5 %); nekatera druga poročila o neželenih učinkih na mestu injiciranja so (po padajoči pogostnosti): reakcije živčnih vozličkov, eritemske reakcije, nespecifične reakcije na mestu injiciranja, draženje, edemske reakcije, modrice, krvavitve in anestezija. Te reakcije so se pojavljale pri približno 0,1 do 1,1 % bolnikov.

Pri pregledu podatkov o varnosti iz kliničnih študij in spontanah poročil v obdobju trženja so o absesu na mestu injiciranja poročali redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ).

##### *Neželeni učinki, ki so jih opazili pri olanzapinu*

Neželene učinke našete spodaj so opazovali po dajanju olanzapina.

#### Odrasli

Najpogosteje poročani (opaženi pri  $\geq 1$  % bolnikov) neželeni učinki, povezani z uporabo olanzapina v kliničnih preskušanjih, so bili zaspanost, povečanje telesne mase, eozinofilija, zvišane ravni prolaktina, holesterola, glukoze in trigliceridov (glejte poglavje 4.4), glikozurija, povečan apetit, omotica, akatizija, parkinsonizem, levkopenija, nevtropenija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antiholinergični učinki, prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4), izpuščaj, astenija, utrujenost, pireksija, artralgiya, zvišana alkalna fosfataza, visoka raven gama-glutamilttransferaze, visoka raven sečne kisline, visoka raven kreatin-fosfokinaze in edem.

### Tabela neželenih učinkov

V naslednji tabeli so naštetih neželeni učinki in laboratorijske preiskave, ki so jih opazili iz spontanega poročanja in kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Naštetih izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ocena ni možna iz danih podatkov).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Ni znano
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				
	Eozinofilija Levkopenija <sup>10</sup> Nevtropenija <sup>10</sup>		Trombocitopenija <sup>11</sup>	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>				
		Preobčutljivost <sup>11</sup>		
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>				
Povečanje telesne mase <sup>1</sup>	Zvišane ravni holesterola <sup>2,3</sup> Zvišane ravni glukoze <sup>4</sup> Zvišane ravni trigliceridov <sup>2,5</sup> Glikozurija Povečan apetit	Razvoj ali poslabšanje sladkorne bolezni, občasno povezane s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4) <sup>11</sup>	Hipotermija <sup>12</sup>	
<b>Bolezni živčevja</b>				
Zaspanost	Omotica Akatizija <sup>6</sup> Parkinsonizem <sup>6</sup> Diskinezije <sup>6</sup>	Epileptični napadi, pri katerih so jih v večini primerov imeli že kdaj prej ali so poročali o dejavnih tveganja za epileptične napade <sup>11</sup> Distonija (vključno z okulogiracijo) <sup>11</sup> Tardivne diskinezije <sup>11</sup> Amnezija <sup>9</sup> Disartrija Jecljanje <sup>11</sup> Sindrom nemirnih nog <sup>11</sup>	Nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4) <sup>12</sup> Odtegnitveni simptomi <sup>7,12</sup>	
<b>Srčne bolezni</b>				
		Bradikardija Podaljšanje QT <sub>c</sub> (glejte poglavje 4.4)	Prekatna tahikardija/fibrilacij a, nenadna smrt (glejte poglavje 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Žilne bolezni</b>				

Ortostatska hipotenzija <sup>10</sup>		Trombembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) (glejte poglavje 4.4)		
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				
		Epistaksa <sup>9</sup>		
<b>Bolezni prebavil</b>				
	Blagi prehodni antiholinergični učinki, vključno z zaprtjem in suhimi usti	Trebušna distenzija <sup>9</sup> Povečano izločanje slin <sup>11</sup>	Pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>				
	Prehodna asimptomatska zvišanja jetrnih aminotransferaz (ALT, AST), posebno na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)		Hepatitis (vključno s hepatocelularno, holestatsko ali mešano okvaro jeter) <sup>11</sup>	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>				
	Izpuščaj	Fotosenzitivnost ne reakcije Alopecija		Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>				
	Artralgija <sup>9</sup>		Rabdomioliza <sup>11</sup>	
<b>Bolezni sečil</b>				
		Urinska inkontinenca, zastajanje urina Težave z začetkom mokrenja <sup>11</sup>		
<b>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</b>				
				Odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>				
	Eretilna disfunkcija pri moških Zmanjšan libido pri moških in ženskah	Amenoreja Povečanje dojk Galaktoreja pri ženskah Ginekomastija/povečanje dojk pri moških	Priapizem <sup>12</sup>	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>				
	Astenija Utrujenost Oteklina Pireksija <sup>10</sup>		Abces na mestu injiciranja	

	Bolečina na mestu injiciranja			
<b>Preiskave</b>				
Zvišane plazemske koncentracije prolaktina <sup>8</sup>	Zvišana alkalna fosfataza <sup>10</sup> Visoka raven kreatin-fosfokinaze <sup>11</sup> Visoka raven gama-glutamiltransferaze <sup>10</sup> Visoka raven sečne kisline <sup>10</sup>	Zvišan celokupni bilirubin		

<sup>1</sup>Klinično značilno zvečanje telesne mase so opažali preko celotne osnove kategorij Indeksa telesne mase (BMI, Body Mass Index). S kratkoročnim zdravljenjem (srednje trajanje 47 dni) povezano zvečanje telesne mase za  $\geq 7\%$  od osnovne telesne mase je bilo zelo pogosto (22,2 %), za  $\geq 15\%$  pogosto (4,2 %) in za  $\geq 25\%$  občasno (0,8 %). Zvečanje osnovne telesne mase za  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  in  $\geq 25\%$  se je pri dolgoročni izpostavljenosti bolnikov (vsaj 48 tednov) pojavljalo zelo pogosto (v 64,4 %, 31,7 % in 12,3 %).

<sup>2</sup>Povprečna povišanja vrednosti lipidov na tešče (celokupni holesterol, LDL holesterol in trigliceridi) so bila večja pri bolnikih brez očitne slabe regulacije lipidov na osnovi.

<sup>3</sup>Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 5,17$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 6,2$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ( $\geq 5,17$  mmol/l -  $< 6,2$  mmol/l) na visoke ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup>Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 5,56$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 7$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh glukoze na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ( $\geq 5,56$  mmol/l -  $< 7$  mmol/l) na visoke ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup>Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 1,69$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 2,26$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) na visoke ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup>V kliničnih preskušanjih je bila incidenca parkinsonizma in distonije pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, številčno večja, a se ni statistično značilno razlikovala od placeba. Z olanzapinom zdravljeni bolniki so imeli manjšo incidenco parkinsonizma, akatizije in distonije v primerjavi s titriranimi odmerki haloperidola. Zaradi pomanjkanja podrobnih anamnestičnih podatkov o preteklih posameznih akutnih in poznih ekstrapiramidnih motnjah gibanja trenutno ni možno zaključiti, da olanzapin povzroča manj tardivnih diskinezij in/ali drugih zapoznelih ekstrapiramidnih sindromov.

<sup>7</sup>Pri nenadni prekinitvi zdravljenja z olanzapinom so poročali o akutnih simptomih kot so znojenje, nespečnost, tresenje, tesnoba, slabost in bruhanje.

<sup>8</sup>V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do 12 tednov, so pri 30 % bolnikov z normalno začetno vrednostjo prolaktina, ki so se zdravili z olanzapinom, ugotovili zvišanje plazemske koncentracije prolaktina nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Pri večini teh bolnikov je bilo povišanje navadno blago in ni preseglo dvakratne koncentracije zgornje meje normalne vrednosti.

<sup>9</sup> Neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah v integrirani bazi podatkov za olanzapin.

<sup>10</sup> Kot je bilo ocenjeno na podlagi meritev v kliničnih študijah v integrirani bazi podatkov za olanzapin.

<sup>11</sup> Neželeni učinki, ugotovljeni pri spontanem poročanju v obdobju trženja s pogostostjo, določeno z uporabo integrirane baze podatkov za olanzapin.

<sup>12</sup> Neželeni učinki, ugotovljeni pri spontanem poročanju v obdobju trženja s pogostostjo, ocenjeno na zgornjo mejo 95 % intervala zaupanja, določeno z uporabo integrirane baze podatkov za olanzapin.

#### Dolgoročna izpostavljenost (najmanj 48 tednov)

Delež bolnikov, ki so imeli neželene, klinično značilne spremembe telesne mase, glukoze, celokupnega/LDL/HDL holesterola ali trigliceridov se je s časom povečal. Pri odraslih bolnikih, ki so zaključili 9-12 mesecev terapije, se je razmerje zvišanja povprečne glukoze v krvi upočasnilo po približno 6 mesecih.

#### Dodatne informacije glede posebnih skupin bolnikov

V kliničnih preskušanjih pri starejših bolnikih z demenco je bilo zdravljenje z olanzapinom povezano z višjo incidenco smrti in cerebrovaskularnih neželenih reakcij v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.4). Zelo pogosta neželena učinka povezana z uporabo olanzapina v tej skupini bolnikov sta bila neobičajna hoja in padci. Pogosto so opažali pljučnico, povišano telesno temperaturo, letargijo, eritem, vidne halucinacije ter inkontinenco urina.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s psihozami povzročenimi z zdravili (dopaminski agonisti) povezanimi s Parkinsonovo boleznijo, so pogosto ter pogosteje kot pri placebo poročali o poslabšanju simptomatologije Parkinsonove bolezni in halucinacijah.

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bipolarno manijo, je kombinirano zdravljenje z valproatom in olanzapinom povzročilo incidenco nevtropenije 4,1 %; možen vzročni dejavnik so lahko visoke plazemske ravni valproata. Olanzapin dan z litijem ali valproatom je povzročil zvišane ravni ( $\geq 10$  %) tresenja, suhih ust, povečanega apetita in povečanja telesne mase. Pogosto so poročali tudi o motnji govora. Med zdravljenjem z olanzapinom v kombinaciji z litijem ali divalproeksom se je pri 17,4 % bolnikov med akutnim zdravljenjem (do 6 tednov) pojavilo povečanje telesne mase za  $\geq 7$  % od osnovne. Dolgoročno zdravljenje z olanzapinom (do 12 mesecev) za preprečevanje ponovnega pojava bolezni pri bolnikih z bipolarno motnjo je bilo povezano s povečanjem telesne mase za  $\geq 7$  % z osnove pri 39,9 % bolnikov.

#### Pediatrična populacija

Olanzapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov mlajših od 18 let. Čeprav niso opravili kliničnih študij z namenom primerjave mladostnikov z odraslimi, so podatke iz preskušanj pri mladostnikih primerjali s tistimi iz preskušanj pri odraslih.

Naslednja tabela vključuje neželene učinke, ki so jih poročali z višjo pogostostjo pri mladostnikih (starih 13-17 let) kot pri odraslih bolnikih ali neželene učinke, ki so jih ugotovili samo v kratkoročnih kliničnih preskušanjih pri mladostnikih. Videti je, da se klinično značilno zvečanje telesne mase ( $\geq 7$  %) pojavlja pogosteje pri populaciji mladostnikov v primerjavi z odraslimi pri primerljivi izpostavljenosti. Obseg povečanja telesne mase ter razmerje mladostnikov, ki so imeli klinično značilno zvečanje telesne mase, sta bila višja pri dolgoročni izpostavljenosti (najmanj 24 tednov) kot pri kratkoročni izpostavljenosti.

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Našteti izrazi pogostnosti so definirani kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

<p><b>Presnovne in prehranske motnje</b>  Zelo pogosti: Povečanje telesne mase<sup>13</sup>, zvišane ravni trigliceridov<sup>14</sup>, povečan apetit  Pogosti: Zvišane ravni holesterola<sup>15</sup></p>
<p><b>Bolezni živčevja</b>  Zelo pogosti: Sedacija (vključno s: hipersomnijo, letargijo, zaspanostjo)</p>
<p><b>Bolezni prebavil</b>  Pogosti: Suha usta</p>
<p><b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>  Zelo pogosti: Zvišane ravni jetrnih aminotferaz (ALT/AST; glejte poglavje 4.4)</p>
<p><b>Preiskave</b>  Zelo pogosti: Nizek celokupni bilirubin, visok GGT, zvišane plazemske koncentracije prolaktina<sup>16</sup></p>

<sup>13</sup> S kratkoročnim zdravljenjem (srednje trajanje 22 dni) povezano povečanje telesne mase za  $\geq 7\%$  od osnovne telesne mase (kg) je bilo zelo pogosto (40,6 %), za  $\geq 15\%$  pogosto (7,1 %) in za  $\geq 25\%$  občasno (2,5 %). Pri dolgoročni izpostavljenosti (najmanj 24 tednov) jih je 89,4 % pridobilo  $\geq 7\%$ , 55,3 %  $\geq 15\%$  in 29,1 %  $\geq 25\%$  od njihove osnovne telesne mase.

<sup>14</sup> Opazovano pri osnovnih normalnih ravneh na tešče ( $< 1,016$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 1,467$  mmol/l) in spremembe v ravneh trigliceridov na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) na visoke ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Pogosto so opazovali spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z normalnih osnovnih vrednosti ( $< 4,39$  mmol/l), ki so se povišale na visoke ( $\geq 5,17$  mmol/l). Zelo pogoste so bile spremembe v ravneh celokupnega holesterola na tešče z mejnih osnovnih vrednosti ( $\geq 4,39$  mmol/l -  $< 5,17$  mmol/l) na visoke ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>16</sup> O zvišanih plazemskih koncentracijah prolaktina so poročali pri 47,4 % mladostnikov.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0) 8 2000 500  
Faks: +386 (0) 8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Če so opaženi znaki in simptomi značilni za sindrom po injiciranju, je potrebno izvesti ustrezne podpirne ukrepe (glejte poglavje 4.4).

Medtem ko je preveliko odmerjanje manj verjetno pri parenteralnih kot peroralnih zdravilih, so spodaj podani referenčni podatki za preveliko odmerjanje peroralnega olanzapina:

### Znaki in simptomi

Zelo pogosti simptomi pri prevelikem odmerjanju (incidenca > 10 %) vključujejo tahikardijo, vznemirjenost/nasilnost, dizartrijo, različne ekstrapiramidne simptome in motnje zavesti v razponu od sedacije do kome.

Druge zdravstveno pomembne posledice prevelikega odmerjanja vključujejo delirij, konvulzije, komo, možen nevroleptični maligni sindrom, depresijo dihanja, aspiracijo, hipertenzijo ali hipotenzijo, motnje srčnega ritma (< 2 % primerov prevelikega odmerjanja) in kardiopulmonalni zastoj. Poročali so o smrtnih izidih pri akutnih peroralnih prevelikih odmerjanjih tako nizkih odmerkov, kot je 450 mg, vendar so poročali tudi o preživetju po akutnem prevelikem odmerjanju z odmerkom približno 2 g peroralnega olanzapina.

### Ravnanje

Za olanzapin ni specifičnega antidota. Glede na klinično sliko je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in spremljanje delovanja vitalnih organov, vključno z zdravljenjem hipotenzije in cirkulatorne odpovedi ter podporo dihanja. Ne uporabljajte adrenalina, dopamina ali drugih simpatikomimetikov z beta-agonističnim delovanjem, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo. Za odkritje možnih aritmij je nujno spremljati delovanje kardiovaskularnega sistema. Skrbno zdravstveno nadzorovanje in opazovanje je treba nadaljevati, dokler si bolnik ne opomore.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, diazepini, oksazepini, tiazepini in oksepieni.  
Oznaka ATC: N05AH03.

#### Farmakodinamični učinki

Olanzapin je antipsihotik, antimanik in stabilizator razpoloženja, ki kaže širok farmakološki profil prek številnih receptorskih sistemov.

V predkliničnih študijah je olanzapin pokazal razpon afinitet do receptorjev ( $K_i$ ; < 100 nM) za serotonin 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; holinergičnih muskarinskih receptorjev M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; adrenergičnih  $\alpha_1$ ; in histaminskih H<sub>1</sub> receptorjev. Vedenjske študije z olanzapinom na živalih so kazale na 5HT, dopaminski in holinergični antagonizem v skladu s profilom vezave na receptorje. V pogojih *in vitro* je olanzapin pokazal večjo afiniteto za serotoninske 5-HT<sub>2</sub> kot za dopaminske D<sub>2</sub> receptorje in večjo 5-HT<sub>2</sub> kot D<sub>2</sub> aktivnost v modelih *in vivo*. Elektrofiziološke študije so pokazale, da je olanzapin selektivno zmanjšal proženje mezolimbicnih (A10) dopaminergičnih nevronov, medtem ko je imel majhen učinek na striatne (A9) poti, vpletene v motorično delovanje. Olanzapin je zmanjšal pogojeni umaknitveni odziv, test, ki kaže na antipsihotično delovanje, pri odmerkih, nižjih od tistih, ki povzročijo katepsijo, učinek, ki kaže na motorične neželene učinke. Za razliko od nekaterih drugih antipsihotikov olanzapin poveča odzivanje v »anksiolitičnem« testu.

V študiji pozitronske emisijske tomografije (PET) bolnikov, zdravljenih z zdravilom ZYPADHERA (300 mg/4 tedne), je bila povprečna zasedenost D<sub>2</sub> receptorjev na koncu 6 mesečne periode zdravljenja 60 % višja, kar je v skladu z nivojem, ugotovljenim med zdravljenjem s peroralnim olanzapinom.

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila ZYPADHERA pri zdravljenju in vzdrževanju zdravljenja shizofrenije je v skladu z ugotovljeno učinkovitostjo peroralne oblike olanzapina.



V 2 vodilnih preskušanjih je bilo vključenih skupaj 1469 bolnikov s shizofrenijo: Prvo, 8-tedensko, s placebom nadzorovano preskušanje so opravili pri odraslih bolnikih (n=404), ki so imeli akutne psihotične simptome. Bolniki so randomizirano prejeli injekcije zdravila ZYPADHERA 405 mg vsake 4 tedne, 300 mg vsake 2 tedna, 210 mg vsake 2 tedna ali placebo vsake 2 tedna. Dodajanje peroralnih antipsihotikov ni bilo dovoljeno. Celokupni pozitivni in negativni rezultati (PANSS) so pokazali značilno izboljšanje od osnove (povprečni osnovni celokupni PANSS rezultat 101) do končne točke (povprečna sprememba -22,57; -26,32 oziroma -22,49) z vsakim odmerkom zdravila ZYPADHERA (405 mg vsake 4 tedne, 300 mg vsake 2 tedna in 210 mg vsake 2 tedna) v primerjavi s placebom (povprečna sprememba -8,51). Glede na pregled, je povprečna sprememba z osnove do končne točke po celokupnem PANSS rezultatu pokazala, da imajo do 3. dneva bolniki v skupini zdravljenja z 300 mg/2 tedna in 405 mg/4 tedne statistično značilno večja znižanja celokupnega PANSS rezultata v primerjavi s placebom (-8,6; -8,2 oziroma -5,2). Vse tri skupine zdravljenja z zdravilom ZYPADHERA so pokazale začetek statistično značilnega večjega izboljšanja kot placebo na koncu 1. tedna. Ti rezultati podpirajo učinkovitost zdravila ZYPADHERA preko 8 tednov zdravljenja in učinkovitost zdravila, ki so ga opazili že 1 teden po začetku zdravljenja z zdravilom ZYPADHERA.

Druga je bila dolgoročna študija klinično stabilnih bolnikov (n=1065) (povprečni osnovni celokupni PANSS rezultat 54,33 do 57,75), ki so bili najprej 4 do 8 tednov zdravljeni s peroralnim olanzapinom in so nato zamenjali ter 24 tednov nadaljevali na peroralnem olanzapinu ali zdravilu ZYPADHERA. Dodajanje peroralnih antipsihotikov ni bilo dovoljeno. Skupine zdravljenja z zdravilom ZYPADHERA 150 mg in 300 mg, ki so ga prejeli vsake 2 tedna (združena odmerka za analizo) in 405 mg, ki so ga prejeli vsake 4 tedne niso bile inferiorne glede na kombinirane odmerke 10, 15 in 20 mg peroralnega olanzapina (združeni odmerki za analizo) kot so izmerili s stopnjami poslabšanja simptomov shizofrenije (posamezne stopnje poslabšanja 10 %, 10 %, 7 %). Poslabšanje so merili z slabšanjem točk PANSS, ki so jih dobili iz pozitivne lestvice BPRS ter iz hospitalizacije zaradi poslabšanja pozitivnih psihotičnih simptomov. 24 tednov po randomizaciji kombinirani skupini zdravljenja 150 mg in 300 mg/2 tedna nista bili inferiorni glede na skupino zdravljenja s 405 mg/4 tedne (posamezni stopnji poslabšanja 10 % za vsako skupino).

#### Pediatrična populacija

Zdravila ZYPADHERA pri mladostnikih niso preučevali. Nadzorovani podatki o učinkovitosti pri mladostnikih (starih 13 do 17 let) so omejeni na kratkoročne študije peroralnega olanzapina pri shizofreniji (6 tednov) in manj povezani z bipolarno I motnjo (3 tedni), ki vključujejo manj kot 200 mladostnikov. Olanzapin so uporabljali kot prilagodljiv odmerki, ki so ga začeli z 2,5 mg in zviševali do 20 mg/dan. Med zdravljenjem z olanzapinom so mladostniki povečali signifikantno več telesne mase v primerjavi z odraslimi. Obseg sprememb v celokupnem holesterolu na tešče, LDL holesterolu, trigliceridih in prolaktinu (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je bil večji pri mladostnikih kot pri odraslih. Nadzorovanih podatkov o vzdrževalnem učinku ali o dolgoročni varnosti ni (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Informacije o dolgoročni varnosti so primarno omejene na nenadzorovane podatke iz odprtih študij.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Olanzapin se presnavlja v jetrih s potmi konjugacije in oksidacije. V krvi je poglavitni metabolit 10-N-glukuronid. Citokroma P450-CYP1A2 in P450-CYP2D6 prispevata k tvorbi N-demetilnih in 2-hidroksimetilnih metabolitov, oboji so v študijah na živalih pokazali pomembno manj farmakološke aktivnosti *in vivo* kot olanzapin. Prevladujoča farmakološka aktivnost izvira iz samega olanzapina.

Po enkratnem i.m. injiciranju zdravila ZYPADHERA se v mišičnem tkivu takoj začne počasno raztapljanje olanzapinijevega pamoata ter zagotavlja počasno, nenehno sproščanje olanzapina več kot štiri tedne. Sproščanje postane oslABLjeno v osmih do dvanajstih tednih. Pri uvajanju zdravljenja z zdravilom ZYPADHERA ni potrebno dodajanje antipsihotikov (glejte poglavje 4.2).

Kombinacija profila sproščanja in režima odmerjanja (i.m. injiciranje vsake dva ali štiri tedne) vodi v podaljšane plazemske koncentracije olanzapina. Plazemske koncentracije ostanejo merljive še nekaj mesecev po vsakem injiciranju zdravila ZYPADHERA. Razpolovni čas olanzapina po zdravilu ZYPADHERA je 30 dni v primerjavi s 30 urami po peroralnem dajanju. Absorpcija in izločanje sta zaključena približno šest do osem mesecev po zadnjem injiciranju.

#### Porazdelitev

Peroralni olanzapin se porazdeli hitro. Vezava olanzapina na plazemske beljakovine je bila okoli 93 % v razponu koncentracij od približno 7 do približno 1000 ng/ml. V plazmi se olanzapin veže predvsem na albumin in  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein.

Po ponovljenih i. m. injiciranjih z 150 mg do 300 mg zdravila ZYPADHERA vsaka dva tedna, sta bila 10-ti in 90-ti odstotek plazemskih koncentracij olanzapina v stanju dinamičnega ravnovesja med 4, 2 in 73, 2 ng/ml. Plazemske koncentracije olanzapina, ki so jih opazovali v razponu odmerka od 150 mg vsake 4 tedne do 300 mg vsaka 2 tedna, kažejo na povišano sistemsko izpostavljenost olanzapinu pri zvišanih odmerkih zdravila ZYPADHERA. V začetnih treh mesecih zdravljenja z zdravilom ZYPADHERA so opazili kopičenje olanzapina, vendar ni bilo dodatnega kopičenja med dolgoročno uporabo (12 mesecev) pri bolnikih, katerim so injicirali do 300 mg vsaka dva tedna.

#### Izločanje

Plazemski očistek olanzapina po peroralnem dajanju olanzapina je nižji pri ženskah (18,9 l/h) v primerjavi z moškimi (27,3 l/h) ali pri nekadilcih (18,6 l/h) v primerjavi s kadilci (27,7 l/h). Podobno so opazovali farmakokinetične razlike med moškimi in ženskimi ter kadilci in nekadilci pri kliničnih preskušanjih z zdravilom ZYPADHERA. Vendar je vpliv spola ali kajenja na očistek olanzapina majhen v primerjavi s povprečno variabilnostjo med posamezniki.

#### Starejše osebe

Specifičnih preiskav z zdravilom ZYPADHERA pri starejših osebah niso opravili. Zdravila ZYPADHERA ne priporočamo za zdravljenje starejše populacije (65 let in več), razen če se dobro prenaša in je ugotovljen učinkovit režim odmerjanja z uporabo peroralnega olanzapina. Pri zdravih starejših osebah (65 let in več) v primerjavi z nestarejšimi je bil srednji razpolovni čas izločanja podaljšan (51,8 v primerjavi s 33,8 ure) in očistek zmanjšan (17,5 v primerjavi z 18,2 l/h). Farmakokinetična variabilnost, opažena pri starejših, je v okvirih razpona za nestarejše. Pri 44 bolnikih s shizofrenijo, starejših od 65 let, odmerjanje od 5 do 20 mg/dan ni bilo povezano s kakim razločevalnim profilom neželenih učinkov.

#### Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min) v primerjavi z zdravimi osebami ni bilo značilne razlike v srednjem razpolovnem času izločanja (37,7 v primerjavi z 32,4 ure) ali očistku (21,2 v primerjavi s 25,0 l/h). Študija bilance snovi je pokazala, da se približno 57 % radioaktivno označenega olanzapina pojavi v urinu, predvsem v obliki metabolitov. Čeprav z zdravilom ZYPADHERA niso preiskovali bolnikov z okvarjenim delovanjem ledvic, pred začetkom zdravljenja z zdravilom ZYPADHERA priporočamo, da se dobro prenaša in je ugotovljen učinkovit režim odmerjanja z uporabo peroralnega olanzapina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

## Jetrna okvara

Majhna študija učinka okvarjene funkcije jeter pri 6 preiskovancih s klinično značilno cirozo (Childs Pugh klasifikacija A (n = 5) in B (n = 1)) je pokazala majhen učinek na farmakokinetiko peroralno apliciranega olanzapina (2,5 - 7,5 mg enojni odmerek): osebe z blago do zmerno jetrno okvaro so imele nekoliko povišan sistemski očistek in hitrejši razpolovni čas izločanja v primerjavi s preiskovanci brez jetrne okvare (n = 3). Med osebami s cirozo (4/6, 67%) je bilo več kadilcev kot med osebami brez jetrne okvare (0/3, 0%).

Čeprav z zdravilom ZYPADHERA niso preiskovali bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter, pred začetkom zdravljenja z zdravilom ZYPADHERA priporočamo, da se dobro prenaša in je ugotovljen učinkovit režim odmerjanja z uporabo peroralnega olanzapina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

V študiji peroralnega olanzapina, ki so ga dali belcem, Japoncem in Kitajcem ni bilo razlik v farmakokinetičnih parametrih med temi tremi populacijami.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije o varnosti so opravili z uporabo olanzapinijevega pamoat monohidrata. Poglavitne ugotovitve, ki so jih ugotovili v študijah toksičnosti po večkratnem odmerjanju (podgana, pes), v 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah ter v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja (podgana, zajec), so bile omejene na reakcije na mestu injiciranja, za katere ni bilo možno ugotoviti nobenega NOAEL. Niso mogli ugotoviti nobenega novega toksičnega učinka, kot posledico sistemske izpostavitve olanzapinu. Vendar so bile sistemske koncentracije v teh študijah na splošno nižje kot tiste, ki so jih opazili na nivojih učinkovanja pri peroralnih študijah; zato kot referenco spodaj navajamo podatke za peroralni olanzapin.

#### Akutna toksičnost (toksičnost po enkratnem odmerku)

Znaki toksičnosti po peroralnem dajanju pri glodavcih so bili značilni za močne antipsihotike: hipoaktivnost, koma, tresenje, klonični krči, slinjenje in zmanjšano pridobivanje telesne mase. Srednji letalni odmerki so bili približno 210 mg/kg (miši) in 175 mg/kg (podgane). Psi so prenesli enkratne peroralne odmerke do 100 mg/kg brez smrtnega izida. Klinični znaki so vključevali sedacijo, ataksijo, tresenje, zvišano srčno frekvenco, težko dihanje, miozo in izgubo apetita. Pri opicah so enkratni peroralni odmerki do 100 mg/kg povzročili oslabelost in pri višjih odmerkih moteno zavest.

#### Toksičnost po večkratnem odmerjanju

V študijah, ki so pri miših trajale do 3 mesece, pri podganah in psih pa do 1 leta, so bili prevladujoči učinki depresija osrednjega živčevja, antiholinergični učinki in periferne hematološke motnje. Za depresijo osrednjega živčevja se je razvila toleranca. Pri visokih odmerkih so bili znižani parametri rasti. Reverzibilni učinki v skladu s zvišano koncentracijo prolaktina so pri podganah vključevali znižano maso jajčnikov in maternice ter morfološke spremembe epitelija nožnice in mlečne žleze.

#### Hematološka toksičnost

Pri vsaki vrsti so odkrili učinke na hematološke parametre, vključno z odmerkom povezanimi znižanji koncentracij levkocitov v obtoku pri miših in nespecifičnim znižanjem koncentracije levkocitov v obtoku pri podganah; vendar pa niso našli dokazov citotoksičnosti za kostni mozeg. Pri nekaj psih, ki so prejeli 8 ali 10 mg/kg/dan (celotno izpostavljanje olanzapinu [AUC] je 12- do 15-krat večje kot pri človeku, ki dobi 12-miligramski odmerek), se je razvila

reverzibilna nevtropenija, trombocitopenija ali anemija. Pri psih z izraženo citopenijo ni bilo neželenih učinkov na progenitorne in proliferirajoče celice v kostnem mozgu.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Olanzapin ni imel teratogenih učinkov. Sedacija je vplivala na uspešnost parjenja pri samcih podgan. Odmerki 1,1 mg/kg (3-kratni maksimalni odmerek za človeka) so vplivali na estrus cikluse, odmerki 3 mg/kg (9-kratni maksimalni odmerek za človeka) pa so pri podganah vplivali na parametre reprodukcije. Pri potomcih podgan, ki so prejemale olanzapin, so opazili zastoje v fetalnem razvoju in prehodna znižanja v ravneh aktivnosti potomcev.

#### Mutagenost

Olanzapin ni bil mutagen ali klastogen v širokem razponu standardnih testov, ki je vključeval teste mutiranja bakterij ter *in vitro* in *in vivo* teste na sesalcih.

#### Kancerogenost

Na podlagi izsledkov študij peroralnega olanzapina na miših in podganah je bilo zaključeno, da olanzapin ni kancerogen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Prašek

Brez

Vehikel

Natrijev karmelozat

Manitol

Polisorbat 80

Voda za injekcije

Klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

Natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po rekonstituciji vial: 24 ur. Če zdravila ne uporabimo takoj, ga moramo močno pretresti, da se ponovno suspendira. Ko zdravilo enkrat izvlečemo iz vial v injekcijsko brizgo, moramo suspenzijo takoj uporabiti.

Suspenzija je kemijsko in fizikalno stabilna v viali 24 ur pri 20-25 °C. Z mikrobiološkega vidika moramo zdravilo takoj uporabiti. Če ga ne uporabimo takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in naj običajno ne presegajo 24 ur pri 20-25 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

ZYPADHERA 210 mg prašek: Viala iz stekla tipa I. Brombutilna zaporka z obročkom rjaste barve.

ZYPADHERA 300 mg prašek: Viala iz stekla tipa I. Brombutilna zaporka z obročkom olivne barve.

ZYPADHERA 405 mg prašek: Viala iz stekla tipa I. Brombutilna zaporka z obročkom jekleno modre barve.

3 ml vehikel: Viala iz stekla tipa I. Butilna zaporka s škrlatnim pečatom.

Ena škatla vsebuje eno vialo s praškom in eno vialo vehikla, eno podkožno 3 ml injekcijsko brizgo s predhodno-pritrjeno 19-gauge, 38 mm varnostno iglo, eno 19-gauge, 38 mm podkožno varnostno iglo in dve 19-gauge, 50 mm podkožni varnostni igli.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

**SAMO ZA GLOBOKO INTRAMUSKULARNO GLUTEALNO INJEKCIJO.  
NE DAJAJTE INTRAVENSKO ALI SUBKUTANO.**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### Rekonstitucija

#### **KORAK 1: Priprava materiala**

Ker zdravilo ZYPADHERA lahko draži kožo, priporočamo uporabo rokavic.

ZYPADHERA prašek za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem rekonstituirajte samo z vehiklom, priloženim v pakiranju, z uporabo standardnih aseptičnih metod za rekonstitucijo parenteralnih zdravil.

#### **KORAK 2: Določitev volumna vehikla za rekonstitucijo**

Ta tabela podaja količino vehikla potrebnega za rekonstitucijo ZYPADHERA praška za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.

Jakost vial ZYPADHERA (mg)	Volumen vehikla, ki ga dodamo (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Pomembno je opozoriti, da je v viali več vehikla, kot ga je potrebno za rekonstitucijo.

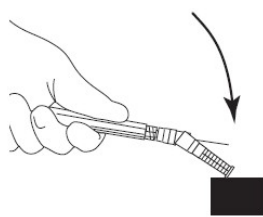
#### **KORAK 3: Rekonstitucija zdravila ZYPADHERA**

1. Prašek zrahljajte z rahlim stresanjem viala.
2. Odprite predhodno pakiranje podkožne injekcijske brizge in igle z varnostnim pripomočkom za iglo. Odلupite pretisno vrečko in vzemite ven pripomoček. Pritrdite injekcijsko brizgo (če še ni pritrjena) na Luerjev spoj pripomočka z enostavnim zasukom. Čvrsto pritrdite iglo na pripomoček s pritiskom ter obračanjem v smeri urnega kazalca,

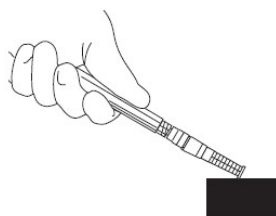
nato potegnite pokrovček igle naravnost stran od igle. Neupoštevanje teh navodil lahko vodi v poškodovanje igle.

3. Izvlecite predhodno določen volumen vehikla (Korak 2) v injekcijsko brizgo.
4. Injicirajte volumen vehikla v vialo s praškom.
5. Za izenačitev tlaka v viali spustite zrak.
6. Odstranite iglo in medtem držite vialo pokončno, da preprečite kakršnokoli izgubo vehikla.
7. Namestite varnostni pripomoček za iglo (v skladu z Informacijami o varnosti in Navodili za uporabo za podkožno napravo). Pritisnite iglo v zaščito z uporabo metode ene-roke. Metodo ene-roke izvedite z NEŽNIM pritiskanjem zaščite proti ravni površini. KO JE ZAŠČITA PRITISNJENA (slika 1), JE IGLA POPOLNOMA NAMEŠČENA V ZAŠČITO (slika 2).
8. Z injekcijske brizge odstranite pripomoček z nameščeno iglo samo, ko je to zahtevano po določenem zdravstvenem postopku. S palcem in kazalcem odstranite s prijemom Luerjevega spoja varnostni pripomoček za iglo, pri tem pa ostale prste držite stran od konca pripomočka s konico igle (slika 3).

Slika 1



Slika 2



Slika 3



9. Vialo dobro stresite ob trdo površino in ponavljajte, dokler ni vidnega nič praška. Površino zaščitite za omilitev stika. (Glejte Sliko A)



Slika A: Dobro stresite, da zmešate

10. Dobro preglejte vialo glede grud. Nesuspendiran prašek se pojavi kot rumena, suha gruda, na steni vial. Če so grude še vedno prisotne, bo morda potrebno dodatno stresanje. (Glejte Sliko B)



Nesuspendirano: vidne grude      Suspendirano: brez grud

- Slika B: Preverite, da ni nesuspendiranega praška in po potrebi nadaljujte s stresanjem.

11. Močno pretresite vialo, dokler ni suspenzija enakomerna ter skladne barve in sestave. Suspendirano zdravilo bo rumeno in neprozorno. (Glejte Sliko C)



Slika C: Močno pretresite vialo

Če se tvori pena, pustite vialo stati nekaj časa, da pena razpade. Če zdravila ne uporabite takoj, ga morate močno pretresti, da se ponovno suspendira. Rekonstituirano zdravilo ZYPADHERA ostane v viali stabilno še do 24 ur.

### Dajanje

#### **KORAK 1: Injiciranje zdravila ZYPADHERA**

Ta tabela določa končne volumne suspenzije zdravila ZYPADHERA za injiciranje. Koncentracija suspenzije je 150 mg/ml olanzapina.

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

- Izberite iglo, ki jo boste uporabili za injiciranje. Za debele bolnike priporočamo 50 mm iglo za injiciranje:
  - Če boste za injiciranje uporabili 50 mm iglo, pritrдите na injekcijsko brizgo 38 mm varnostno iglo, da izvlečete potrebni volumen suspenzije.
  - Če boste za injiciranje uporabili 38 mm iglo, pritrдите na injekcijsko brizgo 50 mm varnostno iglo, da izvlečete potrebni volumen suspenzije.
- Počasi izvlecite zeleno količino. Nekaj presežnega zdravila bo ostalo v viali.
- Namestite varnostni pripomoček za iglo in odstranite iglo z injekcijske brizge.
- Pred injiciranjem pritrдите na injekcijsko brizgo izbrano 50 mm ali 38 mm varnostno iglo. Ko je suspenzija enkrat izvlečena iz viala, mora biti takoj injicirana.
- Izberite in pripravite mesto za injiciranje v glutealnem področju. **NE INJICIRAJTE INTRAVENSKO ALI SUBKUTANO.**
- Po vbodu igle nekaj sekund aspirirajte za zagotovitev, da se ne pojavi kri. Če v injekcijsko brizgo potegnete kakršnokoli količino krvi, injekcijsko brizgo in odmerek zavržite ter ponovno začnite z rekonstitucijo in postopkom dajanja. Injiciranje mora biti izvedeno s čvrstim, neprekinjenim pritiskanjem. **MESTA INJICIRANJA NE MASIRAJTE.**
- Namestite varnostni pripomoček za iglo. (Sliki 1 in 2)
- Zavržite vialo, injekcijsko brizgo, uporabljene igle, dodatno iglo in kakršenkoli neuporabljen vehikel v skladu z ustreznimi kliničnimi postopki. Viala je samo za enkratno uporabo.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19/11/2008

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 26/08/2013

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19.11.2020

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu>



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja)

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Izobraževalni program za zdravstveno osebje (zdravnike-medicinske sestre-farmacevte) bo obsegal,

#### 1) Opis sindroma po injiciranju

- Izobraževanje glede 2 intramuskularnih oblik olanzapina, vključno z različnimi pakiranj
- Opis rekonstitucije in pravih tehnik injiciranja
- Priporočilo za 3-urno opazovanje na mestu po injiciranju
- Priporočilo, da se nemudoma pred odhodom iz zdravstvene ustanove potrdi, da je bolnik buden, orientiran in da nima znakov in simptomov prevelikega odmerjanja
- Priporočilo, da se pri bolnikih, ki kažejo kakršenkoli znak ali simptom, značilen za preveliko odmerjanje olanzapina, 3-urno obdobje opazovanja klinično ustrezno podaljša
- Priporočilo o obvestilu bolnikom, da preostanek dneva po injiciranju ne vozijo in ne upravljajo s stroji, da morajo biti pozorni na znake in simptome sindroma po injiciranju ter da morajo imeti možnost po potrebi poiskati pomoč

- Opis najpogostejših simptomov, ki so jih poročali pri prevelikem odmerjanju olanzapina in predstavljajo klinično izražene učinke pri sindromu po injiciranju
  - Priporočilo za ustrezno spremljanje bolnikov, dokler se, v primeru pojava učinkov, učinki ne izboljšajo
- 2) Priporočila za spremljanje bolnikov glede glukoze, lipidov in telesne mase.

Podpirati pomen ustreznega spremljanja presnove z razdeljevanjem koristnih, objavljenih antipsihotičnih smernic.

Kartica za bolnika bo razdeljena vsem bolnikom, vključno z:

- Opis sindroma po injiciranju
- Priporočilo za 3-urno opazovanje na mestu po injiciranju
- Priporočilo o obvestilu bolnikom, da preostanek dneva po injiciranju ne vozijo in ne upravljajo s stroji, da morajo biti pozorni na znake in simptome sindroma po injiciranju ter da morajo imeti možnost po potrebi poiskati pomoč
- Opis najpogostejših simptomov, ki so jih poročali pri prevelikem odmerjanju olanzapina in predstavljajo klinično izražene učinke pri sindromu po injiciranju
- Priporočilo za ustrezno spremljanje bolnikov, dokler se, v primeru pojava učinkov, učinki ne izboljšajo

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja škatla ZYPADHERA 210 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**

### **1. IME ZDRAVILA**

ZYPADHERA 210 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
olanzapin

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Olanzapinjev pamoat monohidrat, ki ustreza 210 mg olanzapina. Po rekonstituciji:  
150 mg/ml olanzapina.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi vehikla so natrijev karmelozat, manitol, polisorbit 80, voda za injicije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Ena viala s praškom za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.  
Ena viala s 3 ml vehikla.  
Ena podkožna injekcijska brizga in varnostna igla.  
Tri podkožne varnostne igle.

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intramuskularno uporabo.  
Ne injicirajte intravensko ali subkutano.

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

Viala s suspenzijo po rekonstituciji: 24 ur.

Ko zdravilo enkrat izvlečemo iz viala v injekcijsko brizgo, moramo suspenzijo takoj uporabiti.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/479/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Nalepka vial ZYPADHERA 210 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA, ČE JE POTREBNO**

ZYPADHERA 210 mg prašek za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
olanzapin  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

210 mg

**6. DRUGI PODATKI**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja škatla ZYPADHERA 300 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**

### **1. IME ZDRAVILA**

ZYPADHERA 300 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
olanzapin

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Olanzapinjev pamoat monohidrat, ki ustreza 300 mg olanzapina. Po rekonstituciji:  
150 mg/ml olanzapina.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi vehikla so natrijev karmelozat, manitol, polisorbit 80, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Ena viala s praškom za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.  
Ena viala s 3 ml vehikla.  
Ena podkožna injekcijska brizga in varnostna igla.  
Tri podkožne varnostne igle.

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intramuskularno uporabo.  
Ne injicirajte intravensko ali subkutano.

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

Viala s suspenzijo po rekonstituciji: 24 ur.

Ko zdravilo enkrat izvlečemo iz viala v injekcijsko brizgo, moramo suspenzijo takoj uporabiti.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/479/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Nalepka vial ZYPADHERA 300 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA, ČE JE POTREBNO**

ZYPADHERA 300 mg prašek za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
olanzapin  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

300 mg

**6. DRUGI PODATKI**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja škatla ZYPADHERA 405 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**

### **1. IME ZDRAVILA**

ZYPADHERA 405 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
olanzapin

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Olanzapinjev pamoat monohidrat, ki ustreza 405 mg olanzapina. Po rekonstituciji:  
150 mg/ml olanzapina.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi vehikla so natrijev karmelozat, manitol, polisorbit 80, voda za injicije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Ena viala s praškom za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.  
Ena viala s 3 ml vehikla.  
Ena podkožna injekcijska brizga in varnostna igla.  
Tri podkožne varnostne igle.

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intramuskularno uporabo.  
Ne injicirajte intravensko ali subkutano.

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

Viala s suspenzijo po rekonstituciji: 24 ur.

Ko zdravilo enkrat izvlečemo iz viala v injekcijsko brizgo, moramo suspenzijo takoj uporabiti.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/479/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Nalepka vial ZYPADHERA 405 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA, ČE JE POTREBNO**

ZYPADHERA 405 mg prašek za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
olanzapin  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5.**

405 mg

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Nalepka viala  
Vehikel za zdravilo ZYPADHERA

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA, ČE JE POTREBNO**

Vehikel za zdravilo ZYPADHERA  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

3 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo: informacije za uporabnika

**ZYPADHERA 210 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**

**ZYPADHERA 300 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**

**ZYPADHERA 405 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**

olanzapin

### **Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo ZYPADHERA in zakaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo ZYPADHERA
3. Kako dobite zdravilo ZYPADHERA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZYPADHERA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

## **1. Kaj je zdravilo ZYPADHERA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo ZYPADHERA vsebuje zdravilno učinkovino olanzapin. Zdravilo ZYPADHERA spada v skupino zdravil, imenovanih antipsihotiki in se uporablja za zdravljenje shizofrenije - bolezni s simptomi kot so: prisluhi, prividi ali občutki, ki niso povezani z realnostjo, zmotna prepričanja, nenavadna sumničavost in postopno izogibanje socialnim stikom. Ljudje s to boleznijo se lahko počutijo tudi depresivno, občutijo tesnobo ali napetost.

Zdravilo ZYPADHERA je namenjeno odraslim bolnikom, ki so bili med zdravljenjem s peroralno obliko olanzapina ustrezno stabilizirani.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo ZYPADHERA**

### **Zdravila ZYPADHERA ne uporabljajte:**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) olanzapin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). **Alergijsko reakcijo** lahko prepoznate kot izpuščaj, srbenje, otečen obraz, otečene ustnice ali težave pri dihanju. Če se vam je zgodilo kaj takega, povejte svoji medicinski sestri ali zdravniku.
- če so vam v preteklosti ugotovili težave z očmi, kot je določena vrsta glavkoma (povišan tlak v očesu).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila ZYPADHERA se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

- *Vsakič, ko prejmete injekcijo, se lahko pojavi redok, vendar resen neželen učinek*

Zdravilo ZYPADHERA lahko včasih prehitro preide v krvni obtok. Če se to zgodi, imate lahko po injiciranju simptome, ki so navedeni spodaj. V nekaterih primerih lahko ti simptomi vodijo v nezavest.

- pretirana zaspanost
- zmedenost
- razdražljivost
- nasilnost
- težave pri govoru
- težave pri hoji
- krči
- omotičnost
- neorientiranost
- strah
- zvišan krvni tlak
- šibkost
- okorelost mišic ali tresenje

Ti simptomi običajno minejo v 24 do 72 urah po vaši injekciji. Po vsakem injiciranju vas bodo v vaši zdravstveni ustanovi najmanj 3 ure opazovali za pojav simptomov, naštetih zgoraj.

Čeprav malo verjetno, lahko dobite simptome več kot 3 ure po injiciranju. Če se to zgodi, nemudoma pokličite vašega zdravnika ali medicinsko sestro. Zaradi tveganja preostanek dneva po vsakem injiciranju ne vozite in ne upravljajte s stroji.

- Povejte zdravniku ali medicinski sestri, če ste po injiciranju omotični ali se slabo počutite. Najbrž se boste morali uleči, dokler se ne boste bolje počutili. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta morda hotela tudi izmeriti vaš krvni tlak in srčno frekvenco.
- Uporaba zdravila ZYPADHERA ni priporočljiva pri **starejših bolnikih z demenco** (zmedenost in izguba spomina), saj lahko povzroči resne neželene učinke.
- Zelo redko tovrstna zdravila lahko povzročijo nenavadne zgibke predvsem v mišicah obraza ali jezika ali kombinacijo zvišanja telesne temperature, pospešenega dihanja, znojenja, okorelosti mišic in dremavosti ali zaspanosti. Če se vam to zgodi potem, ko ste prejeli zdravilo ZYPADHERA, nemudoma povejte svojemu zdravniku ali medicinski sestri.
- Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo ZYPADHERA, so opazili porast telesne mase. Vi in vaš zdravnik morata redno spremljati vašo telesno težo. Če je potrebno, razmislite o obisku dietetika ali prosite za pomoč glede načina prehranjevanja.
- Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo ZYPADHERA, so opazili visok nivo sladkorja v krvi in visok nivo maščob (trigliceridov in holesterola). Vaš zdravnik mora opraviti krvni test za preiskavo sladkorja v krvi in nivo določenih maščob pred začetkom jemanja zdravila ZYPADHERA in redno tekom zdravljenja.
- Če ste vi ali kdo iz vaše družine v preteklosti imeli krvne strdke, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, saj lahko zdravila, kot je to, povzročijo nastanek krvnih strdkov.

Čimprej povejte svojemu zdravniku, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- možganska kap ali »majhna« možganska kap (prehodni znaki kapi)
- Parkinsonova bolezen
- težave s prostato
- zapora črevesa (paralitični ileus)
- obolenje jeter ali ledvic
- bolezni krvi
- nedavni srčni napad, srčno obolenje, sindrom bolezni sinusnega vozla (motnje srčnega ritma), nestabilna angina pectoris ali nizek krvni tlak
- sladkorna bolezen
- krči

- če veste, da imate morda pomanjkanje soli zaradi dolgotrajne hude driske in bruhanja ali uporabe diuretikov (tablet za odvajanje vode)

Kot običajen previdnostni ukrep vam lahko vaš zdravnik nadzoruje krvni tlak, če ste stari **več kot 65 let**.

Uvajanje zdravila ZYPADHERA ni priporočljivo, če ste stari več kot 75 let.

### **Otroci in mladostniki**

**Zdravilo ZYPADHERA ni namenjeno bolnikom, mlajšim od 18 let.**

### **Druga zdravila in zdravilo ZYPADHERA**

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Še zlasti pa povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- zdravila za Parkinsonovo bolezen
- karbamazepin (antiepileptik in stabilizator razpoloženja), fluvoksamin (antidepresiv) ali ciprofloksacin (antibiotik) - morda bo potrebno spremeniti vaš odmerek zdravila ZYPADHERA.

Če že jemljete antidepresive, zdravila proti anksioznosti ali zdravila, ki vam pomagajo spati (pomirjevala), se boste po dajanju zdravila ZYPADHERA morda počutili zaspane.

### **Jemanje zdravila ZYPADHERA skupaj z alkoholom**

Če ste dobili zdravilo ZYPADHERA, ne pijte nobenega alkohola, saj lahko skupaj z alkoholom povzročita občutek zaspanosti.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ko dojite, injekcij ne smete dobivati, ker lahko majhne količine olanzapina prehajajo v materino mleko.

Pri novorojenčkih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale zdravilo ZYPADHERA, se lahko pojavijo naslednji simptomi: tresenje, okornost ali šibkost mišic, zaspanost, nemir, težave z dihanjem in motnje hranjenja. Če pri otroku opazite kateregakoli od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne vozite ali upravljajte s stroji preostanek dneva po vsakem injiciranju.

### **Zdravilo ZYPADHERA vsebuje natrij**

Po rekonstituciji to zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo ZYPADHERA**

Vaš zdravnik bo odločil, koliko zdravila ZYPADHERA potrebujete in kako pogosto morate prejeti injekcijo. Zdravilo ZYPADHERA se običajno da v odmerkih po 150 mg do 300 mg vsake 2 tedna ali 300 mg do 405 mg vsake 4 tedne.

Zdravilo ZYPADHERA je na voljo kot prašek, ki ga bosta vaš zdravnik ali medicinska sestra pripravila kot suspenzijo, ki bo injicirana v mišico vaše zadnjice.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila ZYPADHERA, kot je potrebno**

To zdravilo boste prejeli pod zdravniškim nadzorom in je zato malo verjetno, da ga boste prejeli preveč.

Bolniki, ki so prejeli preveč olanzapina, kot bi smeli, so imeli naslednje simptome:

- hitro bitje srca, vznemirjenost/nasilnost, težave pri govoru, nenavadne zgbke (posebno v mišicah obraza ali jezika) in zmanjšano stopnjo zavesti.

Drugi simptomi lahko vključujejo:

- akutno zmedenost, krče (epilepsija), komo, kombinacijo zvišane telesne temperature, hitrega dihanja, znojenja, okorelosti mišic in omotičnosti ali zaspanosti; upočasnjeno dihanje, aspiracijo, visok ali nizek krvni tlak, motnje srčnega ritma.

Nemudoma pokličite vašega zdravnika ali bolnišnico, če imate katerikoli zgoraj navedeni simptom.

### **Če ste izpustili injekcijo zdravila ZYPADHERA**

Ne prenehajte z zdravljenjem samo zato, ker se počutite bolje. Pomembno je, da nadaljujete s prejetjem zdravila ZYPADHERA tako dolgo, kot vam je povedal vaš zdravnik.

Če ste izpustili injekcijo, morate poklicati vašega zdravnika, da se dogovorite za vašo naslednjo injekcijo kakor hitro je mogoče.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite:

- pretirano zaspanost, omotico, zmedenost, dezorientacijo, težave pri govoru, težave pri hoji, okorelost ali tresenje mišic, šibkost, razdražljivost, agresijo, anksioznost, povišan krvni tlak ali krče, ki lahko vodijo v nezavest. Ti znaki in simptomi se lahko občasno pojavijo kot posledica prehitrega prehajanja zdravila ZYPADHERA v krvni obtok (pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov)
- nenavadne zgbke (pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov), posebno v mišicah obraza ali jezika;
- krvne strdke v venah (občasen neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov), posebej v nogah (simptomi vključujejo otekanje, bolečino in rdečino na nogah), ki lahko po žilah potujejo v pljuča ter povzročijo bolečino v pljučih in težave z dihanjem. Če opazite katerega od teh simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- kombinacijo zvišane telesne temperature, pospešenega dihanja, znojenja, mišične okorelosti in dremavosti ali zaspanosti (pogostnosti tega neželenega učinka iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Drugi pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ do 1 od 10 bolnikov) za zdravilo ZYPADHERA zaspanost in bolečino na mestu injiciranja.

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov) za zdravilo ZYPADHERA vključujejo okužbo na mestu injiciranja.

Po peroralnem jemanju olanzapina so pri bolnikih opazili neželene učinke, ki so navedeni spodaj, lahko pa se pojavijo tudi po dajanju zdravila ZYPADHERA.

Drugi zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov) vključujejo povečanje telesne mase in povišanje ravnih prolaktina v krvi. Nekateri ljudje imajo lahko v začetnih obdobjih zdravljenja občutek omotice ali oslabelosti (z upočasnjem srčnim utripom), zlasti pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja. To običajno mine samo od sebe, če pa ne, povejte svojemu zdravniku.

Drugi pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov) vključujejo spremembe v ravneh nekaterih krvnih celic in maščob v krvnem obtoku in v začetnih obdobjih zdravljenja, začasno zvišanje jetrnih encimov, zvišanja v ravni sladkorjev v krvi in urinu, zvišanja v ravni sečne kisline in kreatin-fosfokinaze v krvi, večji občutek lakote, omotico, nemirnost, tresenje, nenavadne gibe (diskinezijo), zaprtje, suha usta, izpuščaji, izgubo moči, hudo utrujenost, zadrževanje vode, ki vodi v otekanje rok, gležnjev ali nog, vročino, bolečine v sklepih ter spolne disfunkcije, kot na primer zmanjšan libido pri moških in ženskah ter erektilna disfunkcija pri moških.

Drugi občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov) vključujejo preobčutljivost (npr. otekanje v ustih in grlu, srbenje, izpuščaji), sladkorno bolezen ali poslabšanje sladkorne bolezni, občasno povezano s ketoacidozo (ketoni v krvi in urinu) ali komo, krče, običajno povezane s krči (epileptičnimi napadi) v preteklosti, mišično okorelost ali krče (vključno z obračanjem zrkla), sindrom nemirnih nog, težave pri govoru, jecljanje, upočasnen srčni utrip, občutljivost za sončno svetlobo, krvavitev iz nosa, trebušno distenzijo, slinjenje, izgubo spomina ali pozabljivost, urinsko inkontinenco, težave pri mokrenju, izgubo las, odsotnost ali zmanjšanje menstruacij ter spremembe na prsih pri moških in ženskah, kot na primer nenormalno nastajanje mleka v prsih ali nenormalna rast.

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov) vključujejo znižanje normalne telesne temperature, motnje srčnega ritma, nenadno nerazložljivo smrt, vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hude bolečine v predelu želodca, zvišano telesno temperaturo in slabost, obolenje jeter, ki se kaže kot obarvanje kože in beločnic na rumeno, mišične bolezni, ki se kažejo kot nerazložljive bolečinske težave in bolečine, podaljšano in/ali bolečo erekcijo.

Zelo redki neželeni učinki vključujejo resne alergijske reakcije, kot je npr. reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Sindrom DRESS se sprva kaže kot gripi podobni simptomi z izpuščajem na obrazu, nato pa z razširjenim izpuščajem, visoko telesno temperaturo, povečanimi bezgavkami, povišanimi ravnimi jetrnih encimov na izvidih krvnih testov in s povišanjem vrste belih krvničk (eozinofilija).

Starejši bolniki z demenco lahko med jemanjem olanzapina doživijo možgansko kap, lahko se pojavijo pljučnica, urinska inkontinenca, padci, huda utrujenost, vidne halucinacije, zvišanje telesne temperature, pordela koža in težave pri hoji. Poročali so o nekaterih smrtnih izidih pri tej skupini bolnikov.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo lahko peroralna oblika olanzapina poslabša simptome.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.



## 5. Shranjevanje zdravila ZYPADHERA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Injekcije se ne sme dajati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli zdravila ZYPADHERA.

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Suspenzija je kemijsko in fizikalno stabilna v viali 24 ur pri 20-25 °C. Z mikrobiološkega vidika moramo zdravilo takoj uporabiti. Če ga ne uporabimo takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in naj običajno ne presegajo 24 ur pri 20-25 °C. Tega zdravila ne uporabite, če opazite spremembo barve ali druge vidne znake razpada.

Če zdravila ne uporabimo takoj, ga moramo močno pretresti, da se ponovno suspendira. Ko zdravilo enkrat izvlečemo iz viale v injekcijsko brizgo, moramo suspenzijo takoj uporabiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo ZYPADHERA

**Učinkovina** je olanzapin.

Zdravilo ZYPADHERA 210 mg: Ena viala vsebuje olanzapinijev pamoat monohidrat, ki ustreza 210 mg olanzapina.

Zdravilo ZYPADHERA 300 mg: Ena viala vsebuje olanzapinijev pamoat monohidrat, ki ustreza 300 mg olanzapina.

Zdravilo ZYPADHERA 405 mg: Ena viala vsebuje olanzapinijev pamoat monohidrat, ki ustreza 405 mg olanzapina.

Po rekonstituciji: 1 ml suspenzije vsebuje 150 mg/ml olanzapina.

**Pomožne snovi vehikla** so natrijev karmelozat, manitol, polisorbit 80, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

### Izgled zdravila ZYPADHERA in vsebina pakiranja

ZYPADHERA prašek za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem je na voljo kot rumen prašek v brezbarvni stekleni viali. Vaš zdravnik ali medicinska sestra bosta z uporabo viale vehikla za zdravilo ZYPADHERA, ki je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina v brezbarvni stekleni viali, pripravila iz praška suspenzijo, ki vam jo bodo injicirali.

ZYPADHERA je prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem. Ena škatla vsebuje eno vialo s praškom za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem, eno vialo s 3 ml vehikla, eno injekcijsko brizgo s pritrjeno varnostno iglo, 19 G, 38 mm, intremi ločenimi varnostnimi iglami: eno 19 G, 38 mm iglo in dvema 19 G, 50 mm iglama.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## NAVODILA ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE

### NAVODILA ZA REKONSTITUCIJO IN DAJANJE

**ZYPADHERA olanzapin prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**

**SAMO ZA GLOBOKO, INTRAMUSKULARNO, GLUTEALNO INJICIRANJE.  
NE DAJAJTE INTRAVENSKO ALI SUBKUTANO.**

#### *Rekonstitucija*

#### **KORAK 1: Priprava materiala**

Pakiranje vključuje:

- Vialo zdravila ZYPADHERA prašek za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
- Vialo vehikla za zdravilo ZYPADHERA
- Eno podkožno injekcijsko brizgo in varnostno iglo (podkožna naprava)
- Eno 19-gauge, 38 mm podkožno varnostno iglo
- Dve 19-gauge, 50 mm podkožni varnostni igli
- Navodilo za uporabo
- Kartico za rekonstitucijo in dajanje (to navodilo)
- Informacije o varnosti in Navodila za uporabo podkožne naprave.



Ker zdravilo ZYPADHERA lahko draži kožo, priporočamo uporabo rokavic.

ZYPADHERA prašek za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem rekonstituirajte samo z vehiklom, priloženim v pakiranju, z uporabo standardnih aseptičnih metod za rekonstitucijo parenteralnih zdravil.

#### **KORAK 2: Določitev volumna vehikla za rekonstitucijo**

Ta tabela podaja količino vehikla potrebnega za rekonstitucijo ZYPADHERA praška za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.

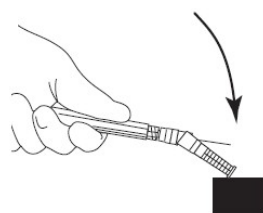
Jakost vial ZYPADHERA (mg)	Volumen vehikla, ki ga dodamo (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Pomembno je opozoriti, da je v viali več vehikla, kot ga je potrebno za rekonstitucijo.

### KORAK 3: Rekonstitucija zdravila ZYPADHERA

1. Prašek zrahljajte z rahlim stresanjem vial.
2. Odprite predhodno pakiranje podkožne injekcijske brizge in igle z varnostnim pripomočkom za iglo. Odlupite pretisno vrečko in vzemite ven pripomoček. Pritrdite injekcijsko brizgo (če še ni pritrjena) na Luerjev spoj pripomočka z enostavnim zasukom. Čvrsto pritrdite iglo na pripomoček s pritiskom ter obračanjem v smeri urnega kazalca, nato potegnite pokrovček igle naravnost stran od igle. Neupoštevanje teh navodil lahko vodi v poškodovanje igle.
3. Izvlecite predhodno določen volumen vehikla (Korak 2) v injekcijsko brizgo.
4. Injicirajte volumen vehikla v vialo s praškom.
5. Za izenačitev tlaka v viali spustite zrak.
6. Odstranite iglo in medtem držite vialo pokončno, da preprečite kakršnokoli izgubo vehikla.
7. Namestite varnostni pripomoček za iglo (v skladu z Informacijami o varnosti in Navodili za uporabo za podkožno Needle-Pro napravo). Pritisnite iglo v zaščito z uporabo metode ene-roke. Metodo ene-roke izvedite z NEŽNIM pritiskanjem zaščite proti ravni površini. KO JE ZAŠČITA PRITISNJENA (slika 1), JE IGLA POPOLNOMA NAMEŠČENA V ZAŠČITO (slika 2).
8. S pregledom zagotovite, da je igla popolnoma nameščena v varnostni pripomoček za iglo. Z injekcijske brizge odstranite pripomoček z nameščeno iglo samo, ko je to zahtevano po določenem zdravstvenem postopku. S palcem in kazalcem odstranite s prijemom Luerjevega spoja varnostni pripomoček za iglo, pri tem pa ostale prste držite stran od konca pripomočka s konico igle (slika 3).

Slika 1



Slika 2



Slika 3



9. Vialo dobro stresite ob trdo površino in ponavljajte, dokler ni vidnega nič praška. Površino zaščitite za omilitev stika. (Glejte Sliko A)



Slika A: Dobro stresite, da zmešate

10. Dobro preglejte vialo glede grud. Nesuspendiran prašek se pojavi kot rumena, suha gruda, na steni viala. Če so grude še vedno prisotne, bo morda potrebno dodatno stresanje. (Glejte Sliko B)



Nesuspendirano: vidne grude      Suspendirano: brez grud

Slika B: Preverite, da ni nesuspendiranega praška in po potrebi nadaljujte s stresanjem.

11. Močno pretresite vialo, dokler ni suspenzija enakomerna ter skladne barve in sestave. Suspendirano zdravilo bo rumeno in neprozorno. (Glejte Sliko C)



Slika C: Močno pretresite vialo

Če se tvori pena, pustite vialo stati nekaj časa, da pena razpade. Če zdravila ne uporabite takoj, ga morate močno pretresti, da se ponovno suspendira. Rekonstituirano zdravilo ZYPADHERA ostane v viali stabilno še do 24 ur.

### **Dajanje**

#### **KORAK 1: Injiciranje zdravila ZYPADHERA**

Ta tabela določa končne volumne suspenzije zdravila ZYPADHERA za injiciranje. Koncentracija suspenzije je 150 mg/ml olanzapina.

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

- Izberite iglo, ki jo boste uporabili za injiciranje. Za debele bolnike priporočamo 50 mm iglo za injiciranje:
  - Če boste za injiciranje uporabili 50 mm iglo, pritrđite na injekcijsko brizgo 38 mm varnostno iglo, da izvlečete potrebni volumen suspenzije.
  - Če boste za injiciranje uporabili 38 mm iglo, pritrđite na injekcijsko brizgo 50 mm varnostno iglo, da izvlečete potrebni volumen suspenzije.
- Počasi izvlecite željeno količino. Nekaj presežnega zdravila bo ostalo v viali.
- Namestite varnostni pripomoček za iglo in odstranite iglo z injekcijske brizge.
- Pred injiciranje pritrđite na injekcijsko brizgo izbrano 50 mm ali 38 mm varnostno iglo. Ko je suspenzija enkrat izvlečena iz viala, mora biti takoj injicirana.
- Izberite in pripravite mesto za injiciranje v glutealnem področju. **NE INJICIRAJTE INTRAVENSKO ALI SUBKUTANO.**

6. Po vbodu igle nekaj sekund aspirirajte za zagotovitev, da se ne pojavi kri. Če v injekcijsko brizgo potegnete kakršnokoli količino krvi, injekcijsko brizgo in odmerek zavrzite ter ponovno začnite z rekonstitucijo in postopkom dajanja. Injiciranje mora biti izvedeno s čvrstim, neprekinjenim pritiskanjem.  
MESTA INJICIRANJA NE MASIRAJTE.
7. Namestite varnostni pripomoček za iglo. (Sliki 1 in 2)
8. Zavrzite vialo, injekcijsko brizgo, uporabljene igle, dodatno iglo in kakršenkoli neuporabljen vehikel v skladu z ustreznimi kliničnimi postopki. Viala je samo za enkratno uporabo.

