ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYPADHERA 210 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
ZYPADHERA 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
ZYPADHERA 405 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ZYPADHERA 210 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Każda fiolka zawiera olanzapiny embonian jednowodny w ilości odpowiadającej 210 mg olanzapiny.
Po rozpuszczeniu każdy ml zawiesiny zawiera 150 mg olanzapiny.

ZYPADHERA 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Każda fiolka zawiera olanzapiny embonian jednowodny w ilości odpowiadającej 300 mg olanzapiny.
Po rozpuszczeniu każdy ml zawiesiny zawiera 150 mg olanzapiny.

ZYPADHERA 405 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Każda fiolka zawiera olanzapiny embonian jednowodny w ilości odpowiadającej 405 mg olanzapiny.
Po rozpuszczeniu każdy ml zawiesiny zawiera 150 mg olanzapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Rozpuszczalnik produktu ZYPADHERA do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1 mg polisorbatu 80 w każdym ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Proszek: żółta substancja stała.
Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny lub lekko żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produktu ZYPADHERA 210 mg, 300 mg lub 405 mg w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu nie należy mylić z olanzapiną 10 mg w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Dawkowanie

Przed podaniem produktu ZYPADHERA leczenie należy rozpocząć od podania olanzapiny w postaci doustnej w celu ustalenia tolerancji i odpowiedzi na lek.

W celu ustalania pierwszej dawki produktu ZYPADHERA u wszystkich pacjentów należy kierować się schematem podanym w Tabeli nr 1.

Tabela 1 Zalecany schemat dawkowania olanzapiny w postaci doustnej i produktu ZYPADHERA

Docelowa dawka olanzapiny w postaci doustnej	Zalecana dawka początkowa produktu ZYPADHERA	Dawka podtrzymująca po 2 miesiącach leczenia produktem ZYPADHERA
10 mg/dobę	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie	150 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie
15 mg/ dobę	300 mg co 2 tygodnie	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie
20 mg/ dobę	300 mg co 2 tygodnie	300 mg co 2 tygodnie

Dostosowanie dawki
W ciągu pierwszych 1-2 miesięcy leczenia należy ściśle monitorować pacjentów ze względu na możliwość nawrotu objawów choroby. W przypadku stosowania leków przeciwpsychotycznych poprawa stanu klinicznego może nastąpić po kilku dniach lub tygodniach leczenia. W tym okresie należy ściśle kontrolować stan pacjentów. W trakcie leczenia można dostosowywać dawkowanie produktu w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Po powtórnej ocenie klinicznej dawkę można ustalić w zakresie od 150 mg do 300 mg co 2 tygodnie lub w zakresie od 300 mg do 405 mg co 4 tygodnie. (Tabela 1)

Suplementacja
W badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby nie zezwalano na suplementację olanzapiną w postaci doustnej. Jeśli suplementacja olanzapiny w formie doustnej jest wskazana ze względów klinicznych, całkowita dawka złożona olanzapiny, podana w obu postaciach nie powinna być większa od odpowiadającej maksymalnej dawce olanzapiny w postaci doustnej wynoszącej 20 mg na dobę.

Zmiana leczenia na inne przeciwpsychotyczne produkty lecznicze
Nie ma gromadzonych systematycznie danych dotyczących zamiany leczenia produktem ZYPADHERA na inne leki przeciwpsychotyczne. Sól embonianu olanzapiny wykazuje wolne tempo rozpuszczania, co zapewnia powolne uwalnianie produktu w sposób ciągły przez około 6 do 8 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu. Dlatego konieczne i uważane za właściwe ze względów medycznych jest pozostawanie pacjenta pod nadzorem lekarza, zwłaszcza przez pierwsze 2 miesiące po odstawieniu produktu ZYPADHERA i rozpoczęciu przyjmowania innego leku przeciwpsychotycznego.

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania produktu ZYPADHERA u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat). Nie zaleca się stosowania produktu ZYPADHERA u pacjentów w podeszłym wieku, chyba że został ustalony dobrze tolerowany i skuteczny schemat dawkowania olanzapiny w postaci doustnej. Mniejsza dawka początkowa (150 mg co 4 tygodnie) nie jest standardowo zalecana, ale należy rozważyć jej stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, u których występują kliniczne czynniki ryzyka. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem ZYPADHERA u pacjentów w wieku >75 lat (patrz punk 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby
Nie zaleca się stosowania produktu ZYPADHERA u tych pacjentów, chyba że został ustalony dobrze tolerowany i skuteczny schemat dawkowania olanzapiny w postaci doustnej. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (150 mg co 4 tygodnie). W przypadku

umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 150 mg co 4 tygodnie i być ostrożnie zwiększana.

Osoby palące
Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek są takie same u pacjentów niepalących i palących. Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu. Zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.5).

W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki. Jeśli wskazane jest zwiększenie dawki u tych pacjentów, należy je wykonywać z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ZYPADHERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

WYŁĄCZNIE DO PODAWANIA DOMIĘŚNIOWEGO. NIE PODAWAĆ DOŻYLNIE LUB PODSKÓRNIE. (Patrz punkt 4.4)

Produkt ZYPADHERA należy podawać wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w mięsień pośladkowy, przez pracownika służby zdrowia przeszkolonego w zakresie właściwej techniki wykonywania iniekcji i w warunkach, w których istnieje możliwość obserwacji pacjenta po wstrzyknięciu, oraz zapewniony jest dostęp do właściwej opieki medycznej w przypadku przedawkowania produktu.

Przez co najmniej 3 godziny po każdym wstrzyknięciu pacjenta należy obserwować w placówce służby zdrowia przez odpowiednio przeszkolony personel w celu identyfikacji możliwych objawów podmiotowych i przedmiotowych przedawkowania olanzapiny. Bezpośrednio przed opuszczeniem placówki służby zdrowia przez pacjenta należy upewnić się, że jest on świadomy, zorientowany i nie występują u niego żadne objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania. Jeśli istnieje podejrzenie przedawkowania produktu, należy zapewnić ścisły nadzór medyczny i obserwować pacjenta do czasu ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (patrz punkt 4.4). Należy wydłużyć 3-godzinny okres obserwacji, jeżeli jest to wskazane ze względów klinicznych, w przypadku pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania olanzapiny.

Instrukcja użycia, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność i przestrzegać właściwej techniki wykonywania iniekcji, aby uniknąć przypadkowego podania produktu do naczynia krwionośnego lub podskórnie (patrz punkt 6.6).

Stosowanie u pacjentów z ostrym pobudzeniem lub ciężkim stanem psychotycznym
Nie należy stosować produktu ZYPADHERA u pacjentów z ostrym pobudzeniem w przebiegu schizofrenii lub z ciężkim stanem psychotycznym, ponieważ należy zapewnić natychmiastową kontrolę objawów.

Zespół poiniekcyjny
W badaniach klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem produktu do obrotu, zdarzenia którym towarzyszyły objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania olanzapiny obserwowano u pacjentów po wstrzyknięciu produktu ZYPADHERA. Takie zdarzenia wystąpiły w przypadku <0,1% wstrzyknięć i u około 2% pacjentów. U większości pacjentów wystąpiły objawy uspokojenia (o nasileniu od łagodnego do śpiączki) i (lub) stan majaczeniowy (w tym splątanie, dezorientacja, pobudzenie, lęk i inne zaburzenia funkcji poznawczych). Inne obserwowane objawy to: objawy pozapiramidowe, zaburzenia mowy, ataksja, agresja, zawroty głowy, osłabienie, nadciśnienie i drgawki. W większości przypadków, pierwsze objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z tym zdarzeniem wystąpiły w ciągu godziny po wstrzyknięciu i we wszystkich przypadkach zgłaszano całkowite ustąpienie objawów w ciągu 24-72 godzin po wstrzyknięciu. Zdarzenia występowały rzadko (<1 na 1 000 wstrzyknięć) pomiędzy 1 a 3 godziną i bardzo rzadko (<1 na 10 000 wstrzyknięć) po 3 godzinach. Pacjentów należy poinformować o istnieniu takiego zagrożenia i obserwować przez 3 godziny w placówce służby zdrowia po każdym podaniu produktu ZYPADHERA. Zgłoszenia dotyczące zespołu poiniekcyjnego po wprowadzeniu produktu ZYPADHERA do obrotu są ogólnie zgodne z danymi uzyskanymi w czasie badań klinicznych.

Po każdym wstrzyknięciu, pacjenci powinni pozostać w placówce służby zdrowia pod obserwacją wykwalifikowanego personelu przez przynajmniej 3 godziny, ze względu na możliwość wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z przedawkowaniem olanzapiny.

Bezpośrednio przed opuszczeniem placówki służby zdrowia przez pacjenta należy upewnić się, że jest on świadomy, zorientowany i nie występują u niego żadne podmiotowe i przedmiotowe objawy przedawkowania. Jeśli istnieje podejrzenie przedawkowania produktu, należy zapewnić ścisły nadzór medyczny i kontrolować stan pacjenta do czasu ustąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych. Należy wydłużyć 3-godzinny okres obserwacji, jeżeli jest to wskazane ze względów klinicznych, w przypadku pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania olanzapiny.

Należy pouczyć pacjentów, aby przez pozostałą część dnia po wstrzyknięciu zwracali uwagę na możliwe objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania produktu, które mogą wystąpić w następstwie działań niepożądanych po wstrzyknięciu. Należy zalecić, by w razie konieczności byli w stanie uzyskać pomoc, oraz nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych (patrz punkt 4.7).

Jeśli w celu leczenia działań niepożądanych występujących po wstrzyknięciu niezbędne jest pozajelitowe podanie benzodiazepin, zaleca się przeprowadzenie dokładnej oceny stanu klinicznego pacjenta pod kątem występowania nadmiernego uspokojenia polekowego i depresji krążeniowo-oddechowej (patrz punkt 4.5).

Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia
Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z miejscem wstrzyknięcia był ból. Większość zgłaszanych działań miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. W przypadku wystąpienia działania niepożądanego związanego z miejscem wstrzyknięcia należy podjąć odpowiednie środki lecznicze (patrz punkt 4.8).

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem
Nie zaleca się stosowania olanzapiny u pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania incydentów naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) z udziałem pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w postaci doustnej w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobowa dawka 4,4 mg) lub czasem trwania leczenia. Czynnikami ryzyka, predysponującymi populację pacjentów do

zwiększonej śmiertelności, był wiek >65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną w postaci doustnej niż w grupie pacjentów leczonych placebo niezależnie od występowania czynników ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano incydenty naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania incydentów naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów leczonych olanzapiną w postaci doustnej w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 1,3% wobec 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną w postaci doustnej i placebo, u których wystąpiły incydenty naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

Choroba Parkinsona
Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina w postaci doustnej nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę produktów przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy) oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni te same preparaty przeciw parkinsonizmowi w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny w postaci doustnej rozpoczęto od dawki 2,5 mg/dobę i następnie zwiększano – w zależności od decyzji badacza – maksymalnie do 15 mg/dobę.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)
ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Podczas stosowania olanzapiny w postaci doustnej również zgłaszano rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić wszystkie preparaty przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

Hiperglikemia i cukrzyca
Niezbyt często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. wykonywać pomiar stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na rok. Pacjentów otrzymujących jakiekolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt ZYPADHERA, należy obserwować czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe hiperglikemii (takie jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia cukrzycy należy regularnie kontrolować, aby wykryć objawy pogorszenia kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną, a następnie raz na kwartał.

Zmiany stężenia lipidów
W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakiekolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt ZYPADHERA, należy regularnie kontrolować stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie co 5 lat.

Aktywność antycholinergiczna
Choć wykazano aktywność antycholinergiczną olanzapiny *in vitro*, doświadczenia z badań klinicznych ujawniły małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami jest ograniczone, należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby
Często obserwowano przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwłaszcza w początkowym etapie podawania preparatu. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących produkty o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (w tym wątrobokomórkowe i cholestatyczne uszkodzenie wątroby oraz mieszaną postać uszkodzenia wątroby), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia
Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się z jakiejkolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i (lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących produkty mogące wywoływać neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności i (lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku indukowanym przez produkt w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku spowodowanym współistniejącą chorobą, radioterapią bądź chemioterapią i u pacjentów z hipereozynofilią lub chorobą mieloproliferacyjną. U pacjentów leczonych jednocześnie olanzapiną i walproinianem często zgłaszano neutropenię (patrz punkt 4.8).

Przerwanie leczenia
Rzadko (≥0,01% do <0,1%), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny w postaci doustnej zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT
W badaniach klinicznych istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną w postaci doustnej (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF<500 ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych działań niepożądanych. W badaniach klinicznych z zastosowaniem olanzapiny w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub produktu ZYPADHERA, podanie olanzapiny nie powodowało wydłużenia odstępu QT lub QTc. Jednakże, należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie olanzapiny i innych preparatów powodujących wydłużenie odstępu QTc, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, zmniejszonym stężeniem potasu lub magnezu we krwi.

Zakrzep z zatorami
Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często (≥ 0,1% do < 1%) zgłaszano występowanie zakrzepów z zatorami w układzie żylnym. Związek przyczynowy pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami i zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie została ustalony. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepów i zatorów w układzie żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepów i zatorów, np. unieruchomienie, należy rozpoznać wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego
Ze względu na to, że olanzapina działa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność stosując ją jednocześnie z innymi preparatami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. Możliwe jest działanie antagonistyczne olanzapiny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy, ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą.

Napady drgawek
Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom obniżającym próg drgawkowy. Niezbyt często zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Późne dyskinezy
W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez rośnie wraz z czasem trwania leczenia. Dlatego jeżeli u pacjenta przyjmującego olanzapinę wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu. Po odstawieniu preparatu objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub dopiero wystąpić.

Niedociśnienie ortostatyczne
U pacjentów w wieku podeszłym obserwowano w trakcie badań klinicznych niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagły zgon sercowy
Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów niestosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

Dzieci i młodzież
Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiana parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat)
Nie ma danych dotyczących stosowania produktu ZYPADHERA u pacjentów w wieku >75 lat. Ze względu na zmiany biochemiczne i fizjologiczne oraz zmniejszenie masy mięśniowej nie zaleca się podawania tej postaci produktu w tej podgrupie pacjentów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Polisorbat

Ten produkt leczniczy zawiera 1 mg polisorbatu 80 w każdym ml rozpuszczalnika. Po rozpuszczeniu ZYPADHERA 210 mg zawiera 1.3 mg, ZYPADHERA 300 mg zawiera 1.8 mg oraz ZYPADHERA 405 mg zawiera 2.3 mg polisorbatu 80. Polisorbaty mogą powodować reakcje nadwrażliwości.

Sód
Po rozpuszczeniu ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących produkty lecznicze, które mogą wywołać niedociśnienie lub uspokojenie polekowe.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę
Ponieważ olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, substancje, które wybiórczo indukują lub hamują ten izoenzym mogą mieć wpływ na farmakokinetykę olanzapiny.

Indukcja CYP1A2
Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie nieznaczne do średniego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, ale zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2
Stwierdzono istotne hamowanie metabolizmu olanzapiny przez fluwoksaminę, która jest specyficznym inhibitorem CYP1A2. Stężenie maksymalne C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54% u niepalących kobiet i o 77% u palących mężczyzn. Pole pod krzywą (AUC) olanzapiny zwiększało się średnio o odpowiednio 52% i o 108%. W przypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy lub innego inhibitora CYP1A2 takiego jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających kwas solny (glin, magnez) czy cymetydyna w istotny sposób wpływały na farmakokinetykę olanzapiny.

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze
Olanzapina może wywierać antagonistyczne działanie wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji. Potwierdzono to w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) lub diazepamu (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperydenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walpronianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego
Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących produkty lecznicze mogące hamować aktywność ośrodkowego układu nerwowego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania olanzapiny i leków podawanych w leczeniu choroby Parkinsona u pacjentów z chorobą Parkinsona i otępieniem (patrz punkt 4.4).

Odstęp QTc
Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie olanzapinę z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Należy poinformować pacjentkę, aby powiadomiła lekarza o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia olanzapiną. Ze względu na ograniczone doświadczenie u kobiet w ciąży, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Po urodzeniu, noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym olanzapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodków.

Karmienie piersią
W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że po przyjęciu doustnej formy olanzapiny przenikała ona do mleka kobiecego. U niemowląt średnie narażenie (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym stanowiło 1,8% dawki przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Należy zalecić pacjentkom aby nie karmiły piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

Płodność
Wpływ na płodność nie jest znany (dane przedkliniczne, patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponieważ olanzapina może wywołać senność i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby zachowali szczególną ostrożność podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych.

Należy poinformować pacjentów, aby przez pozostałą część dnia po wstrzyknięciu produktu nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, ze względu na możliwość wystąpienia zespołu objawów poiniekcyjnego, prowadzącego do objawów, takich jak w przypadku przedawkowania olanzapiny (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu embonianu olanzapiny
W przypadku podania produktu ZYPADHERA obserwowano zespół poiniekcyjny, który prowadził do wystąpienia objawów, takich jak w przypadku przedawkowania olanzapiny (patrz punkty 4.2 i 4.4). Do objawów podmiotowych i przedmiotowych należało uspokojenie (od łagodnego aż do śpiączki) i (lub) stan majaczeniowy (w tym splątanie, dezorientacja, pobudzenie, lęk i inne zaburzenia funkcji poznawczych). Do innych występujących reakcji należały: objawy pozapiramidowe, zaburzenia mowy, ataksja, agresja, zawroty głowy, osłabienie, nadciśnienie i drgawki.

Inne działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych produktem ZYPADHERA były podobne do występujących podczas stosowania olanzapiny w postaci doustnej. W badaniach klinicznych jedynym działaniem niepożądanym występującym istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej produktem ZYPADHERA niż w grupie placebo było uspokojenie polekowe (ZYPADHERA 8,2%, placebo 2,0%). Uspokojenie polekowe zgłaszano u 4,7% wszystkich pacjentów leczonych produktem ZYPADHERA.

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt ZYPADHERA, częstość występowania działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia wynosiła około 8%. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym występującym w miejscu wstrzyknięcia był ból (5%). Niektóre inne zgłaszane działania niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia (wg zmniejszającej się częstości występowania): powstawanie guzków, rumień, niespecyficzne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie, obrzęk, zasinienie, krwotok i znieczulenie. Objawy te wystąpiły u około 0,1 do 1,1% pacjentów.

Na podstawie oceny danych o bezpieczeństwie zebranych z badań klinicznych i zgłoszeń spontanicznych po wprowadzenie produktu do obrotu, wystąpienie ropnia w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000).

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu olanzapiny
Działania niepożądane wymienione poniżej występowały po podaniu olanzapiny.

Dorośli
Najczęściej (u ≥ 1% pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych
W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
	Eozynofilia Leukopenia[10] Neutropenia[10]		Trombocytopenia[11]	
Zaburzenia układu immunologicznego				
		Nadwrażliwość[11]		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				

Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Nieznana**
Zwiększenie masy ciała[1]	Zwiększenie stężenia cholesterolu[2,3] Zwiększenie stężenia glukozy[4] Zwiększenie stężenia triglicerydów[2,5] Cukromocz Zwiększenie apetytu	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4)[11]	Hipotermia[12]	
Zaburzenia układu nerwowego				
Senność	Zawroty głowy Akatyzja[6] Parkinsonizm[6] Dyskineza[6]	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie[11] Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych)[11] Późna dyskineza[11] Amnezja[9] Dyzartria Jąkanie[11] Zespół niespokojnych nóg[11]	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4)[12] Objawy odstawienne[7, 12]	
Zaburzenia serca				
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć (patrz punkt 4.4) [11]	
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie ortostatyczne[10]		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
		Krwawienie z nosa[9]		
Zaburzenia żołądka i jelit				
	Łagodne,	Wzdęcie[9]	Zapalenie trzustki[11]	

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
	przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Nadmierne wydzielanie śliny[11]		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
	Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (A1AT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe i cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby)[11]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie		Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
	Ból stawu[9]		Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych[11]	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz[11]		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				
				Zespół odstawienny u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiekszenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn	Priapizm[12]	

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka[10] Ból w miejscu wstrzyknięcia		Ropień w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne				
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu[8]	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej[10] Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej[11] Duża aktywność gamma glutamylotransferazy[10] Duże stężenie kwasu moczowego[10]	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny		

[1] Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, Body Mass Index). Podczas krótkiego okresu leczenia (mediana trwania terapii 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o ≥7% występowało bardzo często (22,2%), o ≥15% często (4,2%), a o ≥ 25 % niezbyt często (0,8 %). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych ≥ 7 %, ≥ 15 % i ≥ 25% występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4 %, 31,7 % i 12,3 % pacjentów).

[2] Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

[3] Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<5,17 mmol/l) do dużych wartości (≥6,2 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych (≥5,17 do <6,2 mmol) do dużych wartości (≥6,2 mmol/l) występowały bardzo często.

[4] Obserwowano zwiększenie początkowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo (<5,56 mmol/l) do dużych wartości (≥7 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych (≥5,56 do <7 mmol/l) do dużych wartości (≥7 mmol/l) występowały bardzo często.

[5] Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<1,69 mmol/l) do dużych wartości (≥2,26 mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych (≥1,69 do <2,26 mmol) do dużych wartości (≥2,26 mmol/l) występowały bardzo często.

[6] W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzję i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększanymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych w chwili obecnej nie można jednoznacznie

stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

[7] W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

[8] W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy.

[9] Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

[10] Oszacowana na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

[11] Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została określona na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

[12] Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została oszacowana dla górnej granicy przedziału ufności 95% na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny

Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni)
Odsetek pacjentów, u których występowały istotne klinicznie zmiany związane ze zwiększeniem masy ciała, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL lub triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów
W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, obserwowano zwiększoną częstość występowania zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów przyjmujących olanzapinę w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4). Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były: nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, omamy wzrokowe i nietrzymanie moczu.

W trakcie badań klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (agoniści dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy. Występowały one częściej w porównaniu z placebo.

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skojarzone stosowanie olanzapiny z walproinianem wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze (>10%) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie podawania olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o ≥7% w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową było związane ze zwiększeniem masy ciała o ≥7% w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież
Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ produktu na młodzież i na dorosłych. Jednak porównano dane z badań z udziałem młodzieży z wynikami badań z udziałem dorosłych.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała (≥7%) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży, niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość wzrostu masy ciała i odsetek pacjentów w wieku młodzieńczym, u których wystąpiło istotne klinicznie zwiększenie masy ciała, były większe podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie) w porównaniu z obserwowanymi podczas krótkotrwałego leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często (≥ 1/10) i często (≥ 1/100 do < 1/10).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania *Bardzo często:* zwiększenie masy ciała[13], zwiększenie stężenia triglicerydów[14], zwiększenie apetytu. *Często:* zwiększenie stężenia cholesterolu[15]
Zaburzenia układu nerwowego *Bardzo często:* uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność).
Zaburzenie żołądka i jelit *Często:* suchość błony śluzowej jamy ustnej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych *Bardzo często:* zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (A1AT, AspAT; patrz punkt 4.4).
Badania diagnostyczne *Bardzo często:* zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylo transferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu[16].

[13] Podczas krótkotrwałej terapii (mediana trwania 22 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości początkowych (kg) o ≥7% występowało bardzo często (40,6%), o ≥15% często (7,1%), i o ≥25% często (2,5%). Podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie), wystąpiło zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości początkowych o ≥7 % u 89,4%, o ≥15% u 55,3% i o ≥ 25% u 29,1% pacjentów.

[14] Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<1,016 mmol/l) do dużych wartości (≥1,467 mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych (≥1,016 do <1,467 mmol) do dużych wartości (≥1,467 mmol/l).

[15] Często obserwowano zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<4,39 mmol/l) do dużych wartości (≥5,17 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości granicznych (≥4,39 do <5,17 mmol) do dużych wartości (≥5,17 mmol/l) występowały bardzo często.

[16] Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu było zgłaszane u 47,4% młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania takie jak w zespole poiniekcyjnym należy podjąć odpowiednie środki lecznicze (patrz punkt 4.4).

Przedawkowanie jest mniej prawdopodobne w przypadku pozajelitowego podawania produktów leczniczych niż w przypadku leków doustnych. Poniżej podano informacje dotyczące przedawkowania olanzapiny przyjmowanej w postaci doustnej:

Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Bardzo częstymi objawami (częstość >10%) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są: uspokojenie polekowe, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca (<2% przypadków przedawkowania), zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowej dawki nie większej niż 450 mg, ale też powrotu do zdrowia po przyjęciu jednorazowej doustnej dawki olanzapiny 2 g.

Postępowanie
Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych powinno być wdrożone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny, kod ATC: N05AH03.

Rezultat działania farmakodynamicznego
Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych.

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i; <100 nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopaminowych D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, cholinergicznych receptorów muskarynowych M_1-M_5, α_1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H_1. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznych zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych $5HT_2$ niż dopaminowych D_2 oraz większą aktywność do receptorów $5HT_2$ niż D_2 w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznych układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych preparatów przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym".

W badaniu przeprowadzonym z wykorzystaniem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) u pacjentów leczonych produktem ZYPADHERA (300 mg co 4 tygodnie) pod koniec 6-miesięcznego okresu stwierdzono średnie wysycenie receptora dopaminowego D_2 w co najmniej 60%, czyli na poziomie odpowiadającym obserwowanemu podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej.

Skuteczność kliniczna
Skuteczność produktu ZYPADHERA w leczeniu schizofrenii i terapii podtrzymującej odpowiada ustalonej skuteczności działania olanzapiny w postaci doustnej.

1469 pacjentów z schizofrenią wzięło udział w 2 głównych badaniach:
Pierwsze trwające 8 tygodni badanie kontrolowane placebo przeprowadzono z udziałem dorosłych pacjentów (n=404) z ciężkimi objawami psychotycznymi. Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt ZYPADHERA we wstrzyknięciach w dawce 405 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 2 tygodnie, 210 mg co 2 tygodnie lub do grupy otrzymującej placebo co 2 tygodnie. Doustna suplementacja produktami przeciwpsychotycznym nie została dozwolona. Ogólne wyniki uzyskane w skali oceny zespołu objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrom Scale, PANSS) wykazały istotną poprawę w okresie od punktu wyjścia (wyjściowy średni wynik w skali PANSS wynosił 101 punktów) do punktu końcowego (średnia zmiana wyniosła odpowiednio -22,57, -26,32 i -22,49) u pacjentów przyjmujących produkt ZYPADHERA w każdej z dawek (405 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 2 tygodnie i 210 mg co 2 tygodnie) w porównaniu z placebo (średnia zmiana wyniosła -8,51). Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali PANSS w okresie od punktu wyjścia do punktu końcowego wykazała, że do dnia 3. u pacjentów z grup leczonych dawką 300 mg co 2 tygodnie i 405 mg co 4 tygodnie dni stwierdzono istotną statystycznie większą poprawę wyników w skali PANSS w porównaniu z placebo (odpowiednio -8,6, -8,2 i -5,2). We wszystkich 3 grupach leczonych produktem ZYPADHERA wykazano istotną statystycznie większą poprawę niż w grupie placebo, począwszy od zakończenia 1 tygodnia leczenia. Wyniki te potwierdzają skuteczność produktu ZYPADHERA w okresie 8 tygodni leczenia. Wpływ produktu dało się zaobserwować już po tygodniu od rozpoczęcia leczenia.

Drugie długotrwałe badanie przeprowadzono z udziałem stabilnych klinicznie pacjentów (n=1065) (średni wyjściowy wynik w skali PANSS wynosił od 54,33 do 57,75) leczonych początkowo przez okres od 4 do 8 tygodni olanzapiną w postaci doustnej, a następnie kontynuujących leczenie tą formą olanzapiny lub przestawionych na leczenie produktem ZYPADHERA przez 24 tygodnie. Doustna suplementacja produktami przeciwpsychotycznym nie została dozwolona. Wyniki uzyskane w grupach leczonych preparatem ZYPADHERA podawanym co 2 tygodnie w dawce 150 mg i 300 mg (dawki zestawiono do analizy) oraz podawanym co 4 tygodnie w dawce 405 mg nie były gorsze niż wyniki uzyskane w grupie leczonej olanzapiną w postaci doustnej w dawkach 10, 15 i 20 mg (dawki zestawiono do analizy). Miarą oceny wyników była częstość nasilenia objawów schizofrenii (częstość nasilenia objawów wynosiła odpowiednio 10%, 10% i 7%). Nasilenie objawów oceniano na podstawie pogorszenia wyników w skali PANSS wywodzącej się z krótkiej oceny psychiatrycznej objawów pozytywnych, oraz liczby hospitalizacji z powodu pogorszenia pozytywnych objawów psychotycznych. Po zestawieniu wyniki uzyskane w grupach leczonych dawką 150 i 300 mg podawaną co 2 tygodnie nie były gorsze od wyników uzyskanych w grupie leczonej dawką 400 mg podawaną co 4 tygodnie (częstość nasilenia objawów wynosiła 10% w każdej z grup) po 24 tygodniach od randomizacji.

Dzieci i młodzież
Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu ZYPADHERA u dzieci. Dane z kontrolowanych badań dotyczących skuteczności stosowania produktu u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) są ograniczone do krótkotrwałych badań w schizofrenii (6 tygodni) i manii związanej z chorobą afektywną dwubiegunową (3 tygodnie) u mniej niż 200 pacjentów w wieku młodzieńczym. Olanzapinę w postaci doustnej stosowano w zmiennej dawce początkowej od 2,5 do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną w postaci doustnej u młodzieży obserwowano istotnie większe zwiększenie masy ciała niż u dorosłych. Wielkość zmian stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów i prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u dorosłych. Nie ma danych z kontrolowanych badań dotyczących utrzymywania się tego wpływu lub

bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8). Informacje dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu są ograniczone głównie do danych z otwartych, niekontrolowanych badań klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-2D6 biorą udział w tworzeniu metabolitów N-demetylowego i 2-hydroksymetylowego, które w badaniach na zwierzętach wykazały znamiennie mniejszą aktywność *in vivo* niż olanzapina. Aktywność farmakologiczna głównie zależy od związku macierzystego – olanzapiny.

Po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym produktu ZYPADHERA natychmiast rozpoczyna się proces powolnego rozpuszczania soli embonianu olanzapiny w tkance mięśniowej, co zapewnia stopniowe uwalnianie olanzapiny w sposób ciągły przez ponad 4 tygodnie. W okresie 8 do 12 tygodni uwalnianie produktu stopniowo się zmniejsza. Po rozpoczęciu leczenia produktem ZYPADHERA nie jest konieczna suplementacja lekami przeciwpsychotycznymi (patrz punkt 4.2).

Dzięki zestawieniu profilu uwalniania i schematu dawkowania (wstrzyknięcie domięśniowe co 2 lub 4 tygodnie) utrzymuje się stałe stężenie olanzapiny w osoczu. Stężenie produktu w osoczu jest mierzalne przez kilka miesięcy po każdym wstrzyknięciu produktu ZYPADHERA. Okres półtrwania olanzapiny po podaniu produktu ZYPADHERA wynosi 30 dni, natomiast po podaniu olanzapiny w postaci doustnej 30 godzin. Wchłanianie i eliminacja produktu trwa około 6 do 8 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu.

Dystrybucja
Dystrybucja olanzapiny po podaniu postaci doustnej zachodzi bardzo szybko. Stopień wiązania olanzapiny z białkami osocza wynosił około 93% dla zakresu stężeń od około 7 do około 1 000 ng/ml. Olanzapina w osoczu wiąże się głównie z albuminą oraz α_1-kwaśną glikoproteiną.

Po wielokrotnym podaniu domięśniowym produktu ZYPADHERA w dawce wynoszącej 150 mg do 300 mg co 2 tygodnie, stężenie olanzapiny w osoczu w stanie stacjonarnym między 10 a 90 percentylem wynosiło od 4,2 do 73,2 ng/ml. Obserwowane stężenie olanzapiny w osoczu w przypadku stosowania dawki wynoszącej od 150 mg co 4 tygodnie do 300 mg co 2 tygodnie wskazuje na zwiększenie wpływu preparatu na organizm, wraz ze zwiększeniem dawki produktu ZYPADHERA. Podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia produktem ZYPADHERA obserwowano kumulowanie się olanzapiny w organizmie, ale u pacjentów, którym długotrwale (przez okres 12 miesięcy) podawano produkt w dawce do 300 mg co 2 tygodnie, nie stwierdzono dodatkowej kumulacji.

Eliminacja
Klirens osoczowy olanzapiny po podaniu doustnym jest mniejszy u kobiet (18,9 l/h) niż u mężczyzn (27,3 l/h) oraz u osób niepalących (18,6 l/h) niż u palących (27,7 l/h). Podobne różnice parametrów farmakokinetycznych u kobiet i u mężczyzn oraz u osób niepalących i palących obserwowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu ZYPADHERA. Jednakże zakres wpływu płci lub palenia tytoniu na klirens olanzapiny jest mały w porównaniu z ogólną zmiennością osobniczą.

Osoby w podeszłym wieku
Nie przeprowadzono specyficznych badań produktu ZYPADHERA u osób w podeszłym wieku. ZYPADHERA nie jest zalecana do stosowania u osób w podeszłym wieku, chyba że został ustalony dobrze tolerowany i skuteczny schemat dawkowania olanzapiny w postaci doustnej. U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych) średni okres półtrwania olanzapiny był przedłużony w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami (odpowiednio 51,8 i 33,8 godzin), natomiast klirens był zmniejszony (odpowiednio 17,5 i 18,2 l/h). Obserwowana u osób w podeszłym wieku zmienność parametrów farmakokinetycznych utrzymywała się w granicach obserwowanych u osób młodszych. U

44 pacjentów ze schizofrenią, w wieku >65 lat podawanie olanzapiny w dawkach od 5 mg do 20 mg na dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem zdarzeń niepożądanych.

Niewydolność nerek
U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamiennych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 godzin i 32,4 godziny) oraz w klirensie (odpowiednio 21,2 l/h i 25,0 l/h). Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów. Nie przeprowadzono badań produktu ZYPADHERA u pacjentów z niewydolnością nerek, jednak zaleca się ustalenie dobrze tolerowanego i skutecznego schematu dawkowania olanzapiny w postaci doustnej przed rozpoczęciem leczenia produktem ZYPADHERA (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby
W małym badaniu oceniającym wpływ zaburzeń czynności wątroby u 6 osób z kliniczne istotną marskością wątroby (stopień A (n = 5) i B (n = 1) wg klasyfikacji Child-Pugh) wykazano niewielki wpływ na farmakokinetykę olanzapiny po podaniu doustnym (pojednyncza dawka 2,5 – 7,5 mg). U osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano niewielkie zwiększenie klirensu ogólnoustrojowego i krótszy okres półtrwania w fazie eliminacji w porównianiu z osobami bez zaburzeń czynności wątroby (n = 3). W grupie osób z marskością wątroby było wiecej osób palących (4/6; 67%) niż w grupie bez zaburzeń czynności wątroby (0/3; 0%).

Nie przeprowadzono badań produktu ZYPADHERA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak zaleca się ustalenie dobrze tolerowanego i skutecznego schematu dawkowania olanzapiny w postaci doustnej przed rozpoczęciem leczenia produktem ZYPADHERA (patrz punkt 4.2).

W badaniach z udziałem osób rasy kaukaskiej, Japończyków oraz Chińczyków, w których stosowano olanzapinę w postaci doustnej, nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy tymi trzema populacjami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono przedkliniczne badania bezpieczeństwa z zastosowaniem jednowodnego embonianu olanzapiny. Główne objawy obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej (u szczurów i psów), dwuletnich badaniach karcynogenności u szczurów i badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję (u szczurów i królików) związane były z reakcją w miejscu wstrzyknięcia. Nie można było określić największej dawki, która nie powoduje niekorzystnych objawów niepożądanych (NOAEL, ang. no observed adverse effect level). Nie można stwierdzić żadnych nowych działań toksycznych w następstwie ekspozycji ustrojowej na olanzapinę. Jednak stężenie produktu w organizmie podczas tych badań było niższe niż to, przy którym obserwowany był efekt terapeutyczny w badaniach z użyciem produktu w postaci doustnej. Dlatego poniżej podano informacje dotyczące stosowania olanzapiny w postaci doustnej.

Toksyczność ostra (po podaniu pojedynczej dawki)
Objawy toksyczności u gryzoni po doustnym podaniu były typowe dla silnych neuroleptyków: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok, zahamowanie przyrostu masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczura). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to sedacja, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małp pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym
W badaniach trwających do 3 miesięcy u myszy oraz trwających do 1 roku u szczurów i psów, głównymi objawami były: hamowanie aktywności ośrodkowego układu nerwowego, objawy działania antycholinergicznego i obwodowe zaburzenia hematologiczne. Tolerancja prowadziła do hamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wskaźniki wzrostu były zmniejszone po dużych

dawkach. Odwracalne działania produktu, związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, to: zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczole sutkowym.

Toksyczność hematologiczna: wpływ na obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował zależne od dawki zmniejszenie ilości leukocytów u myszy i niespecyficzne zmniejszenie ilości leukocytów u szczurów, jednakże brak jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, trombocytopenię lub niedokrwistość u kilku psów otrzymujących dawkę 8 lub 10 mg/kg mc./dobę (całkowite pole pod krzywą [AUC] dla olanzapiny było w tym przypadku 12-15 razy większe niż u ludzi otrzymujących dawkę 12 mg). U psów z cytopenią nie stwierdzono działań niepożądanych dotyczących progenitorowych i proliferujących komórek szpiku kostnego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję
Olanzapina nie wywiera działania teratogennego. U szczurów sedacja przejawia się zaburzeniem zdolności samców do kojarzenia się. Cykle płciowe były zaburzone po dawce 1,1 mg/kg mc. (trzykrotność dawki maksymalnej u człowieka), a parametry reprodukcyjne u szczurów po dawce 3 mg/kg mc. (dziewięciokrotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów otrzymujących olanzapinę, obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu oraz przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

Działanie mutagenne
Olanzapina nie wykazywała działania mutagennego lub klastogennego w pełnym zakresie testów standardowych, w tym w testach mutacji w komórkach bakterii i testach u ssaków *in vitro* i *in vivo*.

Działanie rakotwórcze
Na podstawie wyników badań na myszach i szczurach stwierdzono, że olanzapina nie wykazuje działania karcynogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek
Nie zawiera.

Rozpuszczalnik
Karmeloza sodowa
Mannitol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozpuszczeniu w fiolce: 24 godziny. Jeśli produktu nie zużyto natychmiast, należy intensywnie wstrząsnąć w celu odtworzenia zawiesiny. Po pobraniu produktu z fiolki do strzykawki, zawiesinę należy natychmiast zużyć.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość zawiesiny w fiolce w okresie 24 godzin w temperaturze 20-25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zwykle produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ZYPADHERA proszek 210 mg: Fiolka ze szkła typu I. Korek z bromobutylu z kapslem w rdzawym kolorze.
ZYPADHERA proszek 300 mg: Fiolka ze szkła typu I. Korek z bromobutylu z kapslem w oliwkowym kolorze.
ZYPADHERA proszek 405 mg: Fiolka ze szkła typu I. Korek z bromobutylu z kapslem w stalowym, niebieskim kolorze.

Rozpuszczalnik 3 ml: fiolka ze szkła typu I. Korek z butylu z kapslem.

Jedno pudełko tekturowe zawiera 1 fiolkę z proszkiem i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem, jedną strzykawkę Hypodermic 3 ml z dołączoną zabezpieczoną igłą 19 G, 38 mm, jedną zabezpieczoną igłę Hypodermic 19 G, 38 mm i dwie zabezpieczone igły Hypodermic 19 G, 50 mm.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

WYŁĄCZNIE DO GŁĘBOKIEGO PODAWANIA W MIĘSIEŃ POŚLADKOWY.
NIE PODAWAĆ DOŻYLNIE LUB PODSKÓRNIE.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozpuszczanie

KROK 1: Przygotowanie materiałów
Zaleca się używanie rękawiczek, ponieważ ZYPADHERA może podrażnić skórę.

ZYPADHERA, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, należy rozpuszczać tylko przy użyciu rozpuszczalnika zawartego w opakowaniu, stosując standardowe aseptyczne techniki rozpuszczania produktów pozajelitowych.

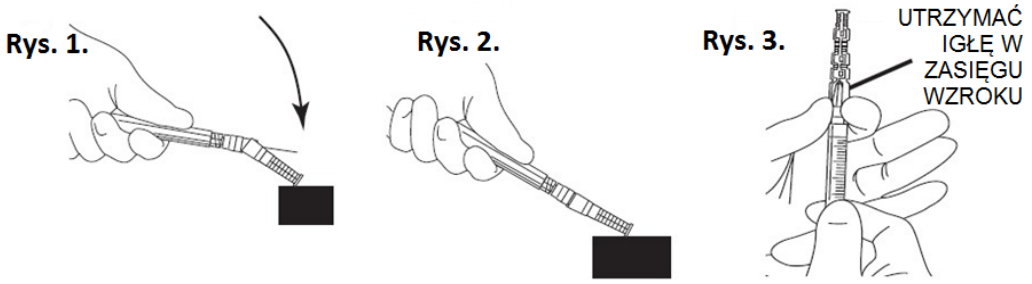
KROK 2: Określanie ilości rozpuszczalnika potrzebnego do rozpuszczenia
W tabeli podano ilość rozpuszczalnika potrzebną do rozpuszczenia proszku do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań ZYPADHERA.

ZYPADHERA dawka w fiolce (mg)	Objętość rozpuszczalnika, którą należy dodać (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

W fiolce znajduje się większa ilość rozpuszczalnika niż potrzebna do rozpuszczenia.

KROK 3: Rozpuszczanie produktu ZYPADHERA

1. Delikatnie stukając w fiolkę należy przywrócić sypką postać proszku.
2. Należy otworzyć opakowanie zawierające strzykawkę Hypodermic i igłę oraz urządzenie zabezpieczające igłę. Należy rozerwać blister i wyjąć urządzenie. Należy przymocować strzykawkę (o ile nie jest już przymocowana) do łącznika typu Luer w urządzeniu, wykonując ruch obrotowy. Należy pewnie osadzić igłę w urządzeniu poprzez wciśnięcie i przekręcenie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara, następnie należy zdjąć osłonkę prosto z igły. Konsekwencją nieprzestrzegania tej instrukcji może być ukłucie igłą.
3. Do strzykawki należy pobrać ustaloną wcześniej objętość rozpuszczalnika (krok 2).
4. Do fiolki z proszkiem należy wstrzyknąć rozpuszczalnik.
5. Następnie należy usunąć powietrze, by wyrównać ciśnienie w fiolce.
6. Należy wyjąć igłę przytrzymując fiolkę w pozycji pionowej, aby zapobiec wyciekaniu rozpuszczalnika.
7. Należy użyć systemu zabezpieczającego igłę. Należy wcisnąć igłę do osłony używając techniki jednej ręki. Technika jednej ręki polega na DELIKATNYM naciskaniu osłony o płaską powierzchnię. PO NACIŚNIĘCIU OSŁONY (Rys. 1), IGŁA PEWNIE WCHODZI W OSŁONĘ (Rys. 2).
8. Należy wizualnie sprawdzić, czy igła w całości znajduje się w osłonce zabezpieczającej. Urządzenie i zabezpieczoną igłę można usunąć ze strzykawki tylko jeśli wymaga tego specyficzna procedura medyczna. Usuwać z urządzenia zabezpieczającego igłę poprzez ściśnięcie środka końcówki typu Luer kciukiem i palcem wskazującym, trzymając pozostałe trzy palce z dala od końca urządzenia zawierającego ostry koniec igły (Rys. 3).



9. Kilkakrotnie należy pewnie postukać fiolką o twarde podłoże do momentu gdy nie będzie widać już proszku. Powierzchnię należy zabezpieczyć, aby zamortyzować uderzenie. (Patrz rysunek A)



Rysunek A: Należy pewnie postukać w celu wymieszania

10. Należy sprawdzić, czy w fiolce znajdują się nierozpuszczone grudki produktu. Nierozpuszczony proszek ma postać jasnożółtych, suchych grudek przywierających do fiolki. Jeśli grudki pozostały może być konieczne dodatkowe ostukanie fiolki. (Patrz rysunek B)



Nierozpuszczony: widoczne grudki Rozpuszczony: brak grudek

Rysunek B: Należy sprawdzić czy obecny jest nierozpuszczony proszek i w razie potrzeby ponownie postukać fiolką.

11. Należy intensywnie potrząsać fiolką do czasu, gdy kolor i konsystencja zawiesiny staną się jednolite. Produkt w postaci zawiesiny jest nieprzejrzysty i ma barwę żółtą. (Patrz rysunek C)



Rysunek C: Należy intensywnie potrząsać fiolką

W przypadku spienienia się zawiesiny należy pozostawić fiolkę do czasu, aż piana zniknie. Jeśli produktu nie zużyto natychmiast, należy intensywnie wstrząsnąć w celu odtworzenia zawiesiny. Po rozpuszczeniu produkt ZYPADHERA w fiolce pozostaje stabilny do 24 godzin.

Sposób podawania

KROK 1: Wstrzykiwanie produktu ZYPADHERA
W tabeli podano ostateczną objętość zawiesiny produktu ZYPADHERA do wstrzyknięcia. Stężenie olanzapiny w zawiesinie wynosi 150 mg/ml.

Dawka (mg)	Ostateczna objętość do wstrzyknięcia (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Należy określić jaka igła będzie użyta do wstrzyknięcia leku pacjentowi. W celu wykonania wstrzyknięcia u pacjentów otyłych zaleca się użycie igły 50 mm:
   - Jeśli planowane jest użycie do wstrzyknięcia igły 50 mm, należy przymocować zabezpieczoną igłę 38 mm do strzykawki i pobrać odpowiednią ilość zawiesiny.
   - Jeśli planowane jest użycie do wstrzyknięcia igły 38 mm, należy przymocować zabezpieczoną igłę 50 mm do strzykawki i pobrać odpowiednią ilość zawiesiny.
2. Należy powoli pobrać potrzebną objętość. W fiolce pozostanie niewielka ilość nadmiaru produktu.
3. Należy uruchomić system zabezpieczający igłę i usunąć igłę ze strzykawki.
4. Przed wstrzyknięciem należy przymocować wybraną zabezpieczoną igłę 50 mm lub 38 mm do strzykawki. Po pobraniu zawiesiny z fiolki, należy ją natychmiast wstrzyknąć.
5. Należy wybrać i przygotować odpowiednie miejsce wstrzyknięcia na pośladku. NIE WSTRZYKIWAĆ DOŻYLNIE ANI PODSKÓRNIE.
6. Po wkłuciu igły, należy aspirować przez kilka sekund aby upewnić się, że nie pojawia się krew. Jeśli krew wpłynie do strzykawki, należy usunąć strzykawkę i dawkę, oraz ponownie rozpocząć procedurę rozpuszczania i podawania produktu. Wstrzyknięcie należy wykonać poprzez przyłożenie stałego, ciągłego nacisku.
   NIE NALEŻY MASOWAĆ MIEJSCA WSTRZYKNIĘCIA.
7. Należy uruchomić system zabezpieczający igłę. (Rys. 1 i 2).
8. Fiolki, strzykawkę, zużyte igły, dodatkową igłę i nieużyty rozpuszczalnik należy usunąć zgodnie z odpowiednimi procedurami klinicznymi. Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/11/2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26/08/2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania.

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Program edukacyjny skierowany do pracowników służby zdrowia (lekarzy-pielęgniarek-farmaceutów) powinien obejmować następujące tematy:

1) Opis zespołu poiniekcyjnego
- Informacja o 2 domięśniowych postaciach olanzapiny, w tym różnice w opakowaniu
- Opis metody rozpuszczania i prawidłowej techniki podawania produktu

- Zalecenia dotyczące 3-godzinnej obserwacji, po wstrzyknięciu w placówce służby zdrowia
- Zalecenia, aby bezpośrednio przed opuszczeniem placówki służby zdrowia przez pacjenta upewnić się, że jest on świadomy, zorientowany i nie występują u niego żadne objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania.
- Zalecenia, aby wydłużyć 3-godzinny okres obserwacji, jeżeli jest to wskazane ze względów klinicznych, w przypadku pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania olanzapiny.
- Zalecenia dotyczące informowania pacjentów, aby przez pozostałą część dnia po wstrzyknięciu, nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, zwracali uwagę na możliwe objawy podmiotowe i przedmiotowe zespołu poiniekcyjnego i w razie konieczności byli w stanie uzyskać pomoc
- Opis najczęściej występujących objawów związanych z przedawkowaniem olanzapiny, które odzwierciedlają kliniczne objawy zespołu poiniekcyjnego
- Zalecenia dotyczące odpowiedniego monitorowania do czasu ustąpienia objawów, w przypadku ich wystąpienia

2) Zalecenia dotyczące monitorowania stężenia glukozy, lipidów oraz masy ciała pacjenta
- Szerzenie świadomości o odpowiednim monitorowaniu parametrów metabolicznych, poprzez dystrybucję publikowanych wytycznych dotyczących leczenia przeciwpsychotycznego.

Karta pacjenta powinna być dostarczona wszystkim pacjentom i powinna zawierać:

- Opis zespołu poiniekcyjnego
- Zalecenia dotyczące 3-godzinnej obserwacji, po wstrzyknięciu w placówce służby zdrowia
- Zalecenia dotyczące informowania pacjentów, aby przez pozostałą część dnia po wstrzyknięciu, nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, zwracali uwagę na możliwe objawy podmiotowe i przedmiotowe zespołu poiniekcyjnego i w razie konieczności byli w stanie uzyskać pomoc.
- Opis najczęściej występujących objawów związanych z przedawkowaniem olanzapiny, które odzwierciedlają kliniczne objawy zespołu poiniekcyjnego
- Zalecenia dotyczące odpowiedniego monitorowania do czasu ustąpienia objawów, w przypadku ich wystąpienia

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne ZYPADHERA 210 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYPADHERA 210 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
olanzapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jednowodny embonian olanzapiny w ilości odpowiadającej 210 mg olanzapiny. Po rozpuszczeniu: 150 mg/ml olanzapiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze w rozpuszczalniku: karmeloza sodowa, mannitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka zawierająca proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Jedna fiolka zawierająca 3 ml rozpuszczalnika.
Jedna strzykawka Hypodermic i zabezpieczona igła.
Trzy zabezpieczone igły Hypodermic.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe
Nie podawać dożylnie lub podskórnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Zawiesina po rozpuszczeniu w fiolce: 24 godziny
Po pobraniu z fiolki do strzykawki, zawiesinę należy natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/479/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Oznakowanie fiolki ZYPADHERA 210 mg proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

ZYPADHERA 210 mg proszek do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
olanzapina
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

210 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne ZYPADHERA 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYPADHERA 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
olanzapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jednowodny embonian olanzapiny w ilości odpowiadającej 300 mg olanzapiny. Po rozpuszczeniu: 150 mg/ml olanzapiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze w rozpuszczalniku: karmeloza sodowa, mannitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka zawierająca proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Jedna fiolka zawierająca 3 ml rozpuszczalnika.
Jedna strzykawka Hypodermic i zabezpieczona igła.
Trzy zabezpieczone igły Hypodermic.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe
Nie podawać dożylnie lub podskórnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Zawiesina po rozpuszczeniu w fiolce: 24 godziny
Po pobraniu z fiolki do strzykawki, zawiesinę należy natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/479/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILL'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Oznakowanie fiolki ZYPADHERA 300 mg proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

ZYPADHERA 300 mg proszek do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
olanzapina
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

300 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne ZYPADHERA 405 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYPADHERA 405 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
olanzapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jednowodny embonian olanzapiny w ilości odpowiadającej 405 mg olanzapiny. Po rozpuszczeniu: 150 mg/ml olanzapiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze w rozpuszczalniku: karmeloza sodowa, mannitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka zawierająca proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Jedna fiolka zawierająca 3 ml rozpuszczalnika.
Jedna strzykawka Hypodermic i zabezpieczona igła.
Trzy zabezpieczone igły Hypodermic.

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe.
Nie podawać dożylnie lub podskórnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Zawiesina po rozpuszczeniu w fiolce: 24 godziny
Po pobraniu z fiolki do strzykawki, zawiesinę należy natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/479/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Oznakowanie fiolki ZYPADHERA 405 mg proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

ZYPADHERA 405 mg proszek do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
olanzapina
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

405 mg

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Oznakowanie fiolki
Rozpuszczalnik do leku ZYPADHERA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozpuszczalnik do leku ZYPADHERA
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

ZYPADHERA 210 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
ZYPADHERA 300 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
ZYPADHERA 405 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

olanzapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ZYPADHERA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZYPADHERA
3. Jak stosować lek ZYPADHERA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ZYPADHERA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ZYPADHERA i w jakim celu się go stosuje

ZYPADHERA zawiera substancję czynną olanzapinę. ZYPADHERA należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpsychotycznymi i jest stosowana w leczeniu schizofrenii - choroby objawiającej się tym, że pacjent słyszy, widzi lub odczuwa rzeczy nieistniejące w rzeczywistości, ma sprzeczne z rzeczywistością przekonania, jest nadmiernie podejrzliwy i wycofuje się z kontaktów z innymi. Osoby z tą chorobą mogą również odczuwać depresję, lęk lub napięcie.

Lek ZYPADHERA jest przeznaczony dla dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZYPADHERA

Kiedy nie stosować leku ZYPADHERA
- jeśli pacjent ma uczulenie na olanzapinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Objawami **reakcji uczuleniowej** mogą być: wysypka, świąd, obrzęk twarzy, opuchnięcie warg lub duszność. Jeżeli wystąpiły takie objawy, należy poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia dotyczące oczu, takie jak niektóre rodzaje jaskry (zwiększone ciśnienie w oku).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku ZYPADHERA należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

- ***Po każdym wstrzyknięciu mogą wystąpić niezbyt częste, ale ciężkie reakcje.***
  ZYPADHERA może czasami zbyt szybko przeniknąć do naczynia krwionośnego. Jeśli się to zdarzy, po wstrzyknięciu mogą wystąpić wymienione poniżej objawy. W niektórych przypadkach objawy te mogą prowadzić do utraty przytomności.

  - nadmierna senność
  - splątanie
  - drażliwość
  - agresja
  - zaburzenia mowy
  - zaburzenia chodu
  - drgawki
  - zawroty głowy
  - dezorientacja
  - lęk
  - zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
  - osłabienie
  - sztywność lub drżenie mięśni

  Objawy te zwykle ustępują w ciągu 24 do 72 godzin po wstrzyknięciu. Po każdym wstrzyknięciu pacjent będzie obserwowany w placówce służby zdrowia przez przynajmniej 3 godziny, ze względu na możliwość wystąpienia powyższych objawów.

  Wystąpienie objawów po czasie dłuższym niż 3 godziny po wstrzyknięciu jest mało prawdopodobne. Jednakże, w przypadku wystąpienia tych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę. Ze względu na ryzyko wystąpienia tych objawów nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać urządzeń mechanicznych przez pozostałą część dnia po wstrzyknięciu.

- Należy powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli po wstrzyknięciu wystąpią zawroty głowy lub omdlenie. Prawdopodobnie konieczne będzie pozostanie w pozycji leżącej do czasu poprawy. Lekarz lub pielęgniarka mogą również zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi i tętno.
- Nie zaleca się stosowania leku ZYPADHERA u pacjentów **w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia** (splątanie i utrata pamięci), ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.
- Bardzo rzadko leki tej grupy mogą powodować wystąpienie nieprawidłowych ruchów, zwłaszcza w obrębie twarzy lub języka, lub zespołu objawów obejmujących gorączkę, przyspieszony oddech, pocenie się, sztywność mięśni, ospałość lub senność. Jeżeli po podaniu leku ZYPADHERA wystąpią takie objawy, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę.
- U pacjentów stosujących lek ZYPADHERA obserwowano przyrost masy ciała. Należy systematycznie sprawdzać masę ciała pacjenta. W razie potrzeby należy rozważyć zwrócenie się do dietetyka lub uzyskanie pomocy w ustaleniu diety.
- U pacjentów stosujących lek ZYPADHERA obserwowano wysokie stężenie cukru we krwi i wysokie stężenie lipidów (triglicerydów i cholesterolu). Przed zastosowaniem leku ZYPADHERA i w trakcie jego stosowania lekarz powinien przeprowadzać badania krwi w celu określenia stężenia cukru we krwi i stężeń niektórych lipidów.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w przeszłości u pacjenta lub w rodzinie pacjenta występowały zakrzepy, ponieważ podobne leki były powiązane z tworzeniem zakrzepów krwi.

Jeśli u pacjenta występuje którekolwiek z niżej wymienionych schorzeń, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza:
- udar lub „mini” udar (przemijające objawy udaru);
- choroba Parkinsona;
- zaburzenia dotyczące gruczołu krokowego;
- niedrożność jelit (porażenna);
- choroba wątroby lub nerek;
- choroby krwi;
- przebyty niedawno zawał serca, choroba serca, zespół chorego węzła zatokowego, (zaburzenia rytmu serca), niestabilna dławica piersiowa lub niskie ciśnienie tętnicze krwi;
- cukrzyca;
- napady drgawek;

- jeśli pacjent wie, że mogła u niego wystąpić utrata soli w wyniku przedłużającej się, ciężkiej biegunki i wymiotów (nudności z wymiotami) lub stosowania diuretyków (leków moczopędnych).

Rutynowo, w celu zachowania ostrożności u osób w wieku **powyżej 65 lat** lekarz może kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Nie zaleca się rozpoczynania stosowania leku ZYPADHERA u pacjentów powyżej 75 lat.

Dzieci i młodzież
Lek ZYPADHERA nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Lek ZYPADHERA a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jest to szczególnie ważne w przypadku przyjmowania:
- leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona.
- karbamazepiny (lek przeciwpadaczkowy i stabilizujący nastrój), fluwoksaminy (lek przeciwdepresyjny) lub cyprofloksacyny (antybiotyk) - może być konieczna zmiana dawki leku ZYPADHERA.

Stosowanie leku ZYPADHERA w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi, uspokajającymi lub nasennymi może wywoływać senność.

Stosowanie leku ZYPADHERA z alkoholem
Nie należy pić alkoholu po podaniu leku ZYPADHERA, ponieważ lek w skojarzeniu z alkoholem może wywoływać senność.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
Kobiety karmiące piersią nie powinny otrzymać leku ZYPADHERA, ponieważ niewielkie ilości olanzapiny mogą przenikać do mleka.

U noworodków, których matki stosowały lek ZYPADHERA w ostatnim trymestrze (ostatnie 3 miesiące ciąży) mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane z karmieniem. W razie zaobserwowania takich objawów u własnego dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Po każdym wstrzyknięciu przez pozostałą część dnia nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać urządzeń mechanicznych.

ZYPADHERA zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 1 mg polisorbatu 80 w każdym ml rozpuszczalnika. Po rozpuszczeniu ZYPADHERA 210 mg zawiera 1.3 mg, ZYPADHERA 300 mg zawiera 1.8 mg oraz ZYPADHERA 405 mg zawiera 2.3 mg polisorbatu 80. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

ZYPADHERA zawiera sód
Po rozpuszczeniu ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek ZYPADHERA

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę leku ZYPADHERA należy podać i jak często należy wykonywać wstrzyknięcia. Lek ZYPADHERA jest podawany w dawkach od 150 mg do 300 mg co 2 tygodnie lub od 300 mg do 405 mg co 4 tygodnie.

ZYPADHERA ma postać proszku, który lekarz lub pielęgniarka użyje do przygotowania zawiesiny i wstrzyknie do mięśnia pośladka.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ZYPADHERA
Lek ten zostanie podany pod nadzorem medycznym, dlatego zastosowanie większej niż zalecana dawki leku jest mało prawdopodobne.

U pacjentów, którym podano większą niż zalecana dawkę olanzapiny występowały następujące objawy:
- przyspieszona czynność serca, pobudzenie lub agresywne zachowanie, trudności w mówieniu, mimowolne ruchy (zwłaszcza mięśni twarzy i języka) oraz ograniczenie świadomości.

Inne objawy to:
- ostre splątanie (dezorientacja), drgawki (padaczka), śpiączka, jednoczesne wystąpienie gorączki, przyspieszonego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni, ospałości lub senności, zmniejszenie częstości oddechów, zachłyśnięcie, wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi, zaburzenia rytmu serca.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić do szpitala, jeśli wystąpi którykolwiek z powyżej wymienionych objawów.

Pominięcie zastosowania leku ZYPADHERA
W przypadku poczucia poprawy nie należy przerywać leczenia. Ważne jest, aby stosować lek ZYPADHERA tak długo, jak zaleci to lekarz.

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia terminu podania leku.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeżeli wystąpi:
- nadmierna senność, zawroty głowy, splątanie, dezorientacja, zaburzenia mowy, zaburzenia chodu, sztywność lub drżenie mięśni, osłabienie, drażliwość, agresja, lęk, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, lub drgawki, które mogą prowadzić do utraty przytomności. Te objawy mogą czasami wystąpić, jeżeli lek ZYPADHERA zbyt szybko przeniknie do naczynia krwionośnego (często zgłaszane działanie niepożądane, które może dotyczyć do 1 na 10 pacjentów);
- nieprawidłowe ruchy, zwłaszcza w obrębie twarzy czy języka (często zgłaszane działanie niepożądane, które może dotyczyć do 1 na 10 pacjentów);
- zakrzepy krwi w żyłach (niezbyt często zgłaszane działanie niepożądane, które może dotyczyć do 1 na 100 pacjentów), szczególnie w nogach (objawy obejmują puchnięcie, ból, zaczerwienienie nogi), które mogą przemieszczać się w naczyniach krwionośnych do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.
- jednoczesne występowanie gorączki, przyspieszonego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni i ospałości lub senności (nie można określić częstości występowania tego działania niepożądanego na podstawie dostępnych danych).

Inne często zgłaszane działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów) podczas stosowania leku ZYPADHERA obejmują senność i ból w miejscu wstrzyknięcia.

Rzadko zgłaszane działanie niepożądane (które może dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów) podczas stosowania leku ZYPADHERA to zakażenie w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane wymienione poniżej występowały podczas podawania olanzapiny w postaci doustnej, ale mogą także wystąpić po podaniu leku ZYPADHERA.

Bardzo często zgłaszane działania niepożądane (które mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów) obejmują zwiększenie masy ciała i zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi. We wczesnym etapie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy lub omdlenia (ze zwolnieniem czynności serca), szczególnie podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej. Zazwyczaj te objawy same ustępują, lecz jeżeli się utrzymują, należy poinformować o tym lekarza.

Inne często zgłaszane działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów) obejmują zmiany w liczbie niektórych komórek krwi, stężenia lipidów w krwiobiegu i przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych na początku leczenia, zwiększenie stężenia cukrów we krwi i moczu, zwiększenie stężenia kwasu moczowego i aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi, wzmożone uczucie głodu, zawroty głowy, niepokój, drżenie, zaburzenia ruchu (dyskinezy), zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, utrata siły, skrajne zmęczenie, zatrzymanie wody w organizmie powodujące obrzęki rąk, stóp lub okolicy kostek, gorączka, ból stawów, zaburzenia seksualne, takie jak zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet lub zaburzenia erekcji u mężczyzn.

Inne niezbyt częste działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów) obejmują nadwrażliwość (np. obrzęk w obrębie jamy ustnej i gardła, swędzenie, wysypka), cukrzycę lub nasilenie jej przebiegu, sporadycznie z kwasicą ketonową (obecność związków ketonowych we krwi i w moczu) lub śpiączką, napady drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których wcześniej występowały napady drgawkowe (padaczka), sztywność lub kurcz mięśni (w tym ruchy gałek ocznych), zespół niespokojnych nóg, zaburzenia mowy, jąkanie, zwolnienie czynności serca, wrażliwość na światło słoneczne, krwawienie z nosa, wzdęcie brzucha, ślinienie, utrata pamięci lub brak pamięci, nietrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu, wypadanie włosów, brak lub zmniejszenie miesiączki, zmiany w piersiach u mężczyzn i kobiet, takie jak wydzielanie mleka poza okresem karmienia lub nietypowe powiększenie piersi.

Rzadko zgłaszane działania niepożądane (które mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów): obniżenie prawidłowej temperatury ciała, zaburzenia rytmu serca, nagła śmierć z niewyjaśnionej przyczyny, zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha, gorączkę i nudności, choroba wątroby objawiająca się zmianą barwy skóry i białych części oka na kolor żółty, choroba mięśni objawiająca się niewyjaśnionym pobolewaniem i bólem, wydłużony i (lub) bolesny wzwód.

Bardzo rzadkie działania niepożądane obejmują poważne reakcje alergiczne, takie jak reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS), która objawia się początkowo jako objawy grypopodobne z wysypką na twarzy, a następnie z rozległą wysypką, wysoką temperaturą, powiększeniem węzłów chłonnych, podwyższeniem poziomu enzymów wątrobowych widocznym w badaniach krwi i zwiększeniem liczby jednego z rodzajów białych krwinek krwi (eozynofilia).

Podczas leczenia olanzapiną u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia mogą wystąpić: udar, zapalenie płuc, nietrzymanie moczu, upadki, skrajne zmęczenie, omamy wzrokowe, podwyższona temperatura ciała, zaczerwienienie skóry i problemy z chodzeniem. Kilka śmiertelnych przypadków zostało odnotowanych w tej grupie pacjentów.

U pacjentów z chorobą Parkinsona olanzapina w formie doustnej może nasilać objawy działań niepożądanych.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ZYPADHERA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość zawiesiny w fiolce w okresie 24 godzin w temperaturze 20-25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zwykle produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmianę zabarwienia lub inne widoczne oznaki zepsucia.

Jeśli leku nie zużyto natychmiast, należy go intensywnie wstrząsnąć w celu odtworzenia zawiesiny. Po pobraniu leku z fiolki do strzykawki, zawiesinę należy natychmiast zużyć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ZYPADHERA
Substancją czynną jest olanzapina.
ZYPADHERA 210 mg: Każda fiolka zawiera olanzapiny embonian jednowodny w ilości odpowiadającej 210 mg olanzapiny.
ZYPADHERA 300 mg: Każda fiolka zawiera olanzapiny embonian jednowodny w ilości odpowiadającej 300 mg olanzapiny.
ZYPADHERA 405 mg: Każda fiolka zawiera olanzapiny embonian jednowodny w ilości odpowiadającej 405 mg olanzapiny.
Po rozpuszczeniu: 1 ml zawiesiny zawiera 150 mg/ml olanzapiny.

Składniki rozpuszczalnika: karmeloza sodowa, mannitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań, kwas solny i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda lek ZYPADHERA i co zawiera opakowanie
ZYPADHERA proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu jest to żółty proszek w przezroczystej, szklanej fiolce. Lekarz lub pielęgniarka używając rozpuszczalnika w fiolce przygotuje zawiesinę, którą następnie poda we wstrzyknięciu. Rozpuszczalnik do leku ZYPADHERA to przezroczysty roztwór o barwie od bezbarwnej do lekko żółtej w przezroczystej, szklanej fiolce.

ZYPADHERA to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Jedno pudełko zawiera jedną fiolkę z proszkiem do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem 3 ml, jedną strzykawkę

z dołączoną zabezpieczoną igłą 19 G, 38 mm oraz trzy oddzielne zabezpieczone igły: jedną igłę 19 G, 38 mm i dwie igły 19 G, 50 mm.

Podmiot odpowiedzialny
CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Niemcy.

Wytwórca
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania.

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu

PONIŻSZE INFORMACJE PRZEZNACZONE SĄ WYŁĄCZNIE DLA PERSONELU MEDYCZNEGO LUB PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA DOTYCZĄCA SPOSOBU ROZPUSZCZANIA I PODAWANIA PRODUKTU

ZYPADHERA olanzapina, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

WYŁĄCZNIE DO GŁĘBOKIEGO PODAWANIA W MIĘSIEŃ POŚLADKOWY.
NIE PODAWAĆ DOŻYLNIE LUB PODSKÓRNIE.

Rozpuszczanie
KROK 1: Przygotowanie materiałów
Opakowanie zawiera:

- Fiolkę z produktem ZYPADHERA, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
- Fiolkę z rozpuszczalnikiem produktu ZYPADHERA
- Jedną strzykawkę Hypodermic i zabezpieczoną igłę (Hypodermic Device)
- Jedną zabezpieczoną igłę 19 G, 38 mm Hypodermic
- Dwie zabezpieczone igły 19 G, 50 mm Hypodermic
- Ulotkę dla pacjenta
- Instrukcję użytkowania dotyczącą sposobu rozpuszczania i podawania produktu (ta ulotka)
- Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania i instrukcja użytkowania Hypodermic Device



Zaleca się używanie rękawiczek, ponieważ ZYPADHERA może podrażnić skórę.

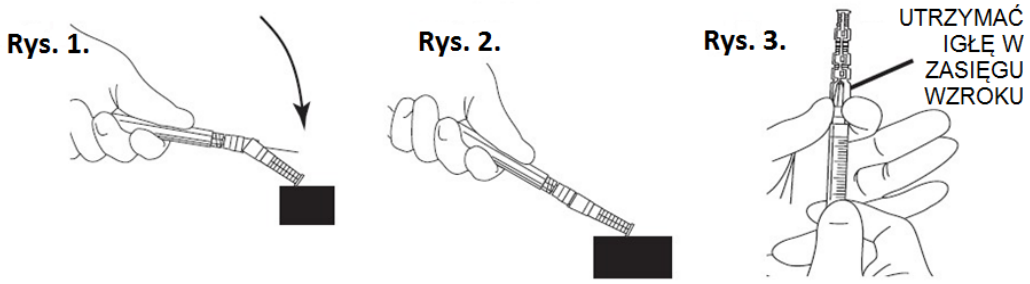
ZYPADHERA, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, należy rozpuszczać tylko przy użyciu rozpuszczalnika zawartego w opakowaniu, stosując standardowe aseptyczne techniki rozpuszczania produktów pozajelitowych.

KROK 2: Określanie ilości rozpuszczalnika potrzebnego do rozpuszczenia
W tabeli podano ilość rozpuszczalnika potrzebną do rozpuszczenia proszku do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań ZYPADHERA.

ZYPADHERA dawka w fiolce (mg)	Objętość rozpuszczalnika, którą należy dodać (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

W fiolce znajduje się większa ilość rozpuszczalnika niż potrzebna do rozpuszczenia.

KROK 3: Rozpuszczanie produktu ZYPADHERA
1. Delikatnie stukając w fiolkę należy przywrócić sypką postać proszku.
2. Należy otworzyć opakowanie zawierające strzykawkę Hypodermic i igłę oraz urządzenie zabezpieczające igłę. Należy rozerwać blister i wyjąć urządzenie. Należy przymocować strzykawkę (o ile nie jest już przymocowana) do łącznika typu Luer w urządzeniu, wykonując ruch obrotowy. Należy pewnie osadzić igłę w urządzeniu poprzez wciśnięcie i przekręcenie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara, następnie należy zdjąć osłonkę prosto z igły. Konsekwencją nieprzestrzegania tej instrukcji może być ukłucie igłą.
3. Do strzykawki należy pobrać ustaloną wcześniej objętość rozpuszczalnika (krok 2).
4. Do fiolki z proszkiem należy wstrzyknąć rozpuszczalnik.
5. Następnie należy usunąć powietrze, by wyrównać ciśnienie w fiolce.
6. Należy wyjąć igłę przytrzymując fiolkę w pozycji pionowej, aby zapobiec wyciekaniu rozpuszczalnika.
7. Należy użyć systemu zabezpieczającego igłę. Należy wcisnąć igłę do osłony używając techniki jednej ręki. Technika jednej ręki polega na DELIKATNYM naciskaniu osłony o płaską powierzchnię. PO NACIŚNIĘCIU OSŁONY (Rys. 1), IGŁA PEWNIE WCHODZI W OSŁONĘ (Rys. 2).
8. Należy wizualnie sprawdzić, czy igła w całości znajduje się w osłonce zabezpieczającej. Urządzenie i zabezpieczoną igłę można usunąć ze strzykawki tylko jeśli wymaga tego specyficzna procedura medyczna. Usuwać z urządzenia zabezpieczającego igłę poprzez ściśnięcie środka końcówki typu Luer kciukiem i palcem wskazującym, trzymając pozostałe trzy palce z dala od końca urządzenia zawierającego ostry koniec igły (Rys. 3).



9. Kilkakrotnie należy pewnie postukać fiolką o twarde podłoże do momentu gdy nie będzie widać już proszku. Powierzchnię należy zabezpieczyć, aby zamortyzować uderzenie. (Patrz rysunek A)



Rysunek A: Należy pewnie postukać w celu wymieszania

10. Należy sprawdzić, czy w fiolce znajdują się nierozpuszczone grudki produktu. Nierozpuszczony proszek ma postać jasnożółtych, suchych grudek przywierających do fiolki. Jeśli grudki pozostały może być konieczne dodatkowe ostukanie fiolki. (Patrz rysunek B)



Nierozpuszczony: widoczne grudki Rozpuszczony: brak grudek
Rysunek B: Należy sprawdzić czy obecny jest nierozpuszczony proszek i w razie potrzeby ponownie postukać fiolką.

11. Należy intensywnie potrząsać fiolką do czasu, gdy kolor i konsystencja zawiesiny staną się jednolite. Produkt w postaci zawiesiny jest nieprzejrzysty i ma barwę żółtą. (Patrz rysunek C)



Rysunek C: Należy intensywnie potrząsać fiolką

W przypadku spienienia się zawiesiny należy pozostawić fiolkę do czasu, aż piana zniknie. Jeśli produktu nie zużyto natychmiast, należy intensywnie wstrząsnąć w celu odtworzenia zawiesiny. Po rozpuszczeniu produkt ZYPADHERA w fiolce pozostaje stabilny do 24 godzin.

Sposób podawania

KROK 1: Wstrzykiwanie produktu ZYPADHERA

W tabeli podano ostateczną objętość zawiesiny produktu ZYPADHERA do wstrzyknięcia. Stężenie olanzapiny w zawiesinie wynosi 150 mg/ml.

Dawka (mg)	Ostateczna objętość do wstrzyknięcia (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Należy określić jaka igła będzie użyta do wstrzyknięcia leku pacjentowi. W celu wykonania wstrzyknięcia u pacjentów otyłych zaleca się użycie igły 50 mm:
   - Jeśli planowane jest użycie do wstrzyknięcia igły 50 mm, należy przymocować zabezpieczoną igłę 19 G, 38 mm do strzykawki i pobrać odpowiednią ilość zawiesiny.
   - Jeśli planowane jest użycie do wstrzyknięcia igły 38 mm, należy przymocować zabezpieczoną igłę 19 G, 50 mm do strzykawki i pobrać odpowiednią ilość zawiesiny.
2. Należy powoli pobrać potrzebną objętość. W fiolce pozostanie niewielka ilość nadmiaru produktu.
3. Należy uruchomić system zabezpieczający igłę i usunąć igłę ze strzykawki.
4. Przed wstrzyknięciem należy przymocować wybraną zabezpieczoną igłę 50 mm lub 38 mm do strzykawki. Po pobraniu zawiesiny z fiolki, należy ją natychmiast wstrzyknąć.
5. Należy wybrać i przygotować odpowiednie miejsce wstrzyknięcia na pośladku. NIE WSTRZYKIWAĆ DOŻYLNIE ANI PODSKÓRNIE.
6. Po wkłuciu igły, należy aspirować przez kilka sekund aby upewnić się, że nie pojawia się krew. Jeśli krew wpłynie do strzykawki, należy usunąć strzykawkę i dawkę, oraz ponownie rozpocząć

procedurę rozpuszczania i podawania produktu. Wstrzyknięcie należy wykonać poprzez przyłożenie stałego, ciągłego nacisku.
NIE NALEŻY MASOWAĆ MIEJSCA WSTRZYKNIĘCIA.

7. Należy uruchomić system zabezpieczający igłę. (Rys. 1 i 2).
8. Fiolki, strzykawkę, zużyte igły, dodatkową igłę i nieużyty rozpuszczalnik należy usunąć zgodnie z odpowiednimi procedurami klinicznymi. Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.