

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPADHERA 210 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 210 mg оланзапин (*olanzapine*). След разтваряне всеки 1 ml от суспензията съдържа 150 mg оланзапин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване:

Прах: жълт плътен

Разтворител: прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Поддържащо лечение при възрастни пациенти с шизофрения, достатъчно стабилизирани по време на остро лечение с перорален оланзапин.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

**САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.** (вж. точка 4.4)

ZYPADHERA трябва да се прилага само чрез интрамускулна инжекция, дълбоко в глутеалната област, от медицински специалист, обучен в подходящата инжекционна техника, и на места, където може да се гарантира наблюдение след инжектирането и достъп до подходящи медицински грижи в случай на предозиране.

След всяка инжекция, пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал поне 3 часа за признаци и симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин. Трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито и да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнения за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали (вж. точка 4.4).

Преди прилагане на ZYPADHERA пациентите трябва да се лекуват първоначално с перорален оланзапин за установяване на поносимостта и повлияването.

За указания за употреба вижте точка 6.6.

Внимавайте да не обърквате ZYPADHERA 210 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване с оланзапин 10 mg прах за инжекционен разтвор.

За да се определи първата доза ZYPADHERA за всички пациенти, трябва да се разгледа схемата в таблица 1.

**Таблица 1 Препоръчвана дозова схема за перорален оланзапин и ZYPADHERA**

Таргетна перорална доза Оланзапин	Препоръчвана начална доза ZYPADHERA	Поддържаща доза след 2 месеца лечение с ZYPADHERA
10 mg/дневно	210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици	150 mg/2 седмици или 300 mg/4 седмици
15 mg/дневно	300 mg/2 седмици	210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици
20 mg/дневно	300 mg/2 седмици	300 mg/2 седмици

#### Адаптиране на дозата

Пациентите трябва да се мониторираат внимателно за признаци на рецидив през първите един до два месеца на лечение. По време на антипсихотично лечение подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва непосредствено да се мониторираат през този период. По време на лечението дозата може впоследствие да се коригира на базата на индивидуалното клинично състояние. След клинична преоценка дозата може да се коригира в диапазона 150 mg до 300 mg всеки 2 седмици или 300 до 405 mg всеки 4 седмици. (таблица 1)

#### Добавяне

Добавянето на перорален оланзапин не е потвърдено в двойно-слепи клинични проучвания. Ако перорално добавяне на оланзапин е клинично показано, то комбинираната обща доза оланзапин от двете форми не трябва да превишава съответната максимална перорална доза оланзапин от 20 mg/дневно.

#### Преминаване на други антипсихотични лекарствени продукти

Няма систематично събрани данни конкретно по отношение на преминаване на пациентите от ZYPADHERA на други антипсихотични лекарствени продукти. Поради бавното разтваряне на оланзапин памоат сол, осигуряващо бавно постоянно освобождаване на оланзапин, което завършва около шест до единадесет месеца след последната инжекция, е необходимо наблюдение от клиницист, особено през първите два месеца след преустановяване на ZYPADHERA, когато се преминава на друг антипсихотичен продукт, и се счита за подходящо от медицинска гледна точка.

#### Пациенти в старческа възраст

ZYPADHERA не е систематично проучван при пациенти в старческа възраст (> 65 години). ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. По-ниска начална доза (150 mg/4 седмици) не е показана рутинно, но трябва да се обмисли при хора на 65 и повече години, когато клинични фактори дават основание за това. Не се препоръчва започване на лечение със ZYPADHERA при пациенти > 75 години (вж. точка 4.4).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

ZYPADHERA не трябва да се използва при такива пациенти, ако не е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. При такива пациенти трябва да се обмисли по-ниска начална доза (150 mg всеки 4 седмици). В случаи на умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh клас А или Б) началната доза трябва да бъде 150 mg всеки 4 седмици и да се увеличава с повишено внимание.

#### Пол

Началната доза и дозовият диапазон не трябва рутинно да се променят при пациентите - жени в сравнение с пациентите - мъже.

### Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон не се нуждаят от рутинна промяна при непушачите в сравнение с пушачите.

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушачи), трябва да се има предвид намаляване на дозата. Когато е показано повишаване на дозата при тези пациенти, то трябва да се извършва с повишено внимание.

### Педиатрични пациенти

ZYPADHERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, поради липса на данни за безопасност и ефективност.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Пациенти, за които е известно, че имат риск от закритоъгълна глаукома.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Трябва да се обърне специално внимание за прилагане на подходяща техника на инжектиране, за да се избегне непреднамереното интравазално или подкожно инжектиране (вж. точка 6.6).

### Употреба при пациенти, които са в остро възбудно или в тежко психотично състояние

ZYPADHERA не трябва да се използва за лечение на пациенти с шизофрения, които са в остро възбудно или тежко психотично състояние, изискващо незабавен контрол на симптомите.

### Постинжекционен синдром

По време на предмаркетингови клинични проучвания с ZYPADHERA при пациенти след инжектиране на ZYPADHERA са съобщавани събития, които се проявяват с признаци и симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин. Тези събития настъпват при <0,1% от инжектираните и приблизително при 1% от пациентите. Повечето от тези пациенти развиват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно разстройство). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресивност, замаяване, слабост, хипертония и гърчове. В повечето случаи първоначалните признаци и симптоми, свързани с това събитие, се появяват в рамките на 1 час след инжектиране и при всички случаи е съобщавано, че пълно възстановяване става в рамките на 24-72 часа след инжектирането. Събития се наблюдават рядко (< 1 на 1 000 инжекции) между 1 и 3 часа и много рядко (< 1 на 10 000 инжекции) след 3 часа. Пациентите трябва да са уведомени относно този потенциален риск и за необходимостта да бъдат наблюдавани за 3 часа в здравно заведение всеки път, когато се прилага ZYPADHERA.

Преди да постави инжекцията медицинският специалист трябва да установи, че пациентът няма да се прибира сам. След всяка инжекция пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал поне 3 часа за признаци и симптоми на предозиране на оланзапин.

Трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнение за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали.

За остатък от деня след инжекцията пациентите трябва да бъдат посъветвани да следят за признаци и симптоми на предозиране вследствие на постинжекционните нежелани лекарствени реакции, да са в състояние да получат помощ, ако се нуждаят и, че не трябва да шофират или да работят с машини (вж. точка 4.7).

Ако парентерални бензодиазепини са крайно необходими за овладяване на постинжекционните нежелани реакции, се препоръчва внимателна оценка на клиничния статус за прекомерна седация и за кардиореспираторна депресия (вж. точка 4.5).

#### Нежелани събития, свързани с мястото на инжектиране

Най-често съобщаваното нежелано събитие, свързано с мястото на инжектиране, е болка. Болшинството от тези събития са съобщавани като „леки” до „умерени” по тежест. В случай, че се наблюдава нежелано събитие, свързано с мястото на приложение, трябва да се вземат подходящи мерки за овладяване на това събитие (вж. точка 4.8).

#### Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин няма одобрено показание за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба точно при тази група пациенти, поради повишаване на смъртността и риска от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 3,5% срещу 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, недоимъчно хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин перорално, в сравнение с плацебо-третираните пациенти, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани лекарствени събития (МСНЛС напр., инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНЛС при пациенти, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 1,3% срещу 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин перорално или с плацебо, които са преживели мозъчно-съдово събитие, са имали предшестващи рискови фактори. Във връзка с лечението с оланзапин като рискови фактори за МСНЛС са идентифицирани възраст > 75 години и съдова/смесена форма на деменция. В тези проучвания не е установена ефективността на оланзапин.

#### Болест на Parkinson

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с лечение с допаминови агонисти, при пациенти с болестта на Parkinson. В клинични проучвания много често са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации и по-често в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8), а пероралният оланзапин не е по-ефективен отколкото плацебо при лечението на психотичните симптоми. В тези проучвания първоначално се е изисквало пациентите да бъдат стабилни при най-ниската ефективна доза от антипаркинсонови лекарствени продукти (допаминов агонист) и да останат на същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозировка по време на проучването. Пероралното прилагане на оланзапин е започнало с доза 2,5 mg/дневно и дозата е титрирана до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Във връзка с перорален оланзапин също са получени съобщения за редки случаи, докладвани като НМС. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, промяна в психичния статус и данни за нестабилност на автономната нервна система (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, обилно изпотяване и сърдечна

дисритмия). Допълнителните признаци могат да включват повишена креатинин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и симптоми, показателни за НМС, или е налице неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, всички антипсихотични лекарства, включително и оланзапин, трябва да се спрат.

#### Хипергликемия и диабет

Хипергликемия и/или развитие, или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, са съобщавани рядко, включително няколко случая с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е съобщавано за предшестващо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящо клинично мониториране съгласно използваните антипсихотични указания. Пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPADHERA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване контрола на глюкозата. Телесното тегло трябва да се контролира редовно.

#### Промени в липидите

Нежелани промени в липидите са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се контролират както е подходящо от клинична гледна точка, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. При пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPADHERA, липидите трябва да се мониторира редовно, съгласно използваните антипсихотични указания.

#### Антихолинергична активност

Макар че оланзапин показва антихолинергична активност *in vitro*, опитът при клинични проучвания показва ниска честотата на свързани събития. Все пак, тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен се препоръчва той да бъде предписван с повишено внимание при пациенти с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и свързани с това състояния.

#### Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази ALAT и ASAT, особено в ранния етап на лечението. Повишено внимание се изисква при пациенти с повишени ALAT и/или ASAT, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, при пациенти с предшестващи състояния, свързани с ограничени функционални резерви на черния дроб, и при пациенти, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALAT и/или ASAT по време на лечението е необходимо проследяване и обмисляне на намаляване на дозата. В случаи, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекъснато.

#### Неутропения

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които по някаква причина са с нисък брой на левкоцитите и/или неутрофилите, при пациенти, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирано подтискане на костния мозък/костно-мозъчна токсичност, при пациенти с подтискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациенти със състояния на хипереозинофилия или с миелопролиферативно заболяване. Неутропения обикновено се съобщава, когато едновременно се прилагат оланзапин и валпроат (вж. точка 4.8).

#### Прекъсване на лечението

При внезапно спиране на пероралния оланзапин много рядко (< 0,01%) са съобщавани остри симптоми като изпотяване, инсомния, тремор, тревожност, гадене или повръщане.

### QT-интервал

В клинични проучвания с перорален оланзапин са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (Fridericia QT корекция [QTcF]  $\geq 500$  милисекунди [msec] по всяко време след изходното ниво при пациенти с изходно ниво на QTcF  $< 500$  msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. В клинични проучвания с оланзапин прах за инжекционен разтвор или с ZYPADHERA оланзапин не се свързва с постоянно удължаване на абсолютния QT- или на QTc- интервала. Трябва обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с вроден синдром на удължен QT-интервал, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагнезиемия.

### Тромбоемболизъм

Много рядко ( $< 0,01\%$ ) е съобщавано за временна връзка на лечението с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозен тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр., обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

### Общо действие върху ЦНС

Като се имат предвид първичните ефекти на оланзапин върху ЦНС, трябва да се внимава при комбинирането с други централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е оланзапин да антагонизира ефектите на директните и индиректни агонисти на допамина.

### Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или изложени на фактори, които могат да намалят гърчовия праг. Рядко са докладвани случаи на гърчове при пациенти, когато са лекувани с оланзапин. При повечето от тези случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност една година или по-малко от година оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на възникнала по време на лечението дискинезия. Все пак рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителната експозиция и затова, ако се проявят признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин, е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Тези симптоми могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст е наблюдавана нечесто ортостатична хипотония. Както и при другите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично измерване на кръвното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Оланзапин не е показан за употреба при лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително повишаване на теллото, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Дългосрочните последствия, свързани с тези събития, не се проучвани и остават неизвестни (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### Употреба при пациенти в старческа възраст (> 75 години)

Няма информация за употребата на ZYPADHERA при пациенти > 75 години. Поради биохимични и физиологични промени и редуция на мускулна маса не се препоръчва започване на лечение с тази лекарствена форма при тази подгрупа пациенти.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

С повишено внимание трябва да се подхожда при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да индуцират хипотония или седация.

#### Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, вещества, които могат специфично да индуцират или инхибират този изоензим, могат да повлияят фармакокинетиката на оланзапин.

#### Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да се индуцира от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до намаляване на концентрациите на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличаване на клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично мониториране и при необходимост може да се обмисли увеличаване на дозата на оланзапин (вж. точка 4.2).

#### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличение на  $C_{max}$  на оланзапин след прилагане на флувоксамин е било 54 % при жени непущачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличение на AUC на оланзапин е било респективно 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или други инхибитори на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли по-ниска начална доза на оланзапин. Намаляване дозата на оланзапин трябва да се има предвид, в случай на започнато лечение с инхибитор на CYP1A2.

Не се установява сигнификантно повлияване на фармакокинетиката на оланзапин от флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), еднократни дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин.

#### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на директните и индиректните допаминови агонисти.

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следователно не се очаква специално взаимодействие, както се потвърждава в *in vivo* проучвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от описаните по-долу активни вещества: трициклични антидепресанти (повлияващи предимно метаболитния път CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не е доказано взаимодействие при едновременно прилагане на оланзапин с литий или бипериден.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показва необходимост от корекция на дозировката на валпроат след включване едновременно на оланзапин.

#### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти, които могат да доведат до депресия на централната нервна система.



Не се препоръчва едновременната употреба на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Parkinson и деменция (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага с повишено внимание едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като опитът при хора е ограничен, оланзапин трябва да се използва по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Много рядко са получавани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при кърмачета, родени от майки, които са приемали оланзапин през 3-ия триместър на бременността.

В проучване на перорален оланзапин при здрави кърмачки оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция при кърмачета (mg/kg) в стационарно състояние е изчислена на 1,8 % от дозата, която е приела майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като, оланзапин може да причини сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени във връзка с управлението на машини, включително моторни превозни средства.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с опасни машини през остатъка от деня след всяка инжекция, поради възможността за случай на постинжекционен синдром, водещ до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4).

#### **4.8 Нежелани лекарствени ефекти**

Наблюдавани са събития на постинжекционен синдром при ZYPADHERA, водещи до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4). Клиничните признаци и симптоми включват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно нарушение). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресия, замаяност, слабост, хипертония и гърчове.

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при пациентите, лекувани с ZYPADHERA, са подобни на тези, наблюдавани при прилагане на перорален оланзапин. В клинични проучвания с ZYPADHERA единствената нежелана реакция, докладвана със статистически значимо по-висока честота в групата на ZYPADHERA в сравнение с плацебо групата, е седация (ZYPADHERA 8,2%, плацебо 2,0%). Сред всички пациенти, третирани с ZYPADHERA, седация е съобщавана при 4,7% от пациентите.

В клинични проучвания с ZYPADHERA честотата на нежеланите лекарствени събития, свързани с мястото на инжектиране, е приблизително 8%. Най-често съобщаваното нежелано лекарствено събитие, свързано с мястото на инжектиране, е болка (5%); някои други съобщени нежелани лекарствени събития са (с намаляваща честота): нодулен тип реакции, еритемен тип

реакции, неспецифични реакции на мястото на инжектиране, дразнене, едемен тип реакции, кръвонасядане, хеморагия и анестезия. Тези събития се наблюдават при около 0,1 до 1,1% от пациентите.

Нежеланите лекарствени ефекти, изброени по-долу, са наблюдавани след прилагане на перорален оланзапин, но могат да настъпят след прилагане на ZYPADHERA.

#### Възрастни

Най-често (наблюдавани при  $\geq 1\%$  от пациентите) съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на оланзапин в клинични проучвания, са сънливост, повишаване на теллото, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, замаяване, акатизия, паркинсонизъм (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 10\%$ ), чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ), нечести ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ), редки ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ), много редки ( $< 0,01\%$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>			
			Алергична реакция
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>		Гърчове, при които в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване <sup>7</sup>
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на QT <sub>c</sub> –	Камерна тахикардия/фибрилация,

		интервала (вж. точка 4.4)	внезапна смърт (вж. точка 4.4)
<b>Съдови нарушения</b>			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи констипация и сухота в устата		Панкреатит
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALAT, ASAT), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
			Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
			Затруднено уриниране
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
			Приапизъм
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>		Високи нива на креатин фосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е наблюдавано през всички изходни стойности на индекса на телесна маса (ИТМ). Повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е много често, а  $\geq 15\%$  спрямо изходното телесно тегло е често. Много често пациенти наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло при дългосрочна експозиция.

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-големи при пациенти без данни за нарушение на регулация на липидите на изходно ниво.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17 \text{ mmol/l}$ ), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$ ). Промени в нивата на общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 5,17 - < 6,2 \text{ mmol}$ ) до най-висока стойност ( $\geq 6,2 \text{ mmol}$ ) са много чести.

<sup>4</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 5,56 \text{ mmol/l}$ ), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 7 \text{ mmol/l}$ ). Промени в глюкозата на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 5,56 - < 7 \text{ mmol/l}$ ) до най-висока стойност ( $\geq 7 \text{ mmol/l}$ ) са много чести.

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69 \text{ mmol/l}$ ), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26 \text{ mmol/l}$ ). Промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 1,69 \text{ mmol/l} - < 2,26 \text{ mmol/l}$ ) до най-висока стойност ( $\geq 2,26 \text{ mmol/l}$ ) са много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е числено по-висока, но без статистически значима разлика, в сравнение с плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти се наблюдава по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липса на подробна информация относно анамнезата за минали отделни остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения, понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин предизвиква по-малко случаи на тардивна дискинезия и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

<sup>7</sup> Остри симптоми като потене, инсомния, тремор, тревожност, гадене и повръщане са докладвани при внезапно спиране на оланзапин.

<sup>8</sup> Свързани клинични прояви (напр., гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

Делът на пациентите с нежелани клинично значими промени в повишаването на теллото, глюкозата, общия/LDL/HDL холестерол или триглицеридите, се увеличава във времето. При възрастни пациенти, които завършват 9-12 месечно лечение, степента на нарастване на средните нива на глюкоза в кръвта се забавя след приблизително 4-6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция лечението с оланзапин се свързва с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са абнормна походка и падания. Често са наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

При клинични проучвания с пациенти с лекарствено-индуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болестта на Parkinson, много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации.

При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и оланзапин води до честота на неутропения 4,1%; потенциален доприносящ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Оланзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теллото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на остро лечение (до 6 седмици). Продължително лечение с

оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполярно разстройство е свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Деца и юноши

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания с дизайн за сравняване на юноши и възрастни, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

Следната таблица обобщава нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само при клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастните при сравними експозиции. Степента на повишаване на теглото и делът на пациентите в юношеска възраст, които имат клинично значимо повишаване на теглото, са по-големи при дългосрочна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 10\%$ ), чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ).

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото <sup>9</sup> , повишени нива на триглицериди <sup>10</sup> , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол <sup>11</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b> <i>Много чести:</i> Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> <i>Чести:</i> Сухота в устата
<b>Хепато-билиарни нарушения</b> <i>Много чести:</i> Повишение на чернодробните трансаминази (ALAT/ASAT; вж. точка 4.4).
<b>Изследвания</b> <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин <sup>12</sup> .

<sup>9</sup> Повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е много често, а  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е често. При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) приблизително половината от пациентите в юношеска възраст наддават  $\geq 15\%$ , а почти една трета наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло. Сред пациентите в юношеска възраст повишаването на телесното тегло е най-голямо при пациентите, които са със свръхтегло или със затлъстяване на изходно ниво.

<sup>10</sup> Наблюдават се при нормални изходни нива на гладно ( $< 1,016$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 1,467$  mmol/l), и промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup> Промени в общия холестерол на гладно от нормални изходни нива ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени в общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>12</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

## 4.9 Предозиране

Ако се наблюдават признаци и симптоми на предозиране, съответстващи на постинжекционния синдром, трябва да се вземат подходящи поддържащи мерки (вж. точка 4.4).

Макар че предозиране е по-малко вероятно при парентерално отколкото при перорално лечение, по-долу е представена референтна информация за предозиране с перорален оланзапин.

### Признаци и симптоми

Много честите симптоми при предозиране (честота > 10%) включват тахикардия, възбуда/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и намалено ниво на съзнание, вариращо от седация до кома.

Други медицински значими последици на предозирането са делир, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни сърдечни нарушения (< 2% от случаите на предозиране) кардио-пулмонален арест. Фатални изходи са докладвани при остро перорално предозиране с доза не по-ниска от 450 mg, но също е докладвано преживяване на остро предозиране с приблизително 2 g перорален оланзапин.

### Лечение на предозирането

За оланзапин няма специфичен антидот. Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на функцията на жизненоважните органи в съответствие с клиничното състояние, включващо лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и поддръжка на дихателната функция. Да не се използват епинефрин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторирането на сърдечно-съдовата система е необходимо за откриване на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03

Оланзапин е антипсихотично, антимаанейно и стабилизиращо настроението средство, което показва широк фармакологичен профил по отношение на множество рецепторни системи.

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ; <100 nM) за серотонин 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; допамин D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; холинергични мускаринови рецептори m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>; α-1 адренергични; и хистаминови H<sub>1</sub> рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показват 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, съответстващ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5-HT<sub>2</sub>, отколкото към допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и по-голяма 5-HT<sub>2</sub> активност в сравнение с D<sub>2</sub> активността при *in vivo* модели.

Електрофизиологични изследвания доказват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност, в дози по-ниски от тези, водещи до катаlepsия – ефект, показателен за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

Ефективността на ZYPADHERA в лечението и поддържащото лечение на шизофрения е в съответствие с установената ефективност на пероралната лекарствена форма на оланзапин.

В проучвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ) при пациенти, лекувани с ZYPADHERA (300 mg/4 седмици), средното заемане на D2 рецепторите е 60% или повече в края на 6-месечния период – ниво, съответстващо на установеното по време на лечение с перорален оланзапин.

Общо 1 469 пациенти с шизофрения са включени с две основни проучвания:

Първото 8-седмично, плацебо контролирано проучване е проведено при възрастни пациенти (n=404) с остри психотични симптоми. Пациентите са рандомизирани да получат инжекции ZYPADHERA 405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици, 210 mg на всеки 2 седмици или плацебо на всеки 2 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. Общият резултат по PANSS (Positive and Negative Symptom Scores) показва значимо подобрение от изходното ниво (изходен среден общ резултат по PANSS 101) до крайната точка (средни промени съответно -22,57, -26,32, -22,49) при всяка от дозите ZYPADHERA (405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици и 210 mg на всеки 2 седмици) в сравнение с плацебо (средна промяна -8,51). При посещенията средната промяна от изходно ниво до крайния общ резултат по PANSS показва, че до ден 3 пациентите от лечебните групи 300 mg/2 седмично и 405 mg/4 седмично имат статистически по-голямо намаляване на общия резултат по PANSS в сравнение с плацебо (съответно -8,6, -8,2, и -5,2). Всичките три лечебни групи на ZYPADHERA показват статистически значимо по-голямо подобрение отколкото плацебо, с начало до края на седмица 1. Тези резултати потвърждават ефективност на ZYPADHERA при лечение в продължение на 8 седмици и ефект на лекарствения продукт, наблюдаван още на 1-вата седмица след започване на лечението с ZYPADHERA.

Второто дългосрочно проучване е при клинично стабилни пациенти (n=1 065) (изходен среден общ резултат по PANSS 54,33 до 57,75), които първоначално са лекувани с перорален оланзапин за 4 до 8 седмици и след това са преминали на перорален оланзапин или на ZYPADHERA за 24 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. При лечебните групи със ZYPADHERA по 150 mg и 300 mg, прилагани всеки 2 седмици (доза, събирани за анализ), и по 405 mg, прилагани всеки 4 седмици, има не по-малка ефективност спрямо комбиниранияте дози от 10, 15 и 20 mg за перорален оланзапин (доза, събирани за анализ), като е оценено по честотите на обостряне на симптомите на шизофренията (съответни честоти на обостряне, 10%, 10% и 7%). Екзацербацията е оценявана посредством влошаване на точките по BPRS позитивната скала (BPRS Positive scale) от PANSS и хоспитализация поради влошаване на позитивните психотични симптоми. При смесената лечебна група с дози 150 mg и 300 mg/2 седмици има не по-малка ефективност спрямо лечебната група с доза 405 mg/4 седмици (честоти на екзацербация 10% за всяка група) на 24-тата седмица след рандомизацията.

#### Педиатрична популация

ZYPADHERA не е проучван при педиатричната популация. Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до данни за краткосрочна ефикасност на перорален оланзапин при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с биполарно разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 юноши. Перорален оланзапин е използван като променяща се доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точка 4.4 и точка 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точка 4.4 и точка 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният циркулиращ в кръвта метаболит е 10-N-глюкуронид. За образуването на N-дезметил и 2-хидроксиметил

метаболитите допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6; и двата показват значително по-ниска *in vivo* фармакологична активност, отколкото оланзапин в проучвания при животни. Преобладаващата фармакологична активност се дължи на изходното вещество оланзапин.

След еднократно интрамускулно инжектиране на ZYPADHERA, бавното разтваряне на оланзапин памоатовата сол в мускулната тъкан започва незабавно и осигурява бавно постоянно освобождаване на оланзапин за повече от четири седмици. Освобождаването постепенно намалява в рамките на осем до дванадесет седмици. Не е необходимо добавяне на антипсихотици при започване на лечението със ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

Комбинирането на профил на освобождаване и схема на прилагане (i.m. инжектиране на всеки две или четири седмици) води до постоянни плазмени концентрации на оланзапин. Плазмените концентрации остават измерими за няколко месеца след всяко инжектиране на ZYPADHERA. Полуживотът на оланзапин след прилагане на ZYPADHERA е 30 дни в сравнение с 30 часа след перорално приложение. Резорбцията и елиминирането завършват приблизително шест до осем месеца след последното инжектиране.

Пероралният оланзапин се разпределя бързо. Свързването на оланзапин с плазмените протеини е приблизително 93% при концентрации в границите от 7 до около 1 000 ng/ml. В плазмата оланзапин е свързан с албумин и  $\alpha$ 1-кисел гликопротеин.

Плазменият клирънс на оланзапин след перорално приложение е по-нисък при жени (18,9 l/час) в сравнение с мъже (27,3 l/час), както и при непущачи (18,6 l/час) в сравнение с пушачи (27,7 l/час). В клинични проучвания с ZYPADHERA са наблюдавани подобни различия във фармакокинетиката между мъже и жени, и между пушачи и непущачи. Все пак степента на влияние на пола или тютюнопушенето върху клирънса на оланзапин е малка в сравнение с общата вариабилност между индивидите.

След многократно интрамускулно прилагане на 150 до 300 mg ZYPADHERA на всяка втора седмица 10-ият до 90-ият перцентил на плазмените концентрации на оланзапин в стационарно състояние са между 4,2 и 73,2 ng/ml. Плазмените концентрации на оланзапин, наблюдавани в дозовия диапазон от 150 mg всеки 4 седмици до 300 mg всеки 2 седмици, илюстрират повишена системна експозиция на оланзапин при повишени дози ZYPADHERA. През първите три месеца на лечение с ZYPADHERA се наблюдава кумулация на оланзапин, но няма допълнителна кумулация по време на продължителна употреба (12 месеца) при пациенти, инжектирани с дози до 300 mg всеки две седмици.

Не са провеждани конкретни проучвания с ZYPADHERA при пациенти в старческа възраст. ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията пациенти в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин. При здрави хора в старческа възраст (65 години и повече) средният елиминационен полуживот е удължен в сравнение с по-млади лица (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, наблюдавана при хора в старческа възраст, е в границите на тази за по-млади лица. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 години дози от 5 до 20 mg/дневно не са свързани с различен профил на нежелани лекарствени реакции.

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/минута) няма значима разлика в средния елиминационен полуживот (37,7 срещу 32,4 часа) или в клирънса (21,2 срещу 25,0 l/час) в сравнение със здрави лица. Проучване mass balance показва, че около 57% от белязания с радиоактивен изотоп оланзапин се установява в урината главно под формата на метаболити. Макар че при пациенти с увредена бъбречна функция не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с бъбречно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).



При пушачи с лека степен на чернодробна дисфункция средният елиминационен полуживот (39,3 часа) на перорално приложен оланзапин е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) – намален, аналогично на здрави непушачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час). Макар че при пациенти с чернодробно увреждане не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с чернодробно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

В изследване на перорален оланзапин, приложен при представители на европейската раса, японци и китайци, не са установени разлики във фармакокинетичните параметри сред трите популации.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните проучвания за безопасност са извършени с използването на оланзапин памоат монохидрат. Основните резултати, установени в проучвания за токсичност при многократно прилагане (плъхове, кучета), в 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове и в проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, зайци), са ограничени до реакции на мястото на инжектиране, за които не могат да се определят NOAEL. Не може да се установи нов токсичен ефект, дължащ се на системна експозиция на оланзапин. Все пак системните концентрации в тези проучвания в повечето случаи са по-ниски от тези, наблюдавани при ефективни нива при проучванията при перорално приложение, затова информацията за перорален оланзапин е дадена по-долу за справка.

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачи са характерни за мощните антипсихотични съединения: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, саливация и потискане на наддаването на телло. Медианата на леталните дози е приблизително 210 mg/kg (при мишки) и 175 mg/kg (при плъхове). Кучетата понасят еднократни перорални дози до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Клиничните признаци включват седация, атаксия, тремор, повишена сърдечна честота, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а по-високи дози - до непълна загуба на съзнание.

#### Токсичност при многократно прилагане

В проучвания при мишки с продължителност до 3 месеца и при плъхове и кучета с продължителност до 1 година, преобладаващите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. Обратимите ефекти, съответстващи на повишени нива на пролактин при плъхове, включват намаляване на теллото на яйчниците и матката, както и морфологични промени във влагалищния епител и в млечните жлези.

Хематологична токсичност: Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително доза-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаляване на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват, обаче, доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, третирани с дози от 8 или 10 mg/kg/дневно (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека при прием на доза от 12 mg), се развива обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните или пролифериращите клетки в костния мозък.

### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенни ефекти. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половите цикли се засягат при дози 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хора), а репродуктивните параметри се засягат при плъхове, на които е давана доза 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при хора). В поколението на плъхове, на които е даван оланзапин, се наблюдават забавяне в развитието на плода и преходно намаляване на нивото на активност при малките животни.

### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност, при пълния набор проведени стандартни тестове, включващи тестове за бактериални мутации и *in vitro* и перорални *in vivo* тестовете при бозайници.

### Карциногенност

Въз основа на резултатите от проучванията при перорално приложение при мишки и плъхове е направено заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Прах

Няма помощни вещества.

Разтворител

Кроскармелоза натрий

Манитол

Полисорбат 80

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен с тези, посочени в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

След разтваряне във флакона: 24 часа. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

Химичната и физичната стабилност на суспензията във флакона е доказана за 24 часа при 20-25 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече 24 часа при температура 20-25°C.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да не се охлажда или замразява.

## 6.5 Данни за опаковката

210 mg прах: стъклен флакон тип I. Бромбутилова запушалка с червенокафява обкатка.  
3 ml разтворител: стъклен флакон тип I. Бутилова запушалка с лилава обкатка.  
Една картонена кутия съдържа един флакон с прах и един флакон с разтворител.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

**САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ В ГЛУТЕАЛНАТА ОБЛАСТ. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.**

### РАЗТВАРЯНЕ

#### **СТЪПКА 1: Събиране и подготовка на материалите**

Други необходими материали:

- Една спринцовка от 3 ml
- Три инжекционни игли 19 G, 38 mm (при пациенти със затлъстяване се препоръчват игли 19 G, 50 mm )

Препоръчва се използването на ръкавици, тъй като ZYPADHERA може да раздразни кожата.

Разтваряйте ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия само с разтворителя за парентерална употреба, осигурен в опаковката, като използвате стандартна асептична техника за разтваряне на продукти за парентерално приложение.

ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия не трябва да се смесва в спринцовката с никакви други вещества, освен разтворителя за парентерална употреба.

#### **СТЪПКА 2: Определяне обема на разтворителя за разтваряне**

Тази таблица осигурява количеството разтворител, необходимо за разтваряне на ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия.

ZYPADHERA концентрация на флакона (mg)	Обем на разтворителя за прибавяне (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Важно е да се отбележи, че във флакона има повече разтворител за разтваряне, отколкото е необходимо.

#### **СТЪПКА 3: Разтваряне на ZYPADHERA**

1. Разрохкайте праха чрез леко почукване на флакона. Инжектирайте необходимия обем разтворител във флакона с прах ZYPADHERA.
2. Изтеглете въздуха, за да се изравнявни налягането във флакона.
3. Отстранете иглата като държите флакона, насочен нагоре, за да се предотврати загуба на разтворител.
4. Почукайте флакона силно и неколккратно върху твърда повърхност, защитена с мека подложка, докато престане да се вижда прах.



Фигура А: Почукайте силно, за да се смеси

5. Разтвореният продукт ще бъде жълт и непрозрачен. Проверете визуално флакона за бучки. Несуспендираният прах изглежда като светложълти, сухи бучки, полепнали по дъното на флакона. Ако бучките остават, може да е необходимо допълнително почукване.



Фигура Б: Проверете за неразтворен прах

6. Разклатете флакона енергично докато суспензията стане гладка на вид и хомогенна на цвят и консистенция.



Фигура В: Разклатете енергично флакона

7. Ако се образува пяна, оставете флакона изправен, за да изчезне пяната. Разтворената ZYPADHERA остава стабилна за 24 часа във флакона. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се разтвори. Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение. Да не се охлажда или замразява.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### СТЪПКА 1: Инжектиране на ZYPADHERA

Тази таблица дава крайните обеми на ZYPADHERA суспензия за инжектиране. Концентрацията на суспензията е 150 mg/ml оланзапин.

Доза (mg)	ZYPADHERA количество на активното вещество във флакон (mg)	Краен обем за инжектиране (ml)
150	210	1,0
210	210	1,4
300	300	2,0
405	405	2,7

1. Използвайте втора игла и бавно изтеглете желаното количество. Малко излишен продукт ще остане във флакона.
2. Отстранете въздушните мехурчета, за да осигурите пълна доза.
3. Сменете с третата игла 19 G (35 mm или 50 mm) преди инжектирането.
4. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовката, ZYPADHERA трябва незабавно да се инжектира.
5. Изберете и подгответе място за инжектиране в седалищната област. **ДА НЕ СЕ ИНЖЕКТИРА ИНТРАВЕНОЗНО.** След въвеждане на иглата в мускула, аспирирайте за няколко секунди, за да се уверите, че не се появява кръв. Ако в спринцовката се изтегли кръв, изхвърлете спринцовката и дозата и подгответе нова доза. Инжектирането трябва да се извърши с устойчиво, постоянно налягане. Не масажирайте мястото на инжектиране.

6. Изхвърлете спринцовката, иглите и неизползвания разтворител съгласно съответните клинични процедури. Флаконът е само за еднократна употреба.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 – 5, NL-3991 RA, Houten, Холандия.

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ЕМЕА/Н/С/890/001 ZYRAPHERA 210 mg - 1 флакон + 1 флакон

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: ДД/ММ/ГГГГ

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPADHERA 300 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 300 mg оланзапин (*olanzapine*). След разтваряне всеки 1 ml от суспензията съдържа 150 mg оланзапин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване:

Прах: жълт плътен

Разтворител: прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Поддържащо лечение при възрастни пациенти с шизофрения, достатъчно стабилизирани по време на остро лечение с перорален оланзапин.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

**САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.** (вж. точка 4.4)

ZYPADHERA трябва да се прилага само чрез интрамускулна инжекция, дълбоко в глутеалната област, от медицински специалист, обучен в подходящата инжекционна техника, и на места, където може да се гарантира наблюдение след инжектирането и достъп до подходящи медицински грижи в случай на предозиране.

След всяка инжекция, пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал поне 3 часа за белези и признаци, съответстващи на предозиране с оланзапин. Трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито и да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнения за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали (вж. точка 4.4).

Преди прилагане на ZYPADHERA пациентите трябва да се лекуват първоначално с перорален оланзапин за установяване на поносимостта и повлияването.

За указания за употреба вижте точка 6.6.

Внимавайте да не обърквате ZYPADHERA 300 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване с оланзапин 10 mg прах за инжекционен разтвор.

За да се определи първата доза ZYPADHERA за всички пациенти, трябва да се разгледа схемата в таблица 1.

**Таблица 1 Препоръчвана дозова схема за перорален оланзапин и ZYPADHERA**

Таргетна перорална доза Оланзапин	Препоръчвана начална доза ZYPADHERA	Поддържаща доза след 2 месеца лечение с ZYPADHERA
10 mg/дневно	210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици	150 mg/2 седмици или 300 mg/4 седмици
15 mg/дневно	300 mg/2 седмици	210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици
20 mg/дневно	300 mg/2 седмици	300 mg/2 седмици

#### Адаптиране на дозата

Пациентите трябва да се мониторираат внимателно за признаци на рецидив през първите един до два месеца на лечение. По време на антипсихотично лечение подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва непосредствено да се мониторираат през този период. По време на лечението дозата може впоследствие да се коригира на базата на индивидуалното клинично състояние. След клинична преоценка дозата може да се коригира в диапазона 150 mg до 300 mg всеки 2 седмици или 300 до 405 mg всеки 4 седмици. (таблица 1)

#### Добавяне

Добавянето на перорален оланзапин не е потвърдено в двойно-слепи клинични проучвания. Ако перорално добавяне на оланзапин е клинично показано, то комбинираната обща доза оланзапин от двете форми не трябва да превишава съответната максимална перорална доза оланзапин от 20 mg/дневно.

#### Преминаване на други антипсихотични лекарствени продукти

Няма систематично събрани данни конкретно по отношение на преминаване на пациентите от ZYPADHERA на други антипсихотични лекарствени продукти. Поради бавното разтваряне на оланзапин памоат сол, осигуряващо бавно постоянно освобождаване на оланзапин, което завършва за около шест до единадесет месеца след последната инжекция, е необходимо наблюдение от клиницист, особено през първите два месеца след преустановяване на ZYPADHERA, когато се преминава на друг антипсихотичен продукт, и се счита за подходящо от медицинска гледна точка.

#### Пациенти в старческа възраст

ZYPADHERA не е систематично проучван при пациенти в старческа възраст (> 65 години). ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. По-ниска начална доза (150 mg/4 седмици) не е показана рутинно, но трябва да се обмисли при хора на 65 и повече години, когато клинични фактори дават основание за това. Не се препоръчва започване на лечение със ZYPADHERA при пациенти > 75 години (вж. точка 4.4).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

ZYPADHERA не трябва да се използва при такива пациенти, ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. При такива пациенти трябва да се обмисли по-ниска начална доза (150 mg всеки 4 седмици). В случаи на умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh клас А или Б) началната доза трябва да бъде 150 mg всеки 4 седмици и да се увеличава с повишено внимание.

#### Пол

Началната доза и дозовият диапазон не трябва рутинно да се променят при пациентите - жени в сравнение с пациентите - мъже.

### Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон не се нуждаят от рутинна промяна при непушачите в сравнение с пушачите.

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушачи), трябва да се има предвид намаляване на дозата. Когато е показано повишаване на дозата при тези пациенти, то трябва да се извършва с повишено внимание.

### Педиатрични пациенти

ZYPADHERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, поради липса на данни за безопасност и ефективност.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Пациенти, за които е известно, че имат риск от закритоъгълна глаукома.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Трябва да се обърне специално внимание за прилагане на подходяща техника на инжектиране, за да се избегне непреднамереното интравазално или подкожно инжектиране (вж. точка 6.6).

### Употреба при пациенти, които са в остро възбудно или в тежко психотично състояние

ZYPADHERA не трябва да се използва за лечение на пациенти с шизофрения, които са в остро възбудно или тежко психотично състояние, изискващо незабавен контрол на симптомите.

### Постинжекционен синдром

По време на предмаркетингови клинични проучвания с ZYPADHERA при пациенти след инжектиране на ZYPADHERA са съобщавани събития, които се проявяват с признаци и симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин. Тези събития настъпват при <0,1% от инжектираните и приблизително при 1% от пациентите. Повечето от тези пациенти развиват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно разстройство). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресивност, замаяване, слабост, хипертония и гърчове. В повечето случаи първоначалните признаци и симптоми, свързани с това събитие, се появяват в рамките на 1 час след инжектиране и при всички случаи е съобщавано, че пълно възстановяване става в рамките на 24-72 часа след инжектирането. Събитията се наблюдават рядко (< 1 на 1 000 инжекции) между 1 и 3 часа и много рядко (< 1 на 10 000 инжекции) след 3 часа. Пациентите трябва да са уведомени относно този потенциален риск и за необходимостта да бъдат наблюдавани за 3 часа в здравно заведение всеки път, когато се прилага ZYPADHERA.

Преди да постави инжекцията медицинският специалист трябва да установи, че пациентът няма да се прибира сам. След всяка инжекция пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал поне 3 часа за признаци и симптоми на предозиране на оланзапин.

Трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнение за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали.

За остатък от деня след инжекцията пациентите трябва да бъдат посъветвани да следят за признаци и симптоми на предозиране вследствие на постинжекционните нежелани лекарствени реакции, да са в състояние да получат помощ, ако се нуждаят, и че не трябва да шофират или да работят с машини (вж. точка 4.7).



Ако парентерални бензодиазепини са крайно необходими за овладяване на постинжекционните нежелани реакции, се препоръчва внимателна оценка на клиничния статус за прекомерна седация и за кардиореспираторна депресия (вж. точка 4.5).

#### Нежелани събития, свързани с мястото на инжектиране

Най-често съобщаваното нежелано събитие, свързано с мястото на инжектиране, е болка. Болшинството от тези събития са съобщавани като „леки“ до „умерени“ по тежест. В случай, че се наблюдава нежелано събитие, свързано с мястото на приложение, трябва да се вземат подходящи мерки за управление на това събитие (вж. точка 4.8).

#### Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин няма одобрено показание за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба точно при тази група пациенти, поради повишаване на смъртността и риска от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 3,5% срещу 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, недоимъчно хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин перорално, в сравнение с плацебо-третираните пациенти, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани лекарствени събития (МСНЛС напр., инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНЛС при пациенти, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 1,3% срещу 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин перорално или с плацебо, които са преживели мозъчно-съдово събитие, са имали предшестващи рискови фактори. Във връзка с лечението с оланзапин като рискови фактори за МСНЛС са идентифицирани възраст > 75 години и съдова/смесена форма на деменция. В тези проучвания не е установена ефективността на оланзапин.

#### Болест на Parkinson

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с лечение с допаминови агонисти, при пациенти с болестта на Parkinson. В клинични проучвания много често са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации и по-често в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8), а пероралният оланзапин не е по-ефективен отколкото плацебо при лечението на психотичните симптоми. В тези проучвания първоначално се е изисквало пациентите да бъдат стабилни при най-ниската ефективна доза от антипаркинсонови лекарствени продукти (допаминов агонист) и да останат на същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозировка по време на проучването. Пероралното прилагане на оланзапин е започнало с доза 2,5 mg/дневно и дозата е титрирана до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Във връзка с перорален оланзапин също са получени съобщения за редки случаи, докладвани като НМС. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, промяна в психичния статус и данни за нестабилност на автономната нервна система (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, обилно изпотяване и сърдечна

дисритмия). Допълнителните признаци могат да включват повишена креатинин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и симптоми, показателни за НМС, или е налице неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, всички антипсихотични лекарства, включително и оланзапин, трябва да се спрат.

#### Хипергликемия и диабет

Хипергликемия и/или развитие, или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, са съобщавани рядко, включително няколко случая с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е съобщавано за предшестващо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящо клинично мониториране съгласно използваните антипсихотични указания. Пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPADHERA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване контрола на глюкозата. Телесното тегло трябва да се контролира редовно.

#### Промени в липидите

Нежелани промени в липидите са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се контролират както е подходящо от клинична гледна точка, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. При пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPADHERA, липидите трябва да се мониторира редовно съгласно използваните антипсихотични указания.

#### Антихолинергична активност

Макар че оланзапин показва антихолинергична активност *in vitro*, опитът при клинични проучвания показва ниска честотата на свързани събития. Все пак, тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен, се препоръчва той да бъде предписван с повишено внимание при пациенти с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и свързани с това състояния.

#### Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази ALAT и ASAT, особено в ранния етап на лечението. Повишено внимание се изисква при пациенти с повишени ALAT и/или ASAT, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, при пациенти с предшестващи състояния, свързани с ограничени функционални резерви на черния дроб, и при пациенти, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALAT и/или ASAT по време на лечението е необходимо проследяване и обмисляне на намаляване на дозата. В случаи, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекъснато.

#### Неутропения

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които по някаква причина са с нисък брой на левкоцитите и/или неутрофилите, при пациенти, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирано подтискане на костния мозък/костно-мозъчна токсичност, при пациенти с подтискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациенти със състояния на хипереозинофилия или с миелопролиферативно заболяване. Неутропения обикновено се съобщава, когато едновременно се прилагат оланзапин и валпроат (вж. точка 4.8).

#### Прекъсване на лечението

При внезапно спиране на пероралния оланзапин много рядко (< 0,01%) са съобщавани остри симптоми като изпотяване, инсомния, тремор, тревожност, гадене или повръщане.

### QT-интервал

В клинични проучвания с перорален оланзапин са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (Fridericia QT корекция [QTcF]  $\geq 500$  милисекунди [msec] по всяко време след изходното ниво при пациенти с изходно ниво на QTcF  $< 500$  msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. В клинични проучвания с оланзапин прах за инжекционен разтвор или с ZYPADHERA оланзапин не се свързва с постоянно удължаване на абсолютния QT- или на QTc- интервала. Трябва обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с вроден синдром на удължен QT-интервал, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагниемия.

### Тромбоемболизъм

Много рядко ( $< 0,01\%$ ) е съобщавано за временна връзка на лечението с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозен тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр., обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

### Общо действие върху ЦНС

Като се имат предвид първичните ефекти на оланзапин върху ЦНС, трябва да се внимава при комбинирането с други централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е оланзапин да антагонизира ефектите на директните и индиректни агонисти на допамина.

### Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или изложени на фактори, които могат да намалят гърчовия праг. Рядко са докладвани случаи на гърчове при пациенти, когато са лекувани с оланзапин. При повечето от тези случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност една година или по-малко от година оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на възникнала по време на лечението дискинезия. Все пак рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителната експозиция и затова, ако се проявят признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин, е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Тези симптоми могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст е наблюдавана нечесто ортостатична хипотония. Както и при другите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично измерване на кръвното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Оланзапин не е показан за употреба при лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително повишаване на теллото, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Дългосрочните последствия, свързани с тези събития, не се проучвани и остават неизвестни (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### Употреба при пациенти в старческа възраст (> 75 години)

Няма информация за употребата на ZYPADHERA при пациенти > 75 години. Поради биохимични и физиологични промени и редуция на мускулна маса не се препоръчва започване на с тази лекарствена форма при тази подгрупа пациенти.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

С повишено внимание трябва да се подхожда при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да индуцират хипотония или седация.

#### Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, вещества, които могат специфично да индуцират или инхибират този изоензим, могат да повлияят фармакокинетиката на оланзапин.

#### Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да се индуцира от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до намаляване на концентрациите на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличаване на клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично мониториране и при необходимост може да се обмисли увеличаване на дозата на оланзапин (вж. точка 4.2).

#### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличение на  $C_{max}$  на оланзапин след прилагане на флувоксамин е било 54 % при жени непущачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличение на AUC на оланзапин е било респективно 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или други инхибитори на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли по-ниска начална доза на оланзапин. Намаляване дозата на оланзапин трябва да се има предвид, в случай на започнато лечение с инхибитор на CYP1A2.

Не се установява сигнификантно повлияване на фармакокинетиката на оланзапин от флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), еднократни дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин.

#### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на директните и индиректните допаминови агонисти.

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следователно не се очаква специално взаимодействие, както се потвърждава в *in vivo* проучвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от описаните по-долу активни вещества: трициклични антидепресанти (повлияващи предимно метаболитния път CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не е доказано взаимодействие при едновременно прилагане на оланзапин с литий или бипериден.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показва необходимост от корекция на дозировката на валпроат след включване едновременно на оланзапин.

#### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти, които могат да доведат до депресия на централната нервна система.

Не се препоръчва едновременната употреба на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Parkinson и деменция (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага с повишено внимание едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като опитът при хора е ограничен, оланзапин трябва да се използва по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Много рядко са получавани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при кърмачета, родени от майки, които са приемали оланзапин през 3-ия триместър на бременността.

В проучване на перорален оланзапин при здрави кърмачки, оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция при кърмачета (mg/kg) в стационарно състояние е изчислена на 1,8 % от дозата, която е приела майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като, оланзапин може да причини сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени във връзка с управлението на машини, включително моторни превозни средства.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с опасни машини през остатъка от деня след всяка инжекция, поради възможността за случай на постинжекционен синдром, водещ до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4).

#### **4.8 Нежелани лекарствени ефекти**

Наблюдавани са събития на постинжекционен синдром при ZYPADHERA, водещи до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4). Клиничните признаци и симптоми включват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно нарушение). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресия, замаяност, слабост, хипертония и гърчове.

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при пациентите, лекувани с ZYPADHERA, са подобни на тези, наблюдавани при прилагане на перорален оланзапин. В клинични проучвания с ZYPADHERA единствената нежелана реакция, докладвана със статистически значимо по-висока честота в групата на ZYPADHERA в сравнение с плацебо групата, е седация (ZYPADHERA 8,2%, плацебо 2,0%). Сред всички пациенти, третирани с ZYPADHERA, седация е съобщавана при 4,7% от пациентите.

В клинични проучвания с ZYPADHERA честотата на нежеланите лекарствени събития, свързани с мястото на инжектиране, е приблизително 8%. Най-често съобщаваното нежелано лекарствено събитие, свързано с мястото на инжектиране, е болка (5%); някои други съобщени нежелани лекарствени събития са (с намаляваща честота): нодулен тип реакции, еритемен тип

реакции, неспецифични реакции на мястото на инжектиране, дразнене, едемен тип реакции, кръвонасядане, хеморагия и анестезия. Тези събития се наблюдават при около 0,1 до 1,1% от пациентите.

Нежеланите лекарствени ефекти, изброени по-долу, са наблюдавани след прилагане на перорален оланзапин, но могат да настъпят след прилагане на ZYPADHERA.

### Възрастни

Най-често (наблюдавани при  $\geq 1\%$  от пациентите) съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на оланзапин в клинични проучвания, са сънливост, повишаване на теллото, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, замаяване, акатизия, паркинсонизъм (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 10\%$ ), чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ), нечести ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ), редки ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ), много редки ( $< 0,01\%$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>			
			Алергична реакция
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>		Гърчове, при които в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване <sup>7</sup>
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на QT <sub>c</sub> –	Камерна тахикардия/фибрилация,

		интервала (вж. точка 4.4)	внезапна смърт (вж. точка 4.4)
<b>Съдови нарушения</b>			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи констипация и сухота в устата		Панкреатит
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALAT, ASAT), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
			Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
			Затруднено уриниране
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
			Приапизъм
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>		Високи нива на креатин фосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е наблюдавано през всички изходни стойности на индекса на телесна маса (ИТМ). Повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е много често, а  $\geq 15\%$  спрямо изходното телесно тегло е често. Много често пациенти наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло при дългосрочна експозиция.

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-големи при пациенти без данни за нарушение на регулация на липидите на изходното ниво.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени в нивата на общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol) са много чести.

<sup>4</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 5,56$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 7$  mmol/l). Промени в глюкозата на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 7$  mmol/l) са много чести.

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е числено по-висока, но без статистически значима разлика, в сравнение с плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти се наблюдава по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липса на подробна информация относно анамнезата за минали отделни остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения, понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин предизвиква по-малко случаи на тардивна дискинезия и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

<sup>7</sup> Остри симптоми като потене, инсомния, тремор, тревожност, гадене и повръщане са докладвани при внезапно спиране на оланзапин.

<sup>8</sup> Свързани клинични прояви (напр., гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

Делът на пациентите с нежелани клинично значими промени в повишаването на теллото, глюкозата, общия/LDL/HDL холестерол или триглицеридите, се увеличава във времето. При възрастни пациенти, които завършват 9-12 месечно лечение, степента на нарастване на средните нива на глюкоза в кръвта се забавя след приблизително 4-6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция лечението с оланзапин се свързва с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са абнормна походка и падания. Често са наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

При клинични проучвания с пациенти с лекарствено-индуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болестта на Parkinson, много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации.

При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и оланзапин води до честота на неутропения 4,1%; потенциален доприносящ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Оланзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теллото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на остро лечение (до 6 седмици). Продължително лечение с



оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполярно разстройство е свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Деца и юноши

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания с дизайн за сравняване на юноши и възрастни, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

Следната таблица обобщава нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само при клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастните при сравними експозиции. Степента на повишаване на теглото и делът на пациентите в юношеска възраст, които имат клинично значимо повишаване на теглото, са по-големи при дългосрочна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 10\%$ ), чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ).

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото <sup>9</sup> , повишени нива на триглицериди <sup>10</sup> , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол <sup>11</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b> <i>Много чести:</i> Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> <i>Чести:</i> Сухота в устата
<b>Хепато-билиарни нарушения</b> <i>Много чести:</i> Повишение на чернодробните трансаминази (ALAT/ASAT; вж. точка 4.4).
<b>Изследвания</b> <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин <sup>12</sup> .

<sup>9</sup> Повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е много често, а  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е често. При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) приблизително половината от пациентите в юношеска възраст наддават  $\geq 15\%$ , а почти една трета наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло. Сред пациентите в юношеска възраст повишаването на телесното тегло е най-голямо при пациентите, които са със свръхтегло или със затлъстяване на изходно ниво.

<sup>10</sup> Наблюдават се при нормални изходни нива на гладно ( $< 1,016$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 1,467$  mmol/l), и промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup> Промени в общия холестерол на гладно от нормалните изходни нива ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени в общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>12</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

## 4.9 Предозиране

Ако се наблюдават признаци и симптоми на предозиране, съответстващи на постинжекционния синдром, трябва да се вземат подходящи поддържащи мерки (вж. точка 4.4).

Макар че предозиране е по-малко вероятно при парентерален отколкото при перорално лечение, по-долу е представена референтна информация за предозиране с перорален оланзапин.

### Признаци и симптоми

Много честите симптоми при предозиране (честота > 10%) включват тахикардия, възбуда/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и намалено ниво на съзнание, вариращо от седация до кома.

Други медицински значими последици на предозирането са делир, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни сърдечни нарушения (< 2% от случаите на предозиране) кардио-пулмонален арест. Фатални изходи са докладвани при остро перорално предозиране с доза не по-ниска от 450 mg, но също е докладвано преживяване на остро предозиране с приблизително 2 g перорален оланзапин.

### Лечение на предозирането

За оланзапин няма специфичен антидот. Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на функцията на жизненоважните органи в съответствие с клиничното състояние, включващо лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и поддръжка на дихателната функция. Да не се използват епинефрин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторирането на сърдечно-съдовата система е необходимо за откриване на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: diaзепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03

Оланзапин е антипсихотично, антиманийно и стабилизиращо настроението средство, което показва широк фармакологичен профил по отношение на множество рецепторни системи.

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ; <100 nM) за серотонин 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; допамин D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; холинергични мускаринови рецептори m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>; α-1 адренергични; и хистаминови H<sub>1</sub> рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показват 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, съответстващ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5-HT<sub>2</sub>, отколкото към допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и по-голяма 5-HT<sub>2</sub> активност в сравнение с D<sub>2</sub> активността при *in vivo* модели.

Електрофизиологични изследвания доказват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност, в дози по-ниски от тези, водещи до катаlepsия – ефект, показателен за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

Ефективността на ZYPADHERA в лечението и поддържащото лечение на шизофрения в съответствие с установената ефективност на пероралната лекарствена форма на оланзапин.

В проучвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ) при пациенти, лекувани с ZYPADHERA (300 mg/4 седмици), средното заемане на D2 рецепторите е 60% или повече в края на 6-месечния период – ниво, съответстващо на установеното по време на лечение с перорален оланзапин.

Общо 1 469 пациенти с шизофрения са включени с две основни проучвания:

Първото 8-седмично, плацебо контролирано проучване е проведено при възрастни пациенти (n=404) с остри психотични симптоми. Пациентите са рандомизирани да получат инжекции ZYPADHERA 405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици, 210 mg на всеки 2 седмици или плацебо на всеки 2 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. Общият резултат по PANSS (Positive and Negative Symptom Scores) показва значимо подобрение от изходното ниво (изходен среден общ резултат по PANSS 101) до крайната точка (съответно средни промени -22,57, -26,32, -22,49) при всяка от дозите ZYPADHERA (405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици и 210 mg на всеки 2 седмици) в сравнение с плацебо (средна промяна -8,51). При посещенията средната промяна от изходния до крайния общ резултат по PANSS показва, че до ден 3 пациентите от лечебните групи 300 mg/2 седмично и 405 mg/4 седмично имат статистически по-голямо намаляване на общия резултат по PANSS в сравнение с плацебо (съответно -8,6, -8,2, и -5,2). Всичките три лечебни групи на ZYPADHERA показват статистически значимо по-голямо подобрение отколкото плацебо, с начало до края на седмица 1. Тези резултати потвърждават ефективност на ZYPADHERA при лечение в продължение на 8 седмици и ефект на лекарствения продукт, наблюдаван още на 1-вата седмица след започване на лечението с ZYPADHERA.

Второто дългосрочно проучване е при клинично стабилни пациенти (n=1 065) (изходен среден общ резултат по PANSS 54,33 до 57,75), които първоначално са лекувани с перорален оланзапин за 4 до 8 седмици и след това са преминали на перорален оланзапин или на ZYPADHERA за 24 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. При лечебните групи със ZYPADHERA по 150 mg и 300 mg, прилагани на всеки 2 седмици (доза, събирани за анализ), и по 405 mg, прилагани всеки 4 седмици, има не по-малка ефективност спрямо комбиниранияте дози от 10, 15 и 20 mg за перорален оланзапин (доза, събирани за анализ), както е оценено по честотите на обостряне на симптомите на шизофренията (съответни честоти на обостряне, 10%, 10% и 7%). Екзацербацията е оценявана посредством влошаване на точките по BPRS позитивната скала (BPRS Positive scale) от PANSS и хоспитализация поради влошаване на позитивните психотични симптоми. При смесената лечебна група с дози 150 mg и 300 mg/2 седмици има не по-малка ефективност спрямо лечебната група с доза 405 mg/4 седмици (честоти на екзацербация 10% за всяка група) на 24-тата седмица след рандомизацията.

#### Педиатрична популация

ZYPADHERA не е проучван при педиатричната популация. Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до данните за краткосрочна ефикасност на перорален оланзапин при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с биполарно разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 юноши. Перорален оланзапин е използван като променяща се доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точка 4.4 и точка 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точка 4.4 и точка 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният циркулиращ в кръвта метаболит е 10-N-глюкуронид. За образуването на N-дезметил и 2-хидроксиметил

метаболитите допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6; и двата показват значително по-ниска *in vivo* фармакологична активност, отколкото оланзапин в проучвания при животни. Преобладаващата фармакологична активност се дължи на изходното вещество оланзапин.

След еднократно интрамускулно инжектиране на ZYPADHERA бавното разтваряне на оланзапин памоатовата сол в мускулната тъкан започва незабавно и осигурява бавно постоянно освобождаване на оланзапин за повече от четири седмици. Освобождаването постепенно намалява в рамките на осем до дванадесет седмици. Не е необходимо добавяне на антипсихотици при започване на лечението със ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

Комбинирането на профил на освобождаване и схема на прилагане (i.m. инжектиране на всеки две или четири седмици) води до постоянни плазмени концентрации на оланзапин. Плазмените концентрации остават измерими за няколко месеца след всяко инжектиране на ZYPADHERA. Полуживотът на оланзапин след прилагане на ZYPADHERA е 30 дни в сравнение с 30 часа след перорално приложение. Резорбцията и елиминирането завършват приблизително шест до осем месеца след последното инжектиране.

Пероралният оланзапин се разпределя бързо. Свързването на оланзапин с плазмените протеини е приблизително 93% при концентрации в границите от 7 до около 1 000 ng/ml. В плазмата оланзапин е свързан с албумин и  $\alpha$ 1-кисел гликопротеин.

Плазменият клирънс на оланзапин след перорално приложение е по-нисък при жени (18,9 l/час) в сравнение с мъже (27,3 l/час), както и при непущачи (18,6 l/час) в сравнение с пушачи (27,7 l/час). В клинични проучвания с ZYPADHERA са наблюдавани подобни различия във фармакокинетиката между мъже и жени, и между пушачи и непущачи. Все пак степента на влияние на пола или тютюнопушенето върху клирънса на оланзапин е малка в сравнение с общата вариабилност между индивидите.

След многократно интрамускулно прилагане на 150 до 300 mg ZYPADHERA на всяка втора седмица 10-ият до 90-ият перцентил на плазмените концентрации на оланзапин в стационарно състояние са между 4,2 и 73,2 ng/ml. Плазмените концентрации на оланзапин, наблюдавани в дозовия диапазон от 150 mg всеки 4 седмици до 300 mg всеки 2 седмици, илюстрират повишена системна експозиция на оланзапин при повишени дози ZYPADHERA. През първите три месеца на лечение с ZYPADHERA се наблюдава кумулация на оланзапин, но няма допълнителна кумулация по време на продължителна употреба (12 месеца) при пациенти, инжектирани с дози 300 mg всеки две седмици.

Не са провеждани конкретни проучвания с ZYPADHERA при пациенти в старческа възраст. ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията пациенти в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин. При здрави хора в старческа възраст (65 години и повече) средният елиминационен полуживот е удължен в сравнение с по-млади лица (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, наблюдавана при хора в старческа възраст е в границите на тази за по-млади лица. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 години дози от 5 до 20 mg/дневно не са свързани с различен профил на нежелани лекарствени събития.

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/минута) няма значима разлика в средния елиминационен полуживот (37,7 срещу 32,4 часа) или в клирънса (21,2 срещу 25,0 l/час) в сравнение със здрави лица. Проучване mass balance показва, че около 57% от белязания с радиоактивен изотоп оланзапин се установява в урината главно под формата на метаболити. Макар че при пациенти с увредена бъбречна функция не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с бъбречно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

При пушачи с лека степен на чернодробна дисфункция средният елиминационен полуживот на (39,3 часа) на перорално приложен оланзапин е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) – намален, аналогично на здрави непушачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час). Макар че при пациенти с чернодробно увреждане не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с чернодробно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

В изследване на перорален оланзапин, приложен при представители на европейската раса, японци и китайци, не са установени разлики във фармакокинетичните параметри сред трите популации.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните проучвания за безопасност са извършени с използването на оланзапин памоат монохидрат. Основните резултати, установени в проучвания за токсичност при многократно прилагане (плъхове, кучета), в 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове и в проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, зайци), са ограничени до реакции на мястото на инжектиране, за които не могат да се определят NOAEL. Не може да се установи нов токсичен ефект, дължащ се на системна експозиция на оланзапин. Все пак системните концентрации в тези проучвания в повечето случаи са по-ниски от тези, наблюдавани при ефективни нива при проучванията при перорално приложение, затова информацията за перорален оланзапин е дадена по-долу за справка.

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачи са характерни за мощните антипсихотични съединения: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, саливация и потискане на наддаването на телло. Медианата на леталните дози е приблизително 210 mg/kg (при мишки) и 175 mg/kg (при плъхове). Кучетата понасят еднократни перорални дози до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Клиничните признаци включват седация, атаксия, тремор, повишена сърдечна честота, затруднено дишане, миоа и анорексия. При маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а по-високи дози - до непълна загуба на съзнание.

#### Токсичност при многократно прилагане

В проучвания при мишки с продължителност до 3 месеца и при плъхове и кучета с продължителност до 1 година, преобладаващите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. Обратимите ефекти, съответстващи на повишени нива на пролактин при плъхове, включват намаляване на теллото на яйчниците и матката, както и морфологични промени във влагалищния епител и в млечните жлези.

Хематологична токсичност: Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително доза-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаляване на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват, обаче, доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, третирани с дози от 8 или 10 mg/kg/дневно (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека при прием на доза от 12 mg), се развива обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните или пролифериращите клетки в костния мозък.

### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенни ефекти. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половите цикли се засягат при дози 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хора), а репродуктивните параметри се засягат при плъхове, на които е давана доза 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при хора). В поколението на плъхове, на които е даван оланзапин, се наблюдават забавяне в развитието на плода и преходно намаляване на нивото на активност при малките животни.

### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност, при пълния набор проведени стандартни тестове, включващи тестове за бактериални мутации и *in vitro* и перорални *in vivo* тестовете при бозайници.

### Карциногенност

Въз основа на резултатите от проучвания при перорално приложение при мишки и плъхове е направено заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Прах

Няма помощни вещества.

Разтворител

Кроскармелоза натрий

Манитол

Полисорбат 80

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен с тези, посочени в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

След разтваряне във флакона: 24 часа. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

Химичната и физичната стабилност на суспензията във флакона е доказана за 24 часа при 20-25 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече 24 часа при температура 20-25°C.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да не се охлажда или замразява.

## 6.5 Данни за опаковката

300 mg прах: стъклен флакон тип I. Бромбутилова запушалка с червенокафява обкатка.  
3 ml разтворител: стъклен флакон тип I. Бутилова запушалка с лилава обкатка.  
Една картонена кутия съдържа един флакон с прах и един флакон с разтворител.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

**САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ В ГЛУТЕАЛНАТА ОБЛАСТ САМО. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.**

### РАЗТВАРЯНЕ

#### **СТЪПКА 1: Събиране и подготовка на материалите**

Други необходими материали:

- Една спринцовка от 3 ml
- Три инжекционни игли 19 G, 38 mm (при пациенти със затлъстяване се препоръчват игли 19 G, 50 mm)

Препоръчва се използването на ръкавици, тъй като ZYPADHERA може да раздразни кожата.

Разтваряйте ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия само с разтворителя за парентерална употреба, осигурен в опаковката, като използвате стандартна асептична техника за разтваряне на продукти за парентерално приложение.

ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия не трябва да се смесва в спринцовката с никакви други вещества, освен разтворителя за парентерална употреба.

#### **СТЪПКА 2: Определяне обема на разтворителя за разтваряне**

Тази таблица осигурява количеството разтворител, необходимо за разтваряне на ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия.

ZYPADHERA концентрация на флакона (mg)	Обем на разтворителя за прибавяне (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Важно е да се отбележи, че във флакона има повече разтворител за разтваряне, отколкото е необходимо.

#### **СТЪПКА 3: Разтваряне на ZYPADHERA**

1. Разрохкайте праха чрез леко почукване на флакона. Инжектирайте необходимия обем разтворител във флакона с прах ZYPADHERA.
2. Изтеглете въздуха, за да се изравни налягането във флакона.
3. Отстранете иглата като дръжете флакона, насочен нагоре, за да се предотврати загуба на разтворител.
4. Почукайте флакона силно и неколккратно върху твърда повърхност, защитена с мека подложка, докато престане да се вижда прах.



Фигура А: Почукайте силно, за да се смеси

5. Разтвореният продукт ще бъде жълт и непрозрачен. Проверете визуално флакона за бучки. Несуспендираният прах изглежда като светло жълти, сухи бучки, полепнали по дъното на флакона. Ако бучките остават, може да е необходимо допълнително почукване.



Фигура Б: Проверете за неразтворен прах

6. Разклатете флакона енергично докато суспензията стане гладка на вид и хомогенна по цвят и консистенция.



Фигура В: Разклатете енергично флакона

7. Ако се образува пяна, оставете флакона изправен, за да изчезне пяната. Разтворената ZYPADHERA остава стабилна за 24 часа във флакона. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се ре-суспендира. Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение. Да не се охлажда или замразява.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### СТЪПКА 1: Инжектиране на ZYPADHERA

Тази таблица дава крайните обеми на ZYPADHERA суспензия за инжектиране.

Концентрацията на суспензията е 150 mg/ml оланзапин.

Доза (mg)	ZYPADHERA количество на активното вещество във флакона (mg)	Краен обем за инжектиране (ml)
150	210	1,0
210	210	1,4
300	300	2,0
405	405	2,7

1. Използвайте втора игла и бавно изтеглете желаното количество. Малко излишен продукт ще остане във флакона.
2. Отстранете въздушните мехурчета, за да осигурите пълна доза.
3. Сменете с третата игла 19-G (35 mm или 50 mm) преди инжектирането.



4. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовката, ZYPADHERA трябва незабавно да се инжектира.
5. Изберете и подгответе място за инжектиране в седалищната област. **ДА НЕ СЕ ИНЖЕКТИРА ИНТРАВЕНОЗНО.** След въвеждане на иглата в мускула, аспирирайте за няколко секунди, за да се уверите, че не се появява кръв. Ако в спринцовката се изтегли кръв, изхвърлете спринцовката и дозата и подгответе нова доза. Инжектирането трябва да се извърши с устойчиво, постоянно налягане. Не масажирайте мястото на инжектиране.
6. Изхвърлете спринцовката, иглите и неизползвания разтворител съгласно съответните клинични процедури. Флаконът е само за еднократна употреба.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 – 5, NL-3991 RA, Houten, Холандия.

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ЕМЕА/Н/С/890/002 ZYPADHERA 300 mg -1 флакон + 1 флакон

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: ДД/ММ/ГГГГ

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYPADHERA 405 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 405 mg оланзапин (*olanzapine*). След разтваряне всеки 1 ml от суспензията съдържа 150 mg оланзапин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване:

Прах: жълт плътен

Разтворител: прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Поддържащо лечение при възрастни пациенти с шизофрения, достатъчно стабилизирани по време на остро лечение с перорален оланзапин.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

**САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.** (Вж. точка 4.4)

ZYPADHERA трябва да се прилага само чрез интрамускулна инжекция, дълбоко в глутеалната област, от медицински специалист, обучен в подходящата инжекционна техника, и на места, където може да се гарантира наблюдение след инжектирането и достъп до подходящи медицински грижи в случай на предозиране.

След всяка инжекция, пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал поне 3 часа за признаци и симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин. Трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито и да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнения за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаци и симптомите са отзвучали (вж. точка 4.4).

Преди прилагане на ZYPADHERA пациентите трябва да се лекуват първоначално с перорален оланзапин за установяване на поносимостта и повлияване.

За указания за употреба вижте точка 6.6.

Внимавайте да не обърквате ZYPADHERA 405 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване с оланзапин 10 mg прах за инжекционен разтвор.

За да се определи първата доза ZYPADHERA за всички пациенти, трябва да се разгледа схемата в таблица 1.

**Таблица 1 Препоръчвана дозова схема за перорален оланзапин и ZYPADHERA**

Таргетна перорална доза Оланзапин	Препоръчвана начална доза ZYPADHERA	Поддържаща доза след 2 месеца лечение с ZYPADHERA
10 mg/дневно	210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици	150 mg/2 седмици или 300 mg/4 седмици
15 mg/дневно	300 mg/2 седмици	210 mg/2 седмици или 405 mg/4 седмици
20 mg/дневно	300 mg/2 седмици	300 mg/2 седмици

#### Адаптиране на дозата

Пациентите трябва да се мониторираат внимателно за признаци на рецидив през първите един до два месеца на лечение. По време на антипсихотично лечение подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва непосредствено да се мониторираат през този период. По време на лечението дозата може впоследствие да се коригира на базата на индивидуалното клинично състояние. След клинична преоценка дозата може да се коригира в диапазона 150 mg до 300 mg всеки 2 седмици или 300 до 405 mg всеки 4 седмици. (таблица 1)

#### Добавяне

Добавянето на перорален оланзапин не е потвърдено в двойно-слепи клинични проучвания. Ако перорално добавяне на оланзапин е клинично показано, то комбинираната обща доза оланзапин от двете форми не трябва да превишава съответната максимална перорална доза оланзапин от 20 mg/дневно.

#### Преминаване на други антипсихотични лекарствени продукти

Няма систематично събрани данни конкретно по отношение на преминаване на пациентите от ZYPADHERA на други антипсихотични лекарствени продукти. Поради бавното разтваряне на оланзапин памоат сол, осигуряващо бавно постоянно освобождаване на оланзапин, което завършва за около шест до единадесет месеца след последната инжекция, е необходимо наблюдение от клиницист, особено през първите два месеца след преустановяване на ZYPADHERA, когато се преминава на друг антипсихотичен продукт, и се счита за подходящо от медицинска гледна точка.

#### Пациенти в старческа възраст

ZYPADHERA не е систематично проучван при пациенти в старческа възраст (> 65 години). ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. По-ниска начална доза (150 mg/4 седмици) не е показана рутинно, но трябва да се обмисли при хора на 65 и повече години, когато клинични фактори дават основание за това. Не се препоръчва започване на лечение със ZYPADHERA при пациенти > 75 години (вж. точка 4.4).

#### Пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

ZYPADHERA не трябва да се използва при такива пациенти, ако не е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използване на перорален оланзапин. При такива пациенти трябва да се обмисли по-ниска начална доза (150 mg всеки 4 седмици). В случаи на умерена чернодробна недостатъчност (цироза, Child-Pugh клас А или Б) началната доза трябва да бъде 150 mg всеки 4 седмици и да се увеличава с повишено внимание.

#### Пол

Началната доза и дозовият диапазон не трябва рутинно да се променят при пациентите - жени в сравнение с пациентите - мъже.

### Пушачи

Началната доза и дозовият диапазон не се нуждаят от рутинна промяна при непушачите в сравнение с пушачите.

Когато е налице повече от един забавящ метаболизма фактор (женски пол, старческа възраст, непушачи), трябва да се има предвид намаляване на дозата. Когато е показано повишаване на дозата при тези пациенти, то трябва да се извършва с повишено внимание.

### Педиатрични пациенти

ZYPADHERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, поради липса на данни за безопасност и ефективност.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Пациенти, за които е известно, че имат риск от закритоъгълна глаукома.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Трябва да се обърне специално внимание за прилагане на подходяща техника на инжектиране, за да се избегне непреднамереното интравазално или подкожно инжектиране (вж. точка 6.6).

### Употреба при пациенти, които са в остро възбудно или в тежко психотично състояние

ZYPADHERA не трябва да се използва за лечение на пациенти с шизофрения, които са в остро възбудно или тежко психотично състояние, изискващо незабавен контрол на симптомите.

### Постинжекционен синдром

По време на предмаркетингови клинични проучвания с ZYPADHERA при пациенти след инжектиране на ZYPADHERA са съобщавани събития, които се проявяват с признаци и симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин. Тези събития настъпват при <0,1% от инжектираните и приблизително при 1% от пациентите. Повечето от тези пациенти развиват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно разстройство). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресивност, замаяване, слабост, хипертония и гърчове. В повечето случаи първоначалните признаци и симптоми, свързани с това събитие, се появяват в рамките на 1 час след инжектиране и при всички случаи е съобщавано, че пълно възстановяване става в рамките на 24-72 часа след инжектирането. Събитията се наблюдават рядко (< 1 на 1 000 инжекции) между 1 и 3 часа и много рядко (< 1 на 10 000 инжекции) след 3 часа. Пациентите трябва да са уведомени относно този потенциален риск и за необходимостта да бъдат наблюдавани за 3 часа в здравно заведение всеки път, когато се прилага ZYPADHERA.

Преди да постави инжекцията медицинският специалист трябва да установи, че пациентът няма да се прибира сам. След всяка инжекция пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал за поне 3 часа за признаци и симптоми на предозиране на оланзапин.

Трябва да се потвърди, че пациентът е буден, ориентиран и липсват каквито да е признаци и симптоми на предозиране. Ако има съмнение за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали.

За остатък от деня след инжекция пациентите трябва да бъдат посъветвани да следят за признаци и симптоми на предозиране, вследствие на постинжекционните нежелани лекарствени реакции, да са в състояние да получат помощ, че не трябва да шофират или да работят с машини (вж. точка 4.7).

Ако парентерални бензодиазепини са крайно необходими за овладяване на постинжекционните нежелани реакции, се препоръчва внимателна оценка на клиничния статус за прекомерна седация и за кардиореспираторна депресия (вж. точка 4.5).

#### Нежелани събития, свързани с мястото на инжектиране

Най-често съобщаваното нежелано събитие, свързано с мястото на инжектиране, е болка. Болшинството от тези събития са съобщавани, като „леки“ до „умелени“ по тежест. В случай, че се наблюдава нежелано събитие, свързано с мястото на приложение, трябва да се вземат подходящи мерки за управление на това събитие (вж. точка 4.8).

#### Психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения

Оланзапин няма одобрено показание за лечение на психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения и не се препоръчва за употреба точно при тази група пациенти, поради повишаване на смъртността и риска от мозъчно-съдови инциденти. В плацебо контролирани клинични проучвания (продължителност 6-12 седмици) при пациенти в старческа възраст (средна възраст 78 години) с психоза, свързана с деменция, и/или поведенчески нарушения, е наблюдавано 2-кратно увеличаване на смъртността при пациентите, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 3,5% срещу 1,5%). По-високата смъртност не е свързана с дозата на оланзапин (средна дневна доза 4,4 mg) или с продължителността на лечението. Рисковите фактори, които могат да предразположат тази популация пациенти към увеличена смъртност, включват възраст > 65 години, дисфагия, седация, недоимъчно хранене и дехидратация, белодробни заболявания (напр., пневмония със или без аспирация) или едновременна употреба на бензодиазепини. Въпреки това, честотата на смъртните случаи е по-висока при пациентите, лекувани с оланзапин перорално, в сравнение с плацебо-третираните пациенти, независимо от тези рискови фактори.

В същите клинични проучвания има съобщения за мозъчно-съдови нежелани лекарствени събития (МСНЛС напр., инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение), включително и с фатален изход. Наблюдавано е 3-кратно увеличаване на МСНЛС при пациенти, лекувани с перорален оланзапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 1,3% срещу 0,4%). Всички пациенти, лекувани с оланзапин перорално или с плацебо, които са преживели мозъчно-съдово събитие, са имали предшестващи рискови фактори. Във връзка с лечението с оланзапин като рискови фактори за МСНЛС са идентифицирани възраст > 75 години и съдова/смесена форма на деменция. В тези проучвания не е установена ефективността на оланзапин.

#### Болест на Parkinson

Не се препоръчва употребата на оланзапин при лечение на психози, свързани с лечение с допаминови агонисти, при пациенти с болестта на Parkinson. В клинични проучвания много често са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации и по-често в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8), а пероралният оланзапин не е по-ефективен отколкото плацебо при лечението на психотичните симптоми. В тези проучвания първоначално се е изисквало пациентите да бъдат стабилни при най-ниската ефективна доза от антипаркинсонови лекарствени продукти (допаминов агонист) и да останат на същите антипаркинсонови лекарствени продукти и дозировка по време на проучването. Пероралното прилагане на оланзапин е започнало с доза 2,5 mg/дневно и дозата е титрирана до максимум 15 mg/дневно по преценка на изследователя.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално животозастрашаващо състояние, свързано с лечението с антипсихотични лекарствени продукти. Във връзка с перорален оланзапин също са получени съобщения за редки случаи, докладвани като НМС. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, промяна в психичния статус и данни за нестабилност на автономната нервна система (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, обилно изпотяване и сърдечна

дисритмия). Допълнителните признаци могат да включват повишена креатинин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациент развие признаци и симптоми, показателни за НМС, или е налице неясно температурно състояние без други клинични прояви на НМС, всички антипсихотични лекарства, включително и оланзапин, трябва да се спрат.

#### Хипергликемия и диабет

Хипергликемия и/или развитие, или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, са съобщавани рядко, включително няколко случая с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е съобщавано за предшестващо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящо клинично мониториране съгласно използваните антипсихотични указания. Пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPADHERA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва да се мониторира редовно за влошаване контрола на глюкозата. Телесното тегло трябва да се контролира редовно.

#### Промени в липидите

Нежелани промени в липидите са наблюдавани при пациенти, лекувани с оланзапин в плацебо контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да се контролират както е подходящо от клинична гледна точка, особено при пациенти с дислипидемия и при пациенти с рискови фактори за развитие на липидни нарушения. При пациентите, лекувани с антипсихотични средства, включително ZYPADHERA, липидите трябва да се мониторира редовно, съгласно използваните антипсихотични указания.

#### Антихолинергична активност

Макар че оланзапин показва антихолинергична активност *in vitro*, опитът при клинични проучвания показва ниска честотата на свързани събития. Все пак, тъй като клиничният опит с оланзапин при пациенти със съпътстващи заболявания е ограничен се препоръчва той да бъде предписван с повишено внимание при пациенти с хипертрофия на простатата или паралитичен илеус и свързани с това състояния.

#### Чернодробна функция

Често са наблюдавани преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази ALAT и ASAT, особено в ранния етап на лечението. Повишено внимание се изисква при пациенти с повишени ALAT и/или ASAT, при пациенти с признаци и симптоми на чернодробно увреждане, при пациенти с предшестващи състояния, свързани с ограничени функционални резерви на черния дроб, и при пациенти, които са били лекувани с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. В случай на повишаване на ALAT и/или ASAT по време на лечението е необходимо проследяване и обмисляне на намаляване на дозата. В случаи, когато е диагностициран хепатит (включително хепатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане), лечението с оланзапин трябва да бъде прекъснато.

#### Неутропения

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които по някаква причина са с нисък брой на левкоцитите и/или неутрофилите, при пациенти, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват неутропения, при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирано подтискане на костния мозък/костно-мозъчна токсичност, при пациенти с подтискане на костния мозък поради съпътстващо заболяване, лъчелечение или химиотерапия, както и при пациенти със състояния на хипереозинофилия или с миелопролиферативно заболяване. Неутропения обикновено се съобщава, когато едновременно се прилагат оланзапин и валпроат (вж. точка 4.8).

#### Прекъсване на лечението

При внезапно спиране на пероралния оланзапин много рядко (< 0,01%) са съобщавани остри симптоми като изпотяване, инсомния, тремор, тревожност, гадене или повръщане.

### QT-интервал

В клинични проучвания с перорален оланзапин са наблюдавани нечести (0,1% до 1%) клинично значими удължавания на QTc-интервала (Fridericia QT корекция [QTcF]  $\geq 500$  милисекунди [msec] по всяко време след изходното ниво при пациенти с изходно ниво на QTcF  $< 500$  msec) при пациенти, лекувани с оланзапин, които нямат сигнификантни различия в свързаните кардиологични събития в сравнение с плацебо. В клинични проучвания с оланзапин прах за инжекционен разтвор или с ZYPADHERA оланзапин не се свързва с постоянно удължаване на абсолютния QT- или на QTc- интервала. Трябва обаче, както и при другите антипсихотични лекарствени продукти, оланзапин да се предписва с повишено внимание заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с вроден синдром на удължен QT-интервал, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагнезиемия.

### Тромбоемболизъм

Много рядко ( $< 0,01\%$ ) е съобщавано за временна връзка на лечението с оланзапин и венозен тромбоемболизъм. Не е установена причинно-следствена връзка между появата на венозен тромбоемболизъм и лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като при пациентите с шизофрения често са налице придобити рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ, напр., обездвижване на пациентите, и да бъдат предприети профилактични мерки.

### Общо действие върху ЦНС

Като се имат предвид първичните ефекти на оланзапин върху ЦНС, трябва да се внимава при комбинирането с други централно действащи лекарства и алкохол. Тъй като оланзапин *in vitro* се проявява като антагонист на допамина, възможно е оланзапин да антагонизира ефектите на директните и индиректни агонисти на допамина.

### Припадъци

Оланзапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или изложени на фактори, които могат да намалят гърчовия праг. Рядко са докладвани случаи на гърчове при пациенти, когато са лекувани с оланзапин. При повечето от тези случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.

### Тардивна дискинезия

В сравнителни проучвания с продължителност една година или по-малко от година оланзапин е свързан със статистически значима по-ниска честота на възникнала по време на лечението дискинезия. Все пак рискът от поява на тардивна дискинезия нараства с продължителната експозиция и затова, ако се проявят признаци или симптоми на тардивна дискинезия при пациент на оланзапин, е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Тези симптоми могат да се влошат временно или дори да се проявят след прекъсване на лечението.

### Ортостатична хипотония

В клинични проучвания с оланзапин при пациенти в старческа възраст е наблюдавана нечесто ортостатична хипотония. Както и при другите антипсихотични средства, и тук се препоръчва периодично измерване на кръвното налягане при пациентите на възраст над 65 години.

### Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Оланзапин не е показан за употреба при лечение на деца и юноши. Проучвания при пациенти на възраст между 13 и 17 години показват различни нежелани реакции, включително повишаване на теллото, промени в метаболитните параметри и увеличаване на пролактиновите нива. Дългосрочните последствия, свързани с тези събития, не са проучвани и остават неизвестни (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### Употреба при пациенти в старческа възраст (> 75 години)

Няма информация за употребата на ZYPADHERA при пациенти > 75 години. Поради биохимични и физиологични промени и редуция на мускулна маса не се препоръчва започване на лечение с тази лекарствена форма при тази подгрупа пациенти.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

С повишено внимание трябва да се подхожда при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да индуцират хипотония или седация.

#### Потенциални взаимодействия, повлияващи оланзапин

Тъй като оланзапин се метаболизира от CYP1A2, то вещества, които могат специфично да индуцират или инхибират този изоензим, могат да повлияят фармакокинетиката на оланзапин.

#### Индукция на CYP1A2

Метаболизмът на оланзапин може да се индуцира от тютюнопушене и карбамазепин, което може да доведе до намаляване на концентрациите на оланзапин. Наблюдавано е само леко до умерено увеличаване на клирънса на оланзапин. Клиничното значение по всяка вероятност е ограничено, но се препоръчва клинично мониториране и при необходимост може да се обмисли увеличаване на дозата на оланзапин (вж. точка 4.2).

#### Инхибиране на CYP1A2

Флувоксамин, специфичен CYP1A2 инхибитор, е показал значително инхибиране на метаболизма на оланзапин. Средното увеличение на  $C_{max}$  на оланзапин след прилагане на флувоксамин е било 54 % при жени непущачки и 77 % при мъже пушачи. Средното увеличение на AUC на оланзапин е било респективно 52 % и 108 %. При пациенти, които приемат флувоксамин или други инхибитори на CYP1A2 като ципрофлоксацин, трябва да се обмисли по-ниска начална доза на оланзапин. Намаляване дозата на оланзапин трябва да се има предвид, в случай на започнато лечение с инхибитор на CYP1A2.

Не се установява сигнификантно повлияване на фармакокинетиката на оланзапин от флуоксетин (инхибитор на CYP2D6), еднократни дози антиацид (алуминий, магнезий) или циметидин.

#### Влияние на оланзапин върху други лекарствени продукти

Оланзапин може да антагонизира ефектите на директните и индиректните допаминови агонисти.

Оланзапин не инхибира основните CYP450 изоензими *in vitro* (напр., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следователно не се очаква специално взаимодействие, както се потвърждава в *in vivo* проучвания, където не е наблюдавано инхибиране на метаболизма от описаните по-долу активни вещества: трициклични антидепресанти (повлияващи предимно метаболитния път CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофилин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не е доказано взаимодействие при едновременно прилагане на оланзапин с литий или бипериден.

Терапевтичното мониториране на плазмените нива на валпроат не показва необходимост от корекция на дозировката на валпроат след включване едновременно на оланзапин.

#### Общо действие върху ЦНС

Трябва да се проявява повишено внимание при пациенти, които консумират алкохол или приемат лекарствени продукти, които могат да доведат до депресия на централната нервна система.



Не се препоръчва едновременната употреба на оланзапин с антипаркинсонови лекарствени продукти при пациенти с болестта на Parkinson и деменция (вж. точка 4.4).

#### QTc интервал

Оланзапин трябва да се прилага с повишено внимание едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала. (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомяват своя лекар, ако забременеят или имат намерение да забременеят по време на лечението с оланзапин. Въпреки това, тъй като опитът при хора е ограничен, оланзапин трябва да се използва по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Много рядко са получавани спонтанни съобщения за тремор, хипертония, летаргия и сънливост при кърмачета, родени от майки, които са приемали оланзапин през 3-ия триместър на бременността.

В проучване на перорален оланзапин при здрави кърмачки, оланзапин се екскретира с майчиното мляко. Средната експозиция при кърмачета (mg/kg) в стационарно състояние е изчислена на 1,8 % от дозата, която е приела майката (mg/kg). Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, ако приемат оланзапин.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като, оланзапин може да причини сънливост или замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени във връзка с управлението на машини, включително моторни превозни средства.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с опасни машини през остатъка от деня след всяка инжекция, поради възможността за случай на постинжекционен синдром, водещ до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4).

#### **4.8 Нежелани лекарствени ефекти**

Наблюдавани са събития на постинжекционен синдром при ZYPADHERA, водещи до симптоми, съответстващи на предозиране на оланзапин (вж. точка 4.4). Клиничните признаци и симптоми включват симптоми на седация (варираща от лека по тежест до кома) и/или делириум (включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност и друго когнитивно нарушение). Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресия, замаяност, слабост, хипертония и гърчове.

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при пациентите, лекувани с ZYPADHERA, са подобни на тези, наблюдавани при прилагане на перорален оланзапин. В клинични проучвания с ZYPADHERA единствената нежелана реакция, докладвана със статистически значимо по-висока честота в групата на ZYPADHERA в сравнение с плацебо групата, е седация (ZYPADHERA 8,2%, плацебо 2,0%). Сред всички пациенти, третирани с ZYPADHERA, седация е съобщавана при 4,7% от пациентите.

В клинични проучвания с ZYPADHERA честотата на нежеланите лекарствени събития, свързани с мястото на инжектиране, е приблизително 8%. Най-често съобщаваното нежелано лекарствено събитие, свързано с мястото на инжектиране, е болка (5%); някои други съобщени нежелани лекарствени събития са (с намаляваща честота): нодулен тип реакции, еритемен тип

реакции, неспецифични реакции на мястото на инжектиране, дразнение, едемен тип реакции, кръвонасядане, хеморагия и анестезия. Тези събития се наблюдават при около 0,1 до 1,1% от пациентите.

Нежеланите лекарствени ефекти, изброени по-долу, са наблюдавани след прилагане на перорален оланзапин, но могат да настъпят след прилагане на ZYPADHERA.

### Възрастни

Най-често (наблюдавани при  $\geq 1\%$  от пациентите) съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на оланзапин в клинични проучвания, са сънливост, повишаване на теллото, еозинофилия, увеличени нива на пролактин, холестерол, глюкоза и триглицериди (вж. точка 4.4), глюкозурия, увеличен апетит, замаяване, акатизия, паркинсонизъм (вж. точка 4.4), дискинезия, ортостатична хипотония, антихолинергични ефекти, преходни безсимптомни увеличения на чернодробните трансминази (вж. точка 4.4), обрив, астения, умора и оток.

В представената таблица са изброени нежелани лекарствени реакции и лабораторни изследвания по данни от спонтанни съобщения и клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 10\%$ ), чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ), нечести ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ), редки ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ), много редки ( $< 0,01\%$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
	Еозинофилия	Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>			
			Алергична реакция
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Повишаване на теллото <sup>1</sup>	Повишени нива на холестерол <sup>2,3</sup> Повишени нива на глюкоза <sup>4</sup> Повишени нива на триглицериди <sup>2,5</sup> Глюкозурия Повишен апетит		Развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително фатални случаи (вж. точка 4.4) Хипотермия
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Сомнолентност	Замаяност Акатизия <sup>6</sup> Паркинсонизъм <sup>6</sup> Дискинезия <sup>6</sup>		Гърчове, при които в повечето случаи са докладвани анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4) Дистония (включително окулогирация) Тардивна дискинезия Симптоми на прекъсване <sup>7</sup>
<b>Сърдечни нарушения</b>			
		Брадикардия Удължаване на QT <sub>c</sub> -	Камерна тахикардия/фибрилация,

		интервала (вж. точка 4.4)	внезапна смърт (вж. точка 4.4)
<b>Съдови нарушения</b>			
	Ортостатична хипотония		Тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
	Леки, преходни антихолинергични ефекти, включващи констипация и сухота в устата		Панкреатит
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>			
	Преходни, безсимптомни повишения на чернодробните трансаминази (ALAT, ASAT), особено в началото на лечението (вж. точка 4.4)		Хепатит (включително хапатоцелуларно, холестатично или смесено чернодробно увреждане)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
	Обрив	Реакция на фоточувствителност Алопеция	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
			Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
			Затруднено уриниране
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
			Приапизъм
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
	Астения Умора Оток		
<b>Изследвания</b>			
Повишени плазмени нива на пролактин <sup>8</sup>		Високи нива на креатин фосфокиназа Повишен общ билирубин	Повишена алкална фосфатаза

<sup>1</sup> Клинично сигнификантно повишаване на теглото е наблюдавано през всички изходни стойности на индекса на телесна маса (ИТМ). Повишаване на теглото  $\geq 7\%$  спрямо изходното телесно тегло е много често, а  $\geq 15\%$  спрямо изходното телесно тегло е често. Много често пациенти наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло при дългосрочна експозиция.

<sup>2</sup> Средните повишения в стойностите на липидите на гладно (общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди) са по-големи при пациенти без данни за нарушение на регулация на липидите на изходно ниво.

<sup>3</sup> Наблюдава се при нормални изходни нива на гладно ( $< 5,17$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol/l). Промени в нивата на общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol) до най-висока стойност ( $\geq 6,2$  mmol) са много чести.

<sup>4</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 5,56$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 7$  mmol/l). Промени в глюкозата на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 7$  mmol/l) са много чести.

<sup>5</sup> Наблюдава се при нормалните изходни нива на гладно ( $< 1,69$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l). Промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 2,26$  mmol/l) са много чести.

<sup>6</sup> В клинични проучвания честотата на паркинсонизъм и дистония при пациенти, лекувани с оланзапин, е числено по-висока, но без статистически значима разлика, в сравнение с плацебо. При лекуваните с оланзапин пациенти се наблюдава по-ниска честота на паркинсонизъм, акатизия и дистония в сравнение с титрирани дози халоперидол. При липса на подробна информация относно анамнезата за минали отделни остри и тардивни екстрапирамидни двигателни нарушения, понастоящем не може да се направи заключение, че оланзапин предизвиква по-малко случаи на тардивна дискинезия и/или други тардивни екстрапирамидни синдроми.

<sup>7</sup> Остри симптоми като потене, инсомния, тремор, тревожност, гадене и повръщане са докладвани при внезапно спиране на оланзапин.

<sup>8</sup> Свързани клинични прояви (напр., гинекомастия, галакторея и уголемяване на гърдите) са редки. При повечето пациенти нивата се връщат до нормалните стойности без прекратяване на лечението.

#### Дългосрочна експозиция (поне 48 седмици)

Делът на пациентите с нежелани клинично значими промени в повишаването на теллото, глюкозата, общия/LDL/HDL холестерол или триглицеридите, се увеличава във времето. При възрастни пациенти, които завършват 9-12 месечно лечение, степента на нарастване на средните нива на глюкоза в кръвта се забавя след приблизително 4-6 месеца.

#### Допълнителна информация за специални популации

В клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция лечението с оланзапин се свързва с по-висока честота на смърт и мозъчно-съдови нежелани реакции в сравнение с плацебо (вж. също точка 4.4). Много чести нежелани реакции, свързани с употребата на оланзапин при тази група пациенти, са абнормна походка и падания. Често са наблюдавани пневмония, повишена телесна температура, летаргия, еритем, зрителни халюцинации и инконтиненция на урина.

При клинични проучвания с пациенти с лекарствено-индуцирана (допаминов агонист) психоза, свързана с болестта на Parkinson, много често и по-често в сравнение с плацебо са докладвани влошаване на паркинсоновата симптоматика и халюцинации.

При едно клинично проучване с пациенти с биполярна мания комбинираното лечение с валпроат и оланзапин води до честота на неутропения 4,1%; потенциален допринасящ фактор може да са високи плазмени нива на валпроат. Оланзапин, приложен с литий или валпроат, води до повишена честота ( $\geq 10\%$ ) на тремор, сухота в устата, повишен апетит и повишаване на теллото. Нарушение в говора също е докладвано често. При лечение с оланзапин в комбинация с литий или дивалпроекс се наблюдава повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 17,4% от пациентите по време на остро лечението (до 6 седмици). Продължително лечение с

оланзапин (до 12 месеца) за профилактика на рецидив при пациенти с биполярно разстройство е свързано с повишение с  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло при 39,9% от пациентите.

#### Деца и юноши

Оланзапин не е показан за лечение при деца и юноши под 18 години. Макар да не са провеждани клинични проучвания с дизайн за сравняване на юношии възрастни, данните от проучванията при юноши са сравнени с тези от проучванията при възрастни.

Следната таблица обобщава нежеланите реакции, съобщавани с по-голяма честота при пациенти в юношеска възраст (между 13 и 17 години), отколкото при възрастни пациенти или нежелани реакции, които са установени само при клинични проучвания с пациенти в юношеска възраст. Клинично сигнификантно повишение на теглото ( $\geq 7\%$ ) изглежда се наблюдава по-често в популацията на юношите в сравнение с възрастните при сравними експозиции. Степента на повишаване на теглото и делът на пациентите в юношеска възраст, които имат клинично значимо повишаване на тегло, са по-големи при дългосрочна експозиция (поне 24 седмици), отколкото при краткосрочна експозиция.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Термините за честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 10\%$ ), чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ).

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> <i>Много чести:</i> Повишаване на теглото <sup>9</sup> , повишени нива на триглицериди <sup>10</sup> , повишен апетит. <i>Чести:</i> Повишени нива на холестерол <sup>11</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b> <i>Много чести:</i> Седация (включително: хиперсомния, летаргия, сомнолентност).
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> <i>Чести:</i> Сухота в устата
<b>Хепато-билиарни нарушения</b> <i>Много чести:</i> Повишение на чернодробните трансаминази (ALAT/ASAT; вж. точка 4.4).
<b>Изследвания</b> <i>Много чести:</i> Намален общ билирубин, повишена GGT, повишени плазмени нива на пролактин <sup>12</sup> .

<sup>9</sup> Повишаване на теглото  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло (kg) е много често, а  $\geq 15\%$  от изходното телесно тегло е често. При дългосрочна експозиция (поне 24 седмици) приблизително половината от пациентите в юношеска възраст наддават  $\geq 15\%$ , а почти една трета наддават  $\geq 25\%$  от изходното си телесно тегло. Сред пациентите в юношеска възраст повишаването на телесното тегло е най-голямо при пациентите, които са със свръхтегло или със затлъстяване на изходно ниво.

<sup>10</sup> Наблюдават се при нормални изходни нива на гладно ( $< 1,016$  mmol/l), които нарастват до най-висока стойност ( $\geq 1,467$  mmol/l), и промени в триглицеридите на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup> Промени в общия холестерол на гладно от нормалните изходни нива ( $< 4,39$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са наблюдавани често. Промени в общия холестерол на гладно от гранични стойности на изходно ниво ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) до най-висока стойност ( $\geq 5,17$  mmol/l) са много чести.

<sup>12</sup> Повишени плазмени нива на пролактин са докладвани при 47,4% от пациентите в юношеска възраст.

## 4.9 Предозиране

Ако се наблюдават признаци и симптоми на предозиране, съответстващи на постинжекционния синдром, трябва да се вземат подходящи поддържащи мерки (вж. точка 4.4).

Макар че предозиране е по-малко вероятно при парентерално отколкото при перорално лечение, по-долу е представена референтна информация за предозиране с перорален оланзапин.

### Признаци и симптоми

Много честите симптоми при предозиране (честота > 10%) включват тахикардия, възбуда/агресивност, дизартрия, различни екстрапирамидни симптоми и намалено ниво на съзнание, вариращо от седация до кома.

Други медицински значими последици на предозирането са делир, конвулсии, кома, възможен невролептичен малигнен синдром, потискане на дишането, аспирация, хипертония или хипотония, ритъмни сърдечни нарушения (< 2% от случаите на предозиране) кардио-пулмонален арест. Фатални изходи са докладвани при остро перорално предозиране с доза не по-ниска от 450 mg, но също е докладвано преживяване на остро предозиране с приблизително 2 g перорален оланзапин.

### Лечение на предозирането

За оланзапин няма специфичен антидот. Трябва да се започне симптоматично лечение и проследяване на функцията на жизненоважните органи в съответствие с клиничното състояние, включващо лечение на хипотонията и циркулаторния колапс и поддръжка на дихателната функция. Да не се използват епинефрин, допамин или други симпатикомиметични средства с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Мониторирането на сърдечно-съдовата система е необходимо за откриване на възможни аритмии. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH03.

Оланзапин е антипсихотично, антимаанейно и стабилизиращо настроението средство, което показва широк фармакологичен профил по отношение на множество рецепторни системи.

В предклинични проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори ( $K_i$ ; <100 nM) за серотонин 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; допамин D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; холинергични мускаринови рецептори m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>; α-1 адренергични; и хистаминови H<sub>1</sub> рецептори. Проучванията с оланзапин върху поведението при животни показват 5HT, допаминов и холинергичен антагонизъм, съответстващ на рецептор-свързващия профил. *In vitro* оланзапин показва по-голям афинитет към серотониновите 5-HT<sub>2</sub>, отколкото към допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и по-голяма 5-HT<sub>2</sub> активност в сравнение с D<sub>2</sub> активността при *in vivo* модели.

Електрофизиологични изследвания доказват, че оланзапин селективно намалява активирането на мезолимбичните (A10) допаминергични неврони, като в същото време ефектът му върху пътищата в стриатума, участващи в моторните функции (A9), е малък. Оланзапин намалява кондиционирания отговор на отбягването, което е тест, показателен за антипсихотична активност, в дози по-ниски от тези, водещи до катаlepsия – ефект, показателен за моторните нежелани ефекти. За разлика от някои други антипсихотични средства, оланзапин усилва отговора в условия на „анксиолитичен“ тест.

Ефективността на ZYPADHERA в лечението и поддържащото лечение на шизофрения е в съответствие с установената ефективност на пероралната лекарствена форма на оланзапин.

В проучвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ) при пациенти, лекувани с ZYPADHERA (300 mg/4 седмици), средното заемане на D2 рецепторите е 60% или повече в края на 6-месечния период – ниво, съответстващо на установеното по време на лечение с перорален оланзапин.

Общо 1 469 пациенти с шизофрения са включени с две основни проучвания:

Първото 8-седмично, плацебо контролирано проучване е проведено при възрастни пациенти (n=404) с остри психотични симптоми. Пациентите са рандомизирани да получат инжекции ZYPADHERA 405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици, 210 mg на всеки 2 седмици или плацебо на всеки 2 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. Общият резултат по PANSS (Positive and Negative Symptom Scores) показва значимо подобрение от изходното ниво (изходен среден общ резултат по PANSS 101) до крайната точка (средни промени съответно -22,57, -26,32, -22,49) при всяка от дозите ZYPADHERA (405 mg на всеки 4 седмици, 300 mg на всеки 2 седмици и 210 mg на всеки 2 седмици) в сравнение с плацебо (средна промяна -8,51). При посещенията средната промяна от изходния до крайния общ резултат по PANSS показва, че до ден 3 пациентите от лечебните групи 300 mg/2 седмично и 405 mg/4 седмично имат статистически по-голямо намаляване на общия резултат по PANSS в сравнение с плацебо (съответно -8,6, -8,2, и -5,2). Всичките три лечебни групи на ZYPADHERA показват статистически значимо по-голямо подобрение отколкото плацебо, с начало до края на седмица 1. Тези резултати потвърждават ефективност на ZYPADHERA при лечение в продължение на 8 седмици и ефект на лекарствения продукт, наблюдаван още на 1-вата седмица след започване на лечението с ZYPADHERA.

Второто дългосрочно проучване е при клинично стабилни пациенти (n=1 065) (изходен среден общ резултат по PANSS 54,33 до 57,75), които първоначално са лекувани с перорален оланзапин за 4 до 8 седмици и след това са преминали на перорален оланзапин или на ZYPADHERA за 24 седмици. Не е било разрешено добавяне на перорални антипсихотици. При лечебните групи със ZYPADHERA по 150 mg и 300 mg, прилагани на всеки 2 седмици (доза, събирани за анализ), и по 405 mg, прилагани всеки 4 седмици, има не по-малка ефективност спрямо комбиниранияте дози от 10, 15 и 20 mg за перорален оланзапин (доза, събирани за анализ), както е оценено по честотите на обостряне на симптомите на шизофренията (съответни честоти на обостряне, 10%, 10% и 7%). Екзацербацията е оценявана посредством влошаване на точките по BPRS позитивната скала (BPRS Positive scale) от PANSS и хоспитализация поради влошаване на позитивните психотични симптоми. При смесената лечебна група с дози 150 mg и 300 mg/2 седмици има не по-малка ефективност спрямо лечебната група с доза 405 mg/4 седмици (честоти на екзацербация 10% за всяка група) на 24-тата седмица след рандомизацията.

#### Педиатрична популация

ZYPADHERA не е проучван при педиатричната популация. Опитът при юноши (възраст 13 до 17 години) е ограничен до данни за краткосрочна ефикасност на перорален оланзапин при шизофрения (6 седмици) и при мания, свързана с биполарно разстройство тип I (3 седмици), при по-малко от 200 юноши. Перорален оланзапин е използван като променяща се доза, започваща от 2,5 и стигаща до 20 mg/дневно. При лечение с оланзапин юношите наддават сигнификантно повече на тегло в сравнение с възрастните. Степента на промени в общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите на гладно и пролактина (вж. точка 4.4 и точка 4.8) е по-голяма при юноши, отколкото при възрастни. Няма данни за поддържане на ефекта, а данните за дългосрочната безопасност са ограничени (вж. точка 4.4 и точка 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Оланзапин се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Главният циркулиращ в кръвта метаболит е 10-N-глюкуронид. За образуването на N-дезметил и 2-хидроксиметил

метаболитите допринасят цитохроми P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6; и двата показват значително по-ниска *in vivo* фармакологична активност, отколкото оланзапин в проучвания при животни. Преобладаващата фармакологична активност се дължи на изходното вещество оланзапин.

След еднократно интрамускулно инжектиране на ZYPADHERA, бавното разтваряне на оланзапин памоатовата сол в мускулната тъкан започва незабавно и осигурява бавно постоянно освобождаване на оланзапин за повече от четири седмици. Освобождаването постепенно намалява в рамките на осем до дванадесет седмици. Не е необходимо добавяне на антипсихотици при започване на лечението със ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

Комбинирането на профил на освобождаване и схема на прилагане (i.m. инжектиране на всеки две или четири седмици) води до постоянни плазмени концентрации на оланзапин. Плазмените концентрации остават измерими за няколко месеца след всяко инжектиране на ZYPADHERA. Полуживотът на оланзапин след прилагане на ZYPADHERA е 30 дни в сравнение с 30 часа след перорално приложение. Резорбцията и елиминирането завършват приблизително шест до осем месеца след последното инжектиране.

Пероралният оланзапин се разпределя бързо. Свързването на оланзапин с плазмените протеини е приблизително 93% при концентрации в границите от 7 до около 1 000 ng/ml. В плазмата оланзапин е свързан с албумин и  $\alpha$ 1-кисел гликопротеин.

Плазменият клирънс на оланзапин след перорално приложение е по-нисък при жени (18,9 l/час) в сравнение с мъже (27,3 l/час), както и при непущачи (18,6 l/час) в сравнение с пушачи (27,7 l/час). В клинични проучвания с ZYPADHERA са наблюдавани подобни различия във фармакокинетиката между мъже и жени, и между пушачи и непущачи. Все пак степента на влияние на пола или тютюнопушенето върху клирънса на оланзапин е малка в сравнение с общата вариабилност между индивидите.

След многократно интрамускулно прилагане на 150 до 300 mg ZYPADHERA на всяка втора седмица 10-ият до 90-ият перцентил на плазмените концентрации на оланзапин в стационарно състояние са между 4,2 и 73,2 ng/ml. Плазмените концентрации на оланзапин, наблюдавани в дозовия диапазон от 150 mg всеки 4 седмици до 300 mg всеки 2 седмици, илюстрират повишена системна експозиция на оланзапин при повишени дози ZYPADHERA. През първите три месеца на лечение с ZYPADHERA се наблюдава кумуляция на оланзапин, но няма допълнителна кумуляция по време на продължителна употреба (12 месеца) при пациенти, инжектирани с дози 300 mg всеки две седмици.

Не са провеждани конкретни проучвания с ZYPADHERA при пациенти в старческа възраст. ZYPADHERA не се препоръчва за лечение при популацията пациенти в старческа възраст, освен ако е установена добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин. При здрави хора в старческа възраст (65 години и повече) средният елиминационен полуживот е удължен в сравнение с по-млади лица (51,8 срещу 33,8 часа), а клирънсът е намален (17,5 срещу 18,2 l/час). Фармакокинетичната вариабилност, наблюдавана при хора в старческа възраст, е в границите на тази за по-млади лица. При 44 пациенти с шизофрения на възраст над 65 години дози от 5 до 20 mg/дневно не са свързани с различен профил на нежелани лекарствени събития.

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/минута) няма значима разлика в средния елиминационен полуживот (37,7 срещу 32,4 часа) или в клирънса (21,2 срещу 25,0 l/час) в сравнение със здрави лица. Проучване mass balance показва, че около 57% от белязания с радиоактивен изотоп оланзапин се установява в урината главно под формата на метаболити. Макар че при пациенти с увредена бъбречна функция не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с бъбречно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).



При пушачи с лека степен на чернодробна дисфункция средният елиминационен полуживот (39,3 часа) на перорално приложен оланзапин е удължен, а клирънсът (18,0 l/час) – намален, аналогично на здрави непушачи (съответно 48,8 часа и 14,1 l/час). Макар че при пациенти с чернодробно увреждане не е провеждано проучване със ZYPADHERA, се препоръчва установяване на добре поносима и ефективна схема на прилагане с използването на перорален оланзапин при пациенти с чернодробно увреждане преди започване на лечение с ZYPADHERA (вж. точка 4.2).

В изследване на перорален оланзапин, приложен при представители на европейската раса, японци и китайци, не са установени разлики във фармакокинетичните параметри сред трите популации.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните проучвания за безопасност са извършени с използването на оланзапин памоат монохидрат. Основните резултати, установени в проучвания за токсичност при многократно прилагане (плъхове, кучета), в 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове и в проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, зайци), са ограничени до реакции на мястото на инжектиране, за които не могат да се определят NOAEL. Не може да се установи нов токсичен ефект, дължащ се на системна експозиция на оланзапин. Все пак системните концентрации в тези проучвания в повечето случаи са по-ниски от тези, наблюдавани при ефективни нива при проучванията при перорално приложение, затова информацията за перорален оланзапин е дадена по-долу за справка.

#### Остра (при еднократна доза) токсичност

Признаците на токсичност при перорален прием при гризачи са характерни за мощните антипсихотични съединения: хипоактивност, кома, тремор, клонични гърчове, саливация и потискане на наддаването на телло. Медианата на леталните дози е приблизително 210 mg/kg (при мишки) и 175 mg/kg (при плъхове). Кучетата понасят еднократни перорални дози до 100 mg/kg без да се наблюдава летален изход. Клиничните признаци включват седация, атаксия, тремор, повишена сърдечна честота, затруднено дишане, миоза и анорексия. При маймуни еднократни перорални дози до 100 mg/kg водят до прострация, а по-високи дози - до непълна загуба на съзнание.

#### Токсичност при многократно прилагане

В проучвания при мишки с продължителност до 3 месеца и при плъхове и кучета с продължителност до 1 година, преобладаващите ефекти са потискане на ЦНС, антихолинергични ефекти и периферни хематологични нарушения. Развива се толеранс към потискането на ЦНС. Параметрите на растежа намаляват при високи дози. Обратимите ефекти, съответстващи на повишени нива на пролактин при плъхове, включват намаляване на теллото на яйчниците и матката, както и морфологични промени във влагалищния епител и в млечните жлези.

Хематологична токсичност: Ефекти върху хематологичните параметри се установяват при всички изследвани видове животни, включително доза-зависимо понижаване на циркулиращите левкоцити при мишки и неспецифично намаляване на циркулиращите левкоцити при плъхове; не се установяват, обаче, доказателства за костно-мозъчна цитотоксичност. При ограничен брой кучета, третирани с дози от 8 или 10 mg/kg/дневно (общата експозиция на оланзапин [AUC] е 12 до 15 пъти по-висока от тази при човека при прием на доза от 12 mg), се развива обратима неутропения, тромбоцитопения или анемия. При цитопенични кучета не са наблюдавани нежелани ефекти върху прогениторните или пролифериращи клетки в костния мозък.

### Репродуктивна токсичност

Оланзапин няма тератогенни ефекти. Седацията повлиява купулативните способности на мъжките плъхове. Половите цикли се засягат при дози от 1,1 mg/kg (3 пъти по-високи от максималната доза при хора), а репродуктивните параметри се засягат при плъхове, на които е давана доза 3 mg/kg (9 пъти по-висока от максималната доза при хора). В поколението на плъхове, на които е даван оланзапин, се наблюдават забавяне в развитието на плода и преходно намаляване на нивото на активност при малките животни.

### Мутагенност

Оланзапин не е показал мутагенност или кластогенност, при пълния набор проведени стандартни тестове, включващи тестове за бактериални мутации и *in vitro* и перорални *in vivo* тестовете при бозайници.

### Карциногенност

Въз основа на резултатите от проучванията при перорално приложение при мишки и плъхове е направено заключението, че оланзапин не е карциногенен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Прах

Няма помощни вещества.

Разтворител

Кроскармелоза натрий

Манитол

Полисорбат 80

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен с тези, посочени в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

След разтваряне във флакона: 24 часа. Ако продуктът не се използва веднага, то той трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

Химичната и физичната стабилност на суспензията във флакона е доказана за 24 часа при 20-25 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече 24 часа при температура 20-25°C.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да не се охлажда или замразява.

## 6.5 Данни за опаковката

405 mg прах: стъклен флакон тип I. Бромбутилова запушалка с червенокафява обкатка.  
3 ml разтворител: стъклен флакон тип I. Бутилова запушалка с лилава обкатка.  
Една картонена кутия съдържа един флакон с прах и един флакон с разтворител.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

**САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ В ГЛУТЕАЛНАТА ОБЛАСТ САМО. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА ИНТРАВЕНОЗНО ИЛИ ПОДКОЖНО.**

### РАЗТВАРЯНЕ

#### **СТЪПКА 1: Събиране и подготовка на материалите**

Други необходими материали:

- Една спринцовка от 3 ml
- Три инжекционни игли 19 G, 38 mm (при пациенти със затлъстяване се препоръчват игли 19 G, 50 mm)

Препоръчва се използването на ръкавици, тъй като ZYPADHERA може да раздразни кожата.

Разтваряйте ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия само с разтворителя за парентерална употреба, осигурен в опаковката, като използвате стандартна асептична техника за разтваряне на продукти за парентерално приложение.

ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия не трябва да се смесва в спринцовката с никакви други вещества, освен разтворителя за парентерална употреба.

#### **СТЪПКА 2: Определяне обема на разтворителя за разтваряне**

Тази таблица осигурява количеството разтворител, необходимо за разтваряне на ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия.

ZYPADHERA концентрация на флакона (mg)	Обем на разтворителя за прибавяне (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Важно е да се отбележи, че във флакона има повече разтворител за разтваряне, отколкото е необходимо.

#### **СТЪПКА 3: Разтваряне на ZYPADHERA**

1. Разрохкайте праха чрез леко почукване на флакона. Инжектирайте необходимия обем разтворител във флакона с прах ZYPADHERA.
2. Изтеглете въздуха, за да се изравни налягането във флакона.
3. Отстранете иглата като държите флакона, насочен нагоре, за да се предотврати загуба на разтворител.
4. Почукайте флакона силно и неколккратно върху твърда повърхност, защитена с мека подложка, докато престане да се вижда прах.



Фигура А: Почукайте силно, за да се смеси

5. Разтвореният продукт ще бъде жълт и непрозрачен. Проверете визуално флакона за бучки. Несуспендираният прах изглежда като светложълти, сухи бучки, полепнали по дъното на флакона. Ако бучките остават, може да е необходимо допълнително почукване.



Фигура Б: Проверете за неразтворен прах

6. Разклатете флакона енергично докато суспензията стане гладка на вид и хомогенна на цвят и консистенция.



Фигура В: Разклатете енергично флакона

7. Ако се образува пяна, оставете флакона изправен, за да изчезне пяната. Разтворената ZYPADHERA остава стабилна за 24 часа във флакона. Ако продуктът не се използва веднага, той трябва да се разклати енергично, за да се ре-суспендира. Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение. Да не се охлажда или замразява.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### СТЪПКА 1: Инжектиране на ZYPADHERA

Тази таблица дава крайните обеми на ZYPADHERA суспензия за инжектиране.

Концентрацията на суспензията е 150 mg/ml оланзапин.

Доза (mg)	ZYPADHERA количество на активното вещество във флакона (mg)	Краен обем за инжектиране (ml)
150	210	1,0
210	210	1,4
300	300	2,0
405	405	2,7

1. Използвайте втора игла и бавно изтеглете желаното количество. Малко излишен продукт ще остане във флакона.
2. Отстранете въздушните мехурчета, за да осигурите пълна доза.
3. Сменете с третата игла 19 G (35 mm или 50 mm) преди инжектирането.

4. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовката, ZYPADHERA трябва незабавно да се инжектира.
5. Изберете и подгответе място за инжектиране в седалищната област. **ДА НЕ СЕ ИНЖЕКТИРА ИНТРАВЕНОЗНО.** След въвеждане на иглата в мускула, аспирирайте за няколко секунди, за да се уверите, че не се появява кръв. Ако в спринцовката се изтегли кръв, изхвърлете спринцовката и дозата и подгответе нова доза. Инжектирането трябва да се извърши с устойчиво, постоянно налягане. Не масажирайте мястото на инжектиране.
6. Изхвърлете спринцовката, иглите и неизползвания разтворител съгласно съответните клинични процедури. Флаконът е само за еднократна употреба.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 – 5, NL-3991 RA, Houten, Холандия.

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ЕМЕА/Н/С/890/003 ZYPADHERA 405 mg - 1 флакон + 1 флакон

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: ДД/ММ/ГГГГ

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,  
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **А. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG  
Teichweg 3  
D-35396 Giessen  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

### **• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Програма за обучение на медицинските специалисти (МС) (лекари-медицински сестри-фармацевти), която ще се отнася до:

- 1) Описание на постинжекционния синдром
  - Обучение относно 2-те интрамускулни форми на оланзапин, включително разликите в опаковките
  - Описание на разтварянето и правилната техника на прилагане
  - Препоръка за 3-часов период на наблюдение на място след инжектирането
  - Препоръка, че преди поставянето на инжекцията МС трябва да установят, че пациентът няма да се прибира сам
  - Препоръка за уведомяване на пациентите, че за остатък от деня след инжекцията не трябва да шофират или да работят с машини, трябва да следят за признаци и симптоми на постинжекционен синдром и трябва да са в състояние да получат помощ, ако се нуждаят
  - Описание на най-честите симптоми, съобщавани при предозирание на оланзапин, които представят клиничната проява при събития на постинжекционен синдром
- 2) Препоръка за подходящ мониторинг докато събитието отзвучи, ако се развие някакво събитие
  - Препоръки за мониториране на пациентите за глюкоза, липиди и телесно тегло.

Повишаване на осведомеността за подходящ метаболитен мониторинг чрез раздаване на използваните публикувани ръководства за антипсихотично лечение.

Карта на пациента ще бъде раздадена на всички пациенти и ще включва:

- Описание на постинжекционния синдром
- Препоръка за 3-часов период на наблюдение на място след инжектирането
- Препоръка, че преди поставянето на инжекцията МС трябва да установят, че пациентът няма да се прибира сам
- Препоръка за уведомяване на пациентите, че за остатък от деня след инжекцията не трябва да шофират или да работят с машини, трябва да следят за признаци и симптоми на постинжекционен синдром и трябва да са в състояние да получат помощ, ако се нуждаят
- Описание на най-честите симптоми, съобщавани при предозирание на оланзапин, които представят клиничната проява при събития на постинжекционен синдром

- Препоръка за подходящ мониторинг докато събитието отзвучи, ако се развие някакво събитие

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

*Система за лекарствена безопасност*

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, описана във версия 2, представена в Модул 1.8.1 на Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди продуктът да бъде пуснат на пазара, и през цялото време докато продуктът е на пазара.

*План за управление на риска*

Притежателят на разрешение за употреба поема задължението да проведе проучванията и допълнителните дейности във връзка с лекарствената безопасност, подробно описани в Плана за лекарствена безопасност, съгласно версия 3 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в модул 1.8.2 на Заявлението за разрешаване за употреба, както и във всички следващите актуализации на ПУР, съгласувани с СНМР.

Съгласно Указание на СНМР за Системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно със следващия Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска.
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (по отношение на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).
- при поискване от ЕМЕА.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия ZYPADHERA 210 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ZYPADHERA 210 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 210 mg оланзапин. След разтваряне: 150 mg/ml оланзапин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Прахът за инжекция не съдържа помощни вещества. Помощните вещества на разтворителя са кроскармелоза натрий, манитол, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Един флакон прах за инжекционна суспензия.  
Един флакон 3 ml разтворител.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно приложение  
Да не се прилага интравенозно или подкожно. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}  
Флакон със суспензия след разтваряне: 24 часа.  
Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се охлажда или замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете спринцовката, иглите и неизползваната суспензия по подходящ начин.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 - 5, NL-3991 RA, Houten, Холандия.

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/0/00/000/000

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

<Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона ZYPADHERA 210 mg прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ZYPADHERA 210 mg прах за инжекция оланзапин  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА**

210 mg

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия ZYPADHERA 300 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ZYPADHERA 300 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНУ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 300 mg оланзапин. След разтваряне: 150 mg/ml оланзапин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Прахът за инжекция не съдържа помощни вещества. Помощните вещества на разтворителя са кроскармелоза натрий, манитол, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Един флакон прах за инжекционна суспензия.  
Един флакон 3 ml разтворител.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно приложение  
Да не се прилага интравенозно или подкожно. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}  
Флакон със суспензия след разтваряне: 24 часа.  
Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се охлажда или замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете спринцовката, иглите и неизползваната суспензия по подходящ начин.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 - 5, NL-3991 RA, Houten, Холандия.

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/0/00/000/000

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

< Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука >

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ**

**Етикет върху флакона с ZYPADHERA 300 mg прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ZYPADHERA 300 mg прах за инжекция оланзапин  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката..

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА**

300 mg

**6. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия ZYPADHERA 405 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ZYPADHERA 405 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с продължително освобождаване  
Оланзапин

**2. ОБЯВЯВАНУ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 405 mg оланзапин. След разтваряне: 150 mg/ml оланзапин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Прахът за инжекция не съдържа помощни вещества. Помощните вещества на разтворителя са кроскармелоза натрий, манитол, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Един флакон прах за инжекционна суспензия.  
Един флакон 3 ml разтворител.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно приложение  
Да не се прилага интравенозно или подкожно. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}  
Флакон със суспензия след разтваряне: 24 часа.  
Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се охлажда или замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете спринцовката, иглите и неизползваната суспензия по подходящ начин.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 - 5, NL-3991 RA, Houten, Холандия.

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/0/00/000/000

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

<Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ**

Етикет върху флакона с ZYPADHERA 405 mg прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ZYPADHERA 405 mg прах за инжекция оланзапин  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката..

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА**

405 mg

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ**  
Етикет на флакона  
Разтворител за ZYPADHERA

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за ZYPADHERA i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА**

3 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

**ZYPADHERA 210 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване**

**ZYPADHERA 300 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване**

**ZYPADHERA 405 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване**

оланзапин (olanzapine)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако някой от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или медицинска сестра.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява ZYPADHERA и за какво се използва
2. Преди да Ви се приложи ZYPADHERA
3. Как се прилага ZYPADHERA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZYPADHERA
6. Допълнителна информация

### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ZYPADHERA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

ZYPADHERA принадлежи към групата лекарства, наречени антипсихотици и се използва за лечение на шизофрения - заболяване със симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи обекти, погрешни убеждения, необичайна подозрителност и затваряне в себе си. Хората с това заболяване могат също да се чувстват потиснати, тревожни или напрегнати.

### **2. ПРЕДИ ДА ВИ СЕ ПРИЛОЖИ ZYPADHERA**

**Не трябва да Ви се прилага ZYPADHERA, ако:**

- имате алергия (свръхчувствителност) към оланзапин или към някоя от останалите съставки на ZYPADHERA. **Една алергична реакция** може да се разпознае като обрив, сърбеж, оток на лицето, подуване на устните или задух. Ако това се случи с Вас, обърнете се към Вашата медицинска сестра или лекар.
- по-рано са Ви диагностицирали проблеми с очите като някои видове глаукома (повишено вътреочно налягане).

**Обърнете специално внимание при лечението със ZYPADHERA**

- Преди да Ви приложи ZYPADHERA Вашият лекар или медицинска сестра трябва да установи, че няма да се прибирате сами след всяка инжекция.
- **Нечеста, но сериозна реакция може да настъпи след като получите всяка инжекция.** ZYPADHERA може понякога да проникне в кръвотока прекалено бързо. Ако това се случи, след Вашата инжекция може да имате изброените по-долу симптоми. В някои случаи тези симптоми може да доведат до безсъзнание.

- прекомерна сънливост
- объркване
- раздразнителност
- агресия
- говорни затруднения
- затруднения при ходене
- гърчове
- замаяност
- дезориентация
- тревожност
- повишение на кръвното налягане
- слабост
- мускулна скованост или треперене

Тези симптоми обикновено отзвучават в рамките на 24 до 72 часа след Вашата инжекция. След всяка инжекция ще Ви наблюдават в здравното заведение поне 3 часа за изброените по-горе симптомите.

Макар и малко вероятно, може да получите симптомите повече от 3 часа след инжектирането. Ако това се случи, свържете с Вашия лекар или медицинска сестра незабавно. Поради този риск, не шофирайте или не работете с машини за остатъка от деня след всяка инжекция.

- Кажете на лекаря или на медицинската сестра, ако се чувствате замаян или слаб след инжекцията. Вероятно ще имате нужда да легнете, докато се почувствате по-добре. Лекарят или медицинската сестра може също да искат да измерят кръвното налягане и пулса Ви.
- Много рядко лекарства от този тип могат да предизвикат необичайни движения, главно на лицето или езика, или комбинация от висока температура, учестено дишане, потене, скованост на мускулите и сънливост. Ако това се случи след като Ви е приложена ZYPADHERA, незабавно съобщете на Вашия лекар или медицинска сестра.
- Не се препоръчва употребата на ZYPADHERA при **пациенти в старческа възраст с деменция**, тъй като това може да доведе до появата на сериозни нежелани реакции.

Уведомете Вашия лекар възможно най-бързо, ако някое от следните състояния се отнася за Вас:

- скорошен сърдечна инфаркт, сърдечно заболяване, синдром на болния синусов възел (неправилен сърдечен ритъм), нестабилна стенокардия или ниско кръвно налягане.
- диабет
- чернодробно или бъбречно заболяване
- болест на Паркинсон
- епилепсия
- проблеми с простатата
- чревна непроходимост (паралитичен илеус)
- заболявания на кръвта
- инсулт или “мини” инсулт (преходни симптоми на инсулт)

**ZYPADHERA не е предназначена за пациенти под 18 години.**

Като рутинна предпазна мярка, ако сте на възраст **над 65** години, Вашият лекар може да проследява кръвно Ви налягане.

#### **Прием на други лекарства**

Моля, кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства включително такива, отпускани без рецепта.

По-специално кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства за лечение на болестта на Паркинсон.

- флувоксамин (антидепресант) или ципрофлоксацин (антибиотик) - може да е необходимо да се промени Вашата доза ZYPADHERA.

Ако досега сте приемали антидепресанти, лекарства за тревожност или които Ви помагат да заспите (транквилизатори), то може да се почувствате сънлив, ако се дава ZYPADHERA.

#### **Прием на ZYPADHERA с храни и напитки**

Не пийте алкохол, ако Ви се прилага ZYPADHERA, тъй като едновременно с алкохол той може да доведе до появата на сънливост.

#### **Бременност и кърмене**

Уведомете Вашия лекар, възможно най-скоро, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Не трябва да Ви се поставя тази инжекция, ако кърмите, тъй като малки количества оланзапин могат да преминат в кърмата.

#### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте или не работете с машини за остатъка от деня след всяка инжекция.

### **3. КАК СЕ ПРИЛАГА ZYPADHERA**

Вашият лекар ще прецени от какво количество ZYPADHERA се нуждаете и колко често трябва да Ви се поставя инжекция. ZYPADHERA се прилага в дози от 150 до 300 mg всеки 2 седмици или 300 до 405 mg всеки 4 седмици.

ZYPADHERA е под формата на прах, който Вашият лекар или медицинската сестра ще приготви като суспензия, която след това ще се инжектира в мускула на седалището Ви.

#### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза ZYPADHERA**

Това лекарство ще Ви бъде прилагано под лекарско наблюдение, следователно е малко вероятно да Ви бъде приложено прекалено много.

Пациентите, на които е приложен твърде много оланзапин, изпитват следните симптоми:

- сърцебиене, възбуда/агресивност, проблеми с говора, необичайни движения (особено на лицето или езика) и намалено ниво на съзнанието.

Другите симптоми могат да включват:

- внезапно объркване, припадъци (епилепсия), кома, комбинация от треска, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и сънливост, забавено дишане, аспирация, повишено или понижено кръвно налягане, нарушен сърдечен ритъм.

Ако получите някои от горните симптоми, веднага потърсете Вашия лекар или направо отидете в най-близкото болнично заведение.

#### **Ако сте пропуснали инжекция ZYPADHERA**

Не прекъсвайте лечението си само защото сте се почувствали по-добре. Важно е да продължавате да приемате ZYPADHERA толкова дълго, колкото Вие казал Вашият лекар.

Ако сте пропуснали една инжекция, трябва да се свържете с Вашия лекар, за да планирате следващата си инжекция веднага щом можете.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.



#### 4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, ZYPADHERA може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани ефекти: засягат от 1 до 10 на 100 потребители:

- ZYPADHERA може понякога да проникне в кръвотока прекалено бързо и може да доведе до следните нежелани ефекти: прекомерна сънливост, замаяност, объркване, дезориентация, говорни затруднения, затруднения при ходене, мускулна скованост или треперене, слабост, раздразнителност, агресия, тревожност, повишение на кръвното налягане или гърчове и може да доведе до безсъзнание.
- Сънливост
- Болка на мястото на инжектиране

Нежеланите лекарствени ефекти, изброени по-долу, са наблюдавани при перорално приложение на оланзапин, но могат да настъпят след прилагане на ZYPADHERA.

Много честите нежелани ефекти: засягат 1 на 10 потребители:

- Повишаване на телесното тегло
- Сънливост
- Повишаване на нивата на пролактин в кръвта.

Чести нежелани ефекти: засягат от 1 до 10 на 100 потребители:

- Промени в броя на някои кръвни клетки и в нивата на липидите в кръвта
- Повишаване нивата на захарта в кръвта и урината
- Засилено чувство за глад
- Замаяност
- Безпокойство
- Треперене
- Скованост на мускулите или спазъм (включително движения на очите)
- Проблеми с говора
- Необичайно движение (особено на лицето или езика)
- Запек
- Сухота в устата
- Обрив
- Загуба на сила
- Прекомерна умора
- Задръжка на вода, водеща до подуване китките, глезените или ходилата
- В ранните стадии на лечение някои хора може да чувстват замайване или прилошаване (със забавена сърдечната честота), особено при преминаване от легнало или седнало в изправено положение. Това обикновено преминава от само себе си, но ако не стане така, информирайте Вашия лекар.

Нечести нежелани ефекти: засягат от 1 до 10 на 1 000 потребители:

- Забавена сърдечна честота
- Прави Ви чувствителни към слънчевата светлина
- Косопад

Редки нежелани ефекти: засягат от 1 до 10 на 10 000 потребители:

- Уголемяване на гърдите при мъже и жени

Други възможни нежелани ефекти: честотата не може да се установи по наличните данни:

- Алергична реакция (напр., подуване на устата и гърлото, сърбеж, обрив)
- Диабет или влошаване на диабета, понякога свързано с кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома

- Понижаване на нормалната телесна температура
- Гърчове, обикновено свързани с анамнеза за гърчове (епилепсия)
- Комбинация от висока температура, учестено дишане, изпотяване, мускулна скованост и сънливост
- Спазми на очните мускули, причиняващи въртене на очните ябълки
- Неправилен сърдечен ритъм
- Внезапна необяснима смърт
- Кръвни съсиреци, като напр., дълбока венозна тромбоза на краката или кръвни съсиреци в белия дроб
- Възпаление на панкреаса, причиняващо силна коремна болка, висока температура и повръщане
- Чернодробно заболяване, проявяващо се като пожълтяване на кожата и бялата част на очите
- Мускулно заболяване, проявяващо се като необясними болки
- Затруднено уриниране
- Продължителна и/или болезнена ерекция

Докато приемат оланзапин пациентите в старческа възраст с деменция, могат да получат инсулт, пневмония, незадържане на урината, падания, прекомерна умора, зрителни халюцинации, повишение на телесната температура, зачервяване на кожата и да имат затруднения при ходене. При тази конкретна група пациенти има съобщения за няколко случая с фатален изход.

При пациенти с болестта на Паркинсон пероралният оланзапин може да влоши симптоматиката.

Рядко жени, които приемат лекарства от този тип за продължително време, са получавали секречия от млечните жлези и са имали периоди без менструация или са имали нередовен менструален цикъл. Ако тези симптоми се задържат, информирайте Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро. Много рядко бебета, родени от майки, които са приемали перорално оланзапин в последния етап на бременността (3-ти триместър), може да получат треперене, да бъдат сънливи или унесени.

Ако някои от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или ако забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля информирайте Вашия лекар.

## **5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ZYPADHERA**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да не се охлажда или замразява.

Инжекцията не трябва да се поставя след изтичане на срока на годност, отбелязан върху картонената кутия на ZYPADHERA.

След разтваряне във флакона лекарството остава стабилно за 24 часа. Ако лекарството не се използва веднага, то трябва да се разклати енергично, за да се ресуспендира. Веднъж изтеглена от флакона в спринцовка, суспензията трябва да се използва незабавно.

Химичната и физичната стабилност на суспензията във флакона е доказана за 24 часа при 20-25 °C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече 24 часа при температура 20-25°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или с битовите отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите ненужните лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа ZYPADHERA

**Активното вещество** е оланзапин. Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 210 mg оланзапин. Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 300 mg оланзапин. Всеки флакон съдържа оланзапин памоат монохидрат, еквивалентен на 405 mg оланзапин. След разтваряне: 1 ml суспензия съдържа 150 mg/ml оланзапин.

**Съставките на разтворителя** са кроскармелоза натрий, манитол, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

### Как изглежда ZYPADHERA и какво съдържа опаковката

Една картонена кутия съдържа един флакон прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване и един флакон 3 ml разтворител.

ZYPADHERA прах за инжекционна суспензия с удължено освобождаване се доставя като жълт прах в прозрачен стъклен флакон. Вашият лекар или медицинска сестра, като използва флакона с разтворител за ZYPADHERA, който се доставя като прозрачен, безцветен до светложълт разтвор в прозрачен стъклен флакон, ще приготви суспензия, която ще Ви бъде приложена като инжекция.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1 - 5, NL-3991 RA Houten, Холандия.

### Производител:

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Германия.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

#### **България**

"Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
Тел. + 359 2 491 41 40

#### **Česká republika**

Eli Lilly CR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

#### **Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf.: +45 45 26 60 00

#### **Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

#### **Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +372 6441100

#### **Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### **Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31(0)30 6025800

#### **Norge**

Eli Lilly Norge A.S  
Tlf: +47 22 88 18 00

#### **Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

#### **Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel. +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: +34 91 623 17 32

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353 (0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.Sími  
Tel: + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited, pārstāvniecība  
Latvijā  
Tel: + 371 7364000

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 66 00

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: +358 (0)9 8545 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0)8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44 (0) 1256 315999

Дата на последно одобрение на листовката {MM/TTTT}