

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZYPADHERA 210 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
ZYPADHERA 300 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
ZYPADHERA 405 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ZYPADHERA 210 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε φιαλίδιο περιέχει παμοϊκή μονοϋδρική ολανζαπίνη ισοδύναμη με 210 mg ολανζαπίνη. Μετά την ανασύσταση κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 150 mg ολανζαπίνη.

ZYPADHERA 300 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε φιαλίδιο περιέχει παμοϊκή μονοϋδρική ολανζαπίνη ισοδύναμη με 300 mg ολανζαπίνη. Μετά την ανασύσταση κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 150 mg ολανζαπίνη.

ZYPADHERA 405 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε φιαλίδιο περιέχει παμοϊκή μονοϋδρική ολανζαπίνη ισοδύναμη με 405 mg ολανζαπίνη. Μετά την ανασύσταση κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 150 mg ολανζαπίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κόνις: κίτρινη στερεή.

Διαλύτης: διαυγές, άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με σχιζοφρένεια οι οποίοι είχαν σταθεροποιηθεί ικανοποιητικά κατά τη διάρκεια της οξείας θεραπείας με από του στόματος ολανζαπίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ZYPADHERA 210mg, 300mg ή 405mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να συγχέεται με την ολανζαπίνη 10 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Δοσολογία

Οι ασθενείς αρχικά θα πρέπει να έχουν λάβει από του στόματος ολανζαπίνη πριν τη χορήγηση του ZYPADHERA, για να επιτευχθεί ανεκτικότητα και ανταπόκριση.

Για να προσδιοριστεί η πρώτη δόση ZYPADHERA για όλους τους ασθενείς, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα και συσχέτιση της από του στόματος χορηγούμενης ολανζαπίνης και του ZYPADHERA

Στοχευόμενη δόση από του στόματος ολανζαπίνης	Συνιστώμενη αρχική δόση ZYPADHERA	Δόση συντήρησης μετά από 2 μήνες θεραπείας με ZYPADHERA
10 mg/ημερησίως	210 mg/2 εβδομάδες ή 405 mg/4 εβδομάδες	150 mg/2 εβδομάδες ή 300 mg/4 εβδομάδες
15 mg/ημερησίως	300 mg/2 εβδομάδες	210 mg/2 εβδομάδες ή 405 mg/4 εβδομάδες
20 mg/ημερησίως	300 mg/2 εβδομάδες	300 mg/2 εβδομάδες

Προσαρμογή της δόσης

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία υποτροπής κατά τη διάρκεια του πρώτου ενός έως δύο μηνών θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της αντιψυχωτικής θεραπείας, η βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς μπορεί να διαρκέσει αρκετές ημέρες έως μερικές εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η δόση μπορεί διαδοχικά να προσαρμόζεται με βάση την κλινική κατάσταση του κάθε ασθενή. Μετά την κλινική επαναξιολόγηση, η δόση μπορεί να ρυθμιστεί με εύρος δόσεων από 150 mg έως 300 mg κάθε 2 εβδομάδες ή από 300 mg έως 405 mg κάθε 4 εβδομάδες (Πίνακας 1).

Συμπληρωματική χορήγηση

Συμπληρωματική χορήγηση με από του στόματος ολανζαπίνη δεν εγκρίθηκε σε διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες. Εάν η συμπληρωματική χορήγηση με από του στόματος ολανζαπίνη ενδείκνυται κλινικά, τότε η συνδυασμένη συνολική δόση ολανζαπίνης και από τις δύο μορφές δεν πρέπει να υπερβαίνει την αντίστοιχη μέγιστη δόση της από του στόματος ολανζαπίνης των 20 mg/ημερησίως.

Μετάβαση σε άλλα αντιψυχωτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν έχουν συστηματικά συλλεχθεί στοιχεία που να υποδεικνύουν τον τρόπο μετάβασης από ZYPADHERA σε άλλα αντιψυχωτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Λόγω της βραδείας διάλυσης του άλατος της παμοϊκής ολανζαπίνης, η οποία προκαλεί βραδεία συνεχή αποδέσμευση ολανζαπίνης η οποία ολοκληρώνεται σε περίπου έξι έως οκτώ μήνες μετά την τελευταία ένεση, χρειάζεται επίβλεψη από γιατρό όταν γίνεται μετάβαση σε κάποιο άλλο αντιψυχωτικό προϊόν που είναι ιατρικά αποδεκτό, ιδιαίτερα τους 2 πρώτους μήνες μετά τη διακοπή χορήγησης του ZYPADHERA.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το ZYPADHERA δεν έχει μελετηθεί συστηματικά σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών). Το ZYPADHERA δεν συστήνεται για τη θεραπεία στον ηλικιωμένο πληθυσμό εκτός αν έχει ήδη καθιερωθεί ένα καλά ανεκτό και αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα με από του στόματος ολανζαπίνη. Μικρότερη δόση έναρξης (150 mg/4 εβδομάδες) συνήθως δεν ενδείκνυται, αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών όταν οι κλινικές παράμετροι το απαιτούν. Η χορήγηση του ZYPADHERA δεν συστήνεται σε ασθενείς >75 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

Το ZYPADHERA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς, εκτός αν έχει ήδη καθιερωθεί ένα καλά ανεκτό και αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα με από του στόματος ολανζαπίνη. Μια μικρότερη δόση έναρξης (150 mg κάθε 4 εβδομάδες) θα πρέπει να εξεταστεί για αυτούς τους ασθενείς. Σε περιπτώσεις μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας (κίρρωση, κατηγορίας A ή B στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh), η δόση έναρξης θα πρέπει να είναι 150 mg κάθε 4 εβδομάδες και να αυξάνεται με προσοχή.

Καπνιστές

Η δόση έναρξης και το εύρος της δόσης συνήθως δεν χρειάζεται να μεταβάλλονται σε μη-καπνιστές σε σχέση με καπνιστές. Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης ενδέχεται να επάγεται με το κάπνισμα. Συστήνεται κλινική παρακολούθηση και να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης ολανζαπίνης, αν κριθεί αναγκαίο (βλ. έπε παράγραφο 4.5).

Σε περίπτωση όπου συνυπάρχουν περισσότεροι από ένας παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε πιο αργό μεταβολισμό (γυναίκα, ηλικιωμένος ασθενής, μη-καπνιστής), θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα μείωσης της δόσης. Όταν ενδείκνυται, η δόση πρέπει να αυξάνεται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZYPADHERA σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΕΝΔΟΜΥΪΚΗ ΧΡΗΣΗ. ΝΑ ΜΗΝ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ Ή ΥΠΟΔΟΡΙΑ.
(Βλ. παράγραφο 4.4).

Το ZYPADHERA πρέπει να χορηγείται μόνο με βαθιά ενδομυϊκή ένεση στο γλουτιαίο μυ, από επαγγελματία υγείας εκπαιδευμένο στην κατάλληλη τεχνική ένεσης και σε χώρους όπου η παρακολούθηση μετά την ένεση και η παροχή κατάλληλης ιατρικής φροντίδας μπορούν να παρασχεθούν σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Μετά από κάθε ένεση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε χώρους παροχής υγειονομικών υπηρεσιών από κατάλληλα ειδικευμένο προσωπικό για τουλάχιστον 3 ώρες για σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας από ολανζαπίνη. Αμέσως πριν από την έξοδο από τους χώρους παροχής υγειονομικών υπηρεσιών θα πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής είναι σε ετοιμότητα, πνευματικά προσανατολισμένος και δεν παρουσιάζει σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας. Εάν υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας, θα πρέπει να συνεχιστεί η στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση μέχρι η εξέταση να δείξει ότι τα σημεία και τα συμπτώματα έχουν παρέλθει (βλ. παράγραφο 4.4). Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενα με την υπερδοσολογία ολανζαπίνης το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των 3 ωρών θα πρέπει να παραταθεί όπως κρίνεται κλινικά απαραίτητο.

Για οδηγίες χρήσης, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να λαμβάνεται ειδική προσοχή στην εφαρμογή της κατάλληλης τεχνικής ένεσης έτσι ώστε να αποφευχθεί η από αμέλεια ενδοαγγειακή ή υποδόρια ένεση (βλ. παράγραφο 6.6).

Χρήση σε ασθενείς που βρίσκονται σε οξεία διέγερση ή σοβαρή ψυχωτική κατάσταση

Το ZYPADHERA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια οι οποίοι βρίσκονται σε οξεία διέγερση ή σοβαρή ψυχωτική κατάσταση τέτοια που να απαιτείται ο άμεσος έλεγχος των συμπτωμάτων.

Σύνδρομο μετά από ένεση

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, αντιδράσεις με σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία ολανζαπίνης, παρουσιάστηκαν σε ασθενείς μετά από ένεση με ZYPADHERA. Οι αντιδράσεις αυτές παρουσιάστηκαν σε ποσοστό < 0,1 % των ενέσεων και σε περίπου 2 % των ασθενών. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα καταστολής (που κυμαίνονταν από μέτρια σε σοβαρότητα έως και κόμα) και/ή παραλήρημα (που περιλαμβάνει σύγχυση, αποπροσανατολισμό, διέγερση, άγχος και άλλη

νοητική δυσλειτουργία). Άλλα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν εξωπυραμιδικά συμπτώματα, δυσαρθρία, αταξία, επιθετικότητα, ζάλη, αδυναμία, υπέρταση και σπασμούς. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα αρχικά σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με την αντίδραση αυτή εμφανίστηκαν μέσα σε 1 ώρα μετά από την ένεση και σε όλες τις περιπτώσεις αναφέρθηκε πλήρης ανάρρωση μέσα σε 24 - 72 ώρες μετά από την ένεση. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σπάνια (< 1 για κάθε 1.000 ενέσεις) εντός των 1-3 πρώτων ωρών και πολύ σπάνια (< 1 για κάθε 10.000 ενέσεις) μετά τις 3 ώρες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται γι' αυτόν τον πιθανό κίνδυνο και την ανάγκη να παρακολουθούνται για 3 ώρες σε χώρους παροχής υγειονομικών υπηρεσιών κάθε φορά που τους χορηγείται ZYPADHERA. Οι αναφορές του συνδρόμου κατόπιν της ένεσης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του ZYPADHERA συνάδουν με την εμπειρία που έχει παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες.

Μετά από κάθε ένεση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε χώρους παροχής υγειονομικών υπηρεσιών από κατάλληλα ειδικευμένο προσωπικό για τουλάχιστον 3 ώρες για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενα με υπερδοσολογία ολανζαπίνης.

Αμέσως πριν από την έξοδο του ασθενή από τους χώρους παροχής υγειονομικών υπηρεσιών θα πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής είναι σε ετοιμότητα, έχει αίσθηση προσανατολισμού και δεν παρουσιάζει σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας. Εάν υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας, η στενή ιατρική επίβλεψη και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστούν μέχρι η εξέταση να δείξει ότι τα σημεία και τα συμπτώματα έχουν παρέλθει. Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενα με την υπερδοσολογία ολανζαπίνης το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των 3 ωρών θα πρέπει να παραταθεί όπως κρίνεται κλινικά απαραίτητο.

Για το υπόλοιπο της ημέρας μετά από την ένεση, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ανάλογα, για να είναι σε επαγρύπνηση για σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας δευτερεύοντα των μετά την ένεση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, να είναι σε θέση να ζητήσουν βοήθεια εάν χρειαστεί και να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές (βλ. παράγραφο 4.7).

Συστήνεται προσεκτική αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης για την αποφυγή υπερβολικής καταστολής και καρδιοαναπνευστικής καταστολής εάν παρεντερικώς χορηγούμενες βενζοδιαζαπίνες είναι απαραίτητες για τη διαχείριση των μετά την ένεση ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το σημείο της ένεσης

Η συνθέςτερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο της ένεσης ήταν το άλγος. Η πλειοψηφία των αντιδράσεων αναφέρθηκαν από 'ήπιας' έως 'μέτριας' σοβαρότητας. Στην περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας σχετιζόμενης με το σημείο της ένεσης, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για να αντιμετωπιστούν αυτά τα περιστατικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς

Η χρήση της ολανζαπίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς λόγω της αυξημένης θνησιμότητας και του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές δοκιμές (διάρκειας 6-12 εβδομάδων) σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέσης ηλικίας 78 ετών) με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και/ή διαταραχές συμπεριφοράς, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της επίπτωσης θανάτου στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη από του στόματος συγκριτικά με εκείνη για τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo) (3,5 % έναντι 1,5 % αντιστοίχως). Η υψηλότερη επίπτωση θανάτου δεν σχετιζόταν με τη δοσολογία της ολανζαπίνης (μέση ημερήσια δόση 4,4 mg) ή τη διάρκεια της αγωγής. Οι παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να προδιαθέτουν τον πληθυσμό αυτό των ασθενών σε αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν: ηλικία > 65 ετών, δυσφαγία, καταστολή, πλημμελής θρέψη και αφυδάτωση, πνευμονικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονία από ή χωρίς εισρόφιση) ή συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών. Ωστόσο, η επίπτωση θανάτου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς σε θεραπεία με από του στόματος ολανζαπίνη συγκριτικά με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), ανεξάρτητα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Στις ίδιες κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες (CVAE περιστατικά π.χ., αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), περιλαμβανομένων εκείνων με θανατηφόρα έκβαση. Παρατηρήθηκε μία τριπλάσια αύξηση σε CVAE σε ασθενείς που έλαβαν από του στόματος ολανζαπίνη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (1,3 % έναντι 0,4 % αντιστοίχως). Όλοι οι ασθενείς σε θεραπεία με από του στόματος ολανζαπίνη και εικονικό φάρμακο (placebo) που εμφάνισαν CVAE, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Ηλικία > 75 ετών και αγγειακού/μικτού τύπου άνοια διαπιστώθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη CVAE που σχετίζεται με την αγωγή με ολανζαπίνη. Η αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης δεν έχει διαπιστωθεί στις δοκιμές αυτές.

Νόσος του Parkinson

Η χορήγηση της ολανζαπίνης για τη θεραπεία ψύχωσης που σχετίζεται με αγωνιστή ντοπαμίνης σε ασθενείς με νόσο Parkinson δεν συνιστάται. Σε κλινικές δοκιμές, επιδείνωση των Παρκινσονικών συμπτωμάτων και των ψευδαισθήσεων αναφέρθηκε πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλ. παράγραφο 4.8), και η από του στόματος ολανζαπίνη δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο (placebo) στη θεραπεία των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Στις δοκιμές αυτές, οι ασθενείς απαιτείτο αρχικά να είναι σταθεροποιημένοι στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των αντι-Παρκινσονικών φαρμακευτικών προϊόντων (αγωνιστής ντοπαμίνης) και να παραμένουν στα ίδια αντι-Παρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογίες, καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η αρχική δόση της από του στόματος ολανζαπίνης ήταν 2,5 mg/ημερησίως και τιτλοποιήθηκε σε μέγιστη δόση 15 mg/ημερησίως, ανάλογα με την κρίση του ερευνητή.

Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS)

Το NMS είναι μία δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση, η οποία σχετίζεται με τα αντιψυχωτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σπάνιες περιπτώσεις χαρακτηρισθείσες σαν NMS έχουν, επίσης, σχετισθεί με την από του στόματος ολανζαπίνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις του NMS περιλαμβάνουν: υπερπυρεξία, μυϊκή ακαμψία, μεταβολή στη νοητική κατάσταση και σημεία αστάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα σημεία πιθανώς περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης, μυοσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS ή ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς άλλες επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις του NMS, η χορήγηση όλων των αντιψυχωτικών φαρμάκων, περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης, θα πρέπει να διακόπτεται.

Υπεργλυκαιμία και διαβήτης

Υπεργλυκαιμία και/ή εμφάνιση ή επιδείνωση διαβήτη, η οποία περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κόμα, έχει αναφερθεί όχι συχνά, περιλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια προϋπάρχουσα αύξηση του σωματικού βάρους έχει αναφερθεί, η οποία ίσως είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται κατάλληλος κλινικός έλεγχος σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες αντιψυχωτικές κατευθυντήριες οδηγίες, π.χ. μέτρηση της γλυκόζης του αίματος πριν την έναρξη της θεραπείας, 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ολανζαπίνη και εν συνεχεία, ετησίως. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιαδήποτε αντιψυχωτικά φάρμακα, περιλαμβανομένου του ZYPADHERA, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολυουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνοι με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης. Το σωματικό βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά, π.χ. πριν την έναρξη της θεραπείας, 4, 8 και 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ολανζαπίνη και εν συνεχεία, κάθε τρίμηνο.

Μεταβολές λιπιδίων

Ανεπιθύμητες μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ολανζαπίνη σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται καταλλήλως κλινικά, ιδιαίτερα σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχών των λιπιδίων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιαδήποτε αντιψυχωτικά φάρμακα,

περιλαμβανομένου του ZYPADHERA, θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε έλεγχο των λιπιδίων του ορού σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες αντιψυχωτικές κατευθυντήριες οδηγίες, π.χ. πριν την έναρξη της θεραπείας, 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ολανζαπίνη και εν συνεχεία, κάθε 5 χρόνια.

Αντιχολινεργική δραστηριότητα

Ενώ η ολανζαπίνη έδειξε αντιχολινεργική δραστηριότητα *in vitro*, η εμπειρία κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών αποκάλυψε χαμηλή επίπτωση ανάλογων συμβαμάτων. Εντούτοις, επειδή η κλινική εμπειρία με την ολανζαπίνη σε ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα είναι περιορισμένη, συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερτροφία προστάτη, ή παραλυτικό ειλέο και ανάλογες καταστάσεις.

Ηπατική λειτουργία

Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, ALT, AST έχουν συχνά παρατηρηθεί, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας. Προσοχή και συνεχής παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT και/ή AST, σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καταστάσεις που σχετίζονται με περιορισμό της ηπατικής λειτουργικής επάρκειας και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με δυνητικά ηπατοτοξικά φάρμακα. Σε περιπτώσεις όπου έχει διαγνωσθεί ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης), η θεραπεία με ολανζαπίνη, θα πρέπει να διακόπτεται.

Ουδετεροπενία

Προσοχή θα πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων και/ή ουδετερόφιλων από οποιαδήποτε αιτία, σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ουδετεροπενία, σε ασθενείς με ιστορικό φαρμακογενούς καταστολής/τοξικότητας του μυελού των οστών, σε ασθενείς με καταστολή του μυελού των οστών από συνυπάρχον νόσημα, ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία και σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλικές καταστάσεις ή με μυελοϋπερπλαστική νόσο. Ουδετεροπενία έχει συχνά αναφερθεί κατά τη συγχορήγηση της ολανζαπίνης με βαλπροϊκό (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακοπή της θεραπείας

Οξέα συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία, ή έμετος έχουν αναφερθεί σπάνια ($\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$) όταν η από του στόματος ολανζαπίνη διακόπτεται αιφνίδια.

QT διάστημα

Σε κλινικές δοκιμές με από του στόματος ολανζαπίνη, κλινικά σημαντικές παρατάσεις στα διαστήματα του διορθωμένου QT (QTc) (διόρθωση του διαστήματος QT κατά Fridericia [QTcF] ≥ 500 milliseconds [msec] οποτεδήποτε μετά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με αρχική εκτίμηση QTcF < 500 msec) ήταν ασυνήθεις (0,1 % έως 1 %) σε ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη, χωρίς σημαντικές διαφορές στα σχετιζόμενα καρδιακά συμβάματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo). Σε κλινικές δοκιμές με ολανζαπίνη κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή με ZYPADHERA, η ολανζαπίνη δεν σχετίστηκε με επίμονη αύξηση του απόλυτου QT ή του QTc διαστήματος. Εντούτοις, όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, προσοχή απαιτείται όταν η ολανζαπίνη συγχορηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία.

Θρομβοεμβολή

Χρονική συσχέτιση της αγωγής με ολανζαπίνη και φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχει αναφερθεί όχι συχνά ($\geq 0,1\%$ και $< 1\%$). Δεν έχει θεμελιωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής και της αγωγής με ολανζαπίνη. Εντούτοις, αφού οι ασθενείς με σχιζοφρένεια, συχνά εμφανίζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης VTE, όπως η ακινητοποίηση των ασθενών, θα πρέπει να προσδιορίζονται και να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα.

Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ

Με δεδομένες τις κύριες επιδράσεις της ολανζαπίνης στο ΚΝΣ, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη συγχορήγησή της με άλλα φάρμακα που δρουν επίσης στο ΚΝΣ καθώς και με το αλκοόλ. Επειδή η ολανζαπίνη εμφανίζει *in vitro* δράση ανταγωνιστή της ντοπαμίνης, ενδέχεται να ανταγωνισθεί τις επιδράσεις των άμεσων και έμμεσων αγωνιστών της ντοπαμίνης.

Επιληπτικές κρίσεις

Η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή σε ασθενείς με παράγοντες οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν μείωση της επιληπτικής ουδού. Οι επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί όχι συχνά σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτών, ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί.

Όψιμη δυσκινησία

Σε συγκριτικές μελέτες, ετήσιας ή μικρότερης διάρκειας, η ολανζαπίνη σχετιζόταν με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση φαρμακοεπαγόμενης δυσκινησίας. Εν τούτοις, ο κίνδυνος για όψιμη δυσκινησία αυξάνεται με τη μακροχρόνια έκθεση και επομένως εάν σημεία ή συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας εμφανισθούν σε ασθενή υπό αγωγή με ολανζαπίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της χορήγησης. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί προσωρινά να επιδεινωθούν ή να εμφανισθούν μετά από διακοπή της θεραπείας.

Ορθοστατική υπόταση

Ορθοστατική υπόταση παρατηρήθηκε όχι συχνά σε ηλικιωμένους που ελάμβαναν ολανζαπίνη κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, συνιστάται η αρτηριακή πίεση να μετράται περιοδικά σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Σε αναφορές για την ολανζαπίνη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περιπτώσεις αιφνίδιου καρδιακού θανάτου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ολανζαπίνη. Σε μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης της ομάδας των άτυπων αντιψυχωτικών, ο πιθανός κίνδυνος του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σε ασθενείς υπό αγωγή με ολανζαπίνη, ήταν περίπου διπλάσιος του κινδύνου σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή με αντιψυχωτικά. Στη μελέτη, ο κίνδυνος από την αγωγή με ολανζαπίνη ήταν συγκρίσιμος με τον κίνδυνο από την αγωγή με άτυπα αντιψυχωτικά που περιλαμβάνονταν στη συγκεντρωτική ανάλυση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται για χρήση στην αγωγή παιδιών και εφήβων. Μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών παρουσίασαν ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν αύξηση σωματικού βάρους, μεταβολές στις μεταβολικές παραμέτρους και αυξήσεις των επιπέδων προλακτίνης (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Χρήση σε ηλικιωμένους (>75 ετών)

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση του ZYPADHERA σε ασθενείς > 75 ετών. Η μορφή αυτή δεν συνιστάται σε αυτή την υποομάδα ασθενών λόγω των μεταβολών στη βιοχημεία και τη φυσιολογία τους καθώς και της μείωσης της μυϊκής τους μάζας.

Νάτριο

Μετά την ανασύσταση το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν υπόταση ή καταστολή.

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την ολανζαπίνη

Επειδή η ολανζαπίνη μεταβολίζεται μέσω του CYP1A2, οι ουσίες που προκαλούν επαγωγή ή αναστολή ειδικά του ισοενζύμου αυτού, ενδέχεται να επηρεάσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης.

Επαγωγή του CYP1A2

Ο μεταβολισμός της ολανζαπίνης μπορεί να ενισχυθεί από το κάπνισμα και από την καρβαμαζεπίνη με αποτέλεσμα να προκληθεί μείωση των συγκεντρώσεων της ολανζαπίνης. Έχει αναφερθεί μόνο μικρή έως μέτρια αύξηση της κάθαρσης της ολανζαπίνης. Οι κλινικές επιπτώσεις αναμένεται να είναι περιορισμένες αλλά συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των ασθενών και μία αύξηση της δόσης της ολανζαπίνης μπορεί να γίνει εάν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολή του CYP1A2

Η φλουβοξαμίνη, ένας ειδικός αναστολέας του CYP1A2, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό της ολανζαπίνης. Η μέση αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) της ολανζαπίνης, μετά τη χορήγηση της φλουβοξαμίνης, ήταν 54 % σε γυναίκες μη καπνίστριες και 77 % σε άνδρες καπνιστές. Η μέση αύξηση της AUC της ολανζαπίνης ήταν 52 % και 108 %, αντίστοιχα. Η χορήγηση μικρότερης δόσης έναρξης της ολανζαπίνης θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φλουβοξαμίνη ή άλλους αναστολείς του CYP1A2, όπως η σιπροφλοξασίνη. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας με έναν αναστολέα του CYP1A2, το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ολανζαπίνης θα πρέπει να εξετάζεται.

Η φλουοξετίνη (αναστολέας του CYP2D6), οι εφάπαξ δόσεις αντιόξινων (αργιλίου, μαγνησίου) ή η σιμετιδίνη, δεν έχουν αναφερθεί ότι επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολανζαπίνης.

Δυνητικές επιδράσεις της ολανζαπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ολανζαπίνη ενδέχεται να ανταγωνισθεί τις επιδράσεις των άμεσων ή έμμεσων αγωνιστών ντοπαμίνης.

Η ολανζαπίνη δεν προκαλεί αναστολή των κυριότερων ισοενζύμων του κυττοχρώματος CYP450 *in vitro* (π.χ. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα των *in vivo* μελετών όπου δεν παρατηρήθηκε αναστολή του μεταβολισμού των ακόλουθων δραστικών ουσιών: των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (μεταβολιζόμενων κύρια μέσω CYP2D6), της βαρφαρίνης (CYP2C9), της θεοφυλλίνης (CYP1A2) ή της διαζεπάμης (CYP3A4 και 2C19).

Δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις, κατά τη συγχορήγηση της ολανζαπίνης με λίθιο ή βιπεριδίνη.

Κατά την παρακολούθηση των επιπέδων πλάσματος του βαλπροϊκού δεν παρουσιάστηκε ανάγκη προσαρμογής της δόσης του βαλπροϊκού, μετά την έναρξη της συγχορήγησης της ολανζαπίνης.

Γενική δραστηριότητα ΚΝΣ

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ ή λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση ολανζαπίνης με αντι-Παρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με νόσο Parkinson και άνοια (βλ. παράγραφο 4.4).

QTc διάστημα

Απαιτείται προσοχή όταν η ολανζαπίνη συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες επί εγκύων γυναικών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν το γιατρό τους, σε περίπτωση που μείνουν ή προτίθενται να μείνουν έγκυες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολανζαπίνη. Ωστόσο, επειδή η εμπειρία στον άνθρωπο είναι περιορισμένη, η ολανζαπίνη θα πρέπει να χορηγείται στην εγκυμοσύνη μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος, δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Τα νεογέννητα βρέφη που εκτίθενται σε αντιψυχωτικά (περιλαμβανομένης της ολανζαπίνης) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένων των εξωπυραμιδικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορούν να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή στη σίτιση. Κατά συνέπεια, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

Σε μια μελέτη από του στόματος ολανζαπίνης σε υγιείς θηλάζουσες γυναίκες, παρατηρήθηκε απέκκριση της ολανζαπίνης στο μητρικό γάλα. Η μέση έκθεση του νεογνού (mg/kg) στη σταθερή κατάσταση, υπολογίστηκε ότι αντιστοιχεί στο 1,8 % της αντιστοιχίας δόσης της ολανζαπίνης στη μητέρα (mg/kg). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν συνιστάται να θηλάζουν, εάν λαμβάνουν ολανζαπίνη.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις στη γονιμότητα δεν είναι γνωστές (βλ. παράγραφο 5.3 για προκλινική πληροφορία).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επειδή η ολανζαπίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και ζάλη, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους κατά το χειρισμό μηχανημάτων, περιλαμβανομένων των οχημάτων.

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα για το υπόλοιπο της μέρας μετά από κάθε ένεση λόγω της πιθανότητας εμφάνισης του συνδρόμου μετά την ένεση που οδηγεί σε συμπτώματα σχετιζόμενα με υπερδοσολογία με ολανζαπίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη δεδομένων ασφάλειας

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με την παμοϊκή ολανζαπίνη

Περιστατικά συνδρόμου μετά την ένεση έχουν παρουσιαστεί με τη χορήγηση του ZYPADHERA και οδηγούν σε συμπτώματα σχετιζόμενα με υπερδοσολογία με ολανζαπίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα περιλάμβαναν συμπτώματα καταστολής (που κυμαίνεται από μέτριας σοβαρότητας έως κόμα) και/ή παραλήρημα (που περιλαμβάνει σύγχυση, αποπροσανατολισμό, διέγερση, άγχος και άλλη νοητική δυσλειτουργία). Άλλα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν εξωπυραμιδικά συμπτώματα, δυσαρθρία, αταξία, επιθετικότητα, ζάλη, αδυναμία, υπέρταση και σπασμούς.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν ZYPADHERA ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος ολανζαπίνη. Σε κλινικές δοκιμές με ZYPADHERA, η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε σε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό στους ασθενείς υπό ZYPADHERA έναντι των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο ήταν η καταστολή (ZYPADHERA 8,2 %, εικονικό φάρμακο 2,0 %). Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν ZYPADHERA, η καταστολή παρουσιάστηκε στο 4,7% αυτών.

Σε κλινικές δοκιμές με ZYPADHERA η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη θέση ένεσης ήταν περίπου 8 %. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη αντίδραση στη θέση ένεσης ήταν το άλγος (5 %). Κάποιες άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη θέση ένεσης ήταν (με φθίνουσα συχνότητα): αντιδράσεις με τη μορφή οζιδίων, αντιδράσεις με τη μορφή ερυθήματος, μη ειδικές αντιδράσεις στη θέση ένεσης, ερεθισμός, αντιδράσεις τύπου οιδήματος, μώλωπες, αιμορραγία και αναισθησία. Τα περιστατικά αυτά εμφανίστηκαν σε περίπου 0,1 με 1,1 % των ασθενών.

Βάσει ανασκόπησης δεδομένων ασφάλειας από κλινικές μελέτες και μεμονωμένες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, το απόστημα της θέσης ένεσης είχε αναφερθεί σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με την ολανζαπίνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση ολανζαπίνης.

Ενήλικες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες (παρατηρήθηκαν σε ≥ 1 % των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονταν με τη χορήγηση ολανζαπίνης κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, ήταν υπνηλία, αύξηση σωματικού βάρους, ηωσινοφιλία, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, χοληστερόλης, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων (βλ. παράγραφο 4.4), γλυκοζουρία, αυξημένη όρεξη, ζάλη, ακαθυσία, Παρκινσονισμός, λευκοπενία, ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), δυσκινησία, ορθοστατική υπόταση, αντιχολινεργικές επιδράσεις, παροδικές ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (βλ. παράγραφο 4.4), εξάνθημα, εξασθένιση, κόπωση, πυρεξία, αρθραλγία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, υψηλή γάμα γλουταμυλτρανσφεράση, υψηλό ουρικό οξύ, υψηλή κρεατινική φωσφοκινάση και οίδημα.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα εργαστηριακά ευρήματα που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και αυθόρμητων αναφορών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Μη Γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
	Ηωσινοφιλία Λευκοπενία ¹⁰ Ουδετεροπενία ¹⁰		Θρομβοκυτοπενία ¹¹	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
		Υπερευαισθησία ¹¹		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
Αύξηση βάρους ¹	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ^{2,3} Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ⁴ Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ^{2,5} Γλυκοζουρία Αύξηση της όρεξης	Εμφάνιση ή παρόξυνση διαβήτη που περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κετοξέωση ή κόμα περιλαμβανομένων και μερικών θανατηφόρων περιστατικών (βλέπε παράγραφο 4.4) ¹¹	Υποθερμία ¹²	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Υπνηλία	Ζάλη Ακαθυσία ⁶	Επιληπτικές κρίσεις όπου στις	Νευροληπτικό Κακόηθες	

	Παρκινσονισμός ⁶ Δυσκινησία ⁶	περισσότερες περιπτώσεις είχαν αναφερθεί ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις ¹¹ Δυστονία (περιλαμβανομένης της περιστροφής των οφθαλμικών βολβών) ¹¹ Βραδυκινησία ¹¹ Αμνησία ⁹ Δυσαρθρία Τραύλισμα ¹¹ Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ¹¹	Σύνδρομο (βλέπε παράγραφο 4.4) ¹² Συμπτώματα απόσυρσης ^{7,12}	
Καρδιακές διαταραχές				
		Βραδυκαρδία Παράταση του διαστήματος QTc (βλέπε παράγραφο 4.4)	Κοιλιακή ταχυκαρδία/ μαρμαρυγή, αιφνίδιος θάνατος (βλέπε παράγραφο 4.4) ¹¹	
Αγγειακές διαταραχές				
Ορθοστατική υπόταση ¹⁰		Θρομβοεμβολή (περιλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της θρόμβωσης των εν τω βάθει φλεβών) (βλέπε παράγραφο 4.4)		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
		Επίσταξη ⁹		
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
	Ήπιες, παροδικές αντιχολινεργικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων δυσκοιλιότητα και ξηροστομία.	Διάταση της κοιλίας ⁹ Υπερέκκριση σιέλου ¹¹	Παγκρεατίτιδα ¹¹	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
	Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT, AST), ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)		Ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής, της χολοστατικής ή της μικτής ηπατικής βλάβης) ¹¹	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
	Εξάνθημα	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Αλωπεκία		Αντίδραση στο Φάρμακο με Ηωσινοφιλία

				και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
	Αρθραλγία ⁹		Ραβδομύλυση ¹¹	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
		Ακράτεια ούρων Κατακράτηση ούρων Δυσκολία στην ούρηση ¹¹		
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου				
				Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλέπε παράγραφο 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				
	Στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες Μειωμένη γενετήσια ορμή στους άνδρες και στις γυναίκες	Αμηνόρροια Διόγκωση μαστού Γαλακτόρροια σε γυναίκες Γυναικομαστία/ διόγκωση μαστού στους άνδρες	Πριαπισμός ¹²	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
	Εξασθένιση Κόπωση Οίδημα Πυρεξία ¹⁰ Άλγος στη θέση ένεσης		Απόστημα στη θέση ένεσης	
Παρακλινικές εξετάσεις				
Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος ⁸	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ¹⁰ Υψηλή κρεατινική φωσφοκινάση ¹¹ Υψηλή γάμα γλουταμυλτρανσφε- ράση ¹⁰ Υψηλό ουρικό οξύ ¹⁰	Αυξημένη ολική χολερυθρίνη		

¹ Κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις κατηγορίες με αρχική εκτίμηση Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Μετά τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία (μέση διάρκεια 47 ημέρες), η αύξηση βάρους $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος ήταν πολύ συχνή (22,2%), $\geq 15\%$ ήταν συχνή (4,2%) και $\geq 25\%$ ήταν όχι συχνή (0,8%). Πολύ συχνή ήταν η αύξηση βάρους $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ και $\geq 25\%$ από το αρχικό βάρος σώματος των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μακράς διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδες) (64,4%, 31,7% και 12,3% αντίστοιχα).

² Οι μέσες αυξήσεις στις τιμές νηστείας των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις λιπιδαιμικής απορρύθμισης στην αρχική εκτίμηση.

³ Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 5,17$ mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 6,2$ mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα ολικά επίπεδα χοληστερόλης νηστείας από οριακά κατά την αρχική εκτίμηση ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) σε υψηλά ($\geq 6,2$ mmol/l).

⁴ Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση (< 5,56 mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά (≥ 7 mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στη γλυκόζη νηστείας από οριακά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) σε υψηλά (≥ 7 mmol/l).

⁵ Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση (<1,69 mmol/l) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 2,26$ mmol/l). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα τριγλυκερίδια νηστείας από οριακά στην αρχική εκτίμηση ($\geq 1,69$ mmol/l - < 2,26 mmol/l) σε υψηλά ($\geq 2,26$ mmol/l).

⁶ Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση Παρκινσονισμού και δυστονίας σε ασθενείς υπό ολανζαπίνη ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την αντίστοιχη του εικονικού φαρμάκου (placebo). Οι λαμβάνοντες ολανζαπίνη ασθενείς είχαν μία χαμηλότερη επίπτωση Παρκινσονισμού, ακαθησίας και δυστονίας συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν τιτλοποιούμενες δόσεις αλοπεριδόλης. Λόγω έλλειψης λεπτομερούς πληροφόρησης για το προϋπάρχον εξατομικευμένο ιστορικό οξέων και όψιμων εξωπυραμιδικών κινητικών διαταραχών, δεν είναι δυνατόν επί του παρόντος να αποδειχθεί ότι η ολανζαπίνη προκαλεί λιγότερη όψιμη δυσκινησία και/ή άλλα όψιμα εξωπυραμιδικά σύνδρομα.

⁷ Οξέα συμπτώματα όπως εφίδρωση, αϋπνία, τρόμος, άγχος, ναυτία και έμετος έχουν αναφερθεί, όταν η ολανζαπίνη διακόπτεται αιφνίδια.

⁸ Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως και 12 εβδομάδων, οι συγκεντρώσεις των επιπέδων προλακτίνης του πλάσματος είχαν υπερβεί το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους περίπου στο 30 % των ασθενών υπό αγωγή με ολανζαπίνη, με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης στην αρχική εκτίμηση. Στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών, οι αυξήσεις ήταν γενικά ήπιες και παρέμειναν χαμηλότερες από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους.

⁹ Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε σε κλινικές μελέτες, στην Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

¹⁰ Όπως αξιολογήθηκε από μετρήσιμες τιμές σε κλινικές μελέτες, στην Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

¹¹ Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε βάσει αυθόρμητων αναφορών, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με συχνότητα που προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας την Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

¹² Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε βάσει αυθόρμητων αναφορών, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με συχνότητα που προσδιορίστηκε στο ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95%, χρησιμοποιώντας την Ολοκληρωμένη Βάση Δεδομένων της Ολανζαπίνης.

Μακράς-διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 48 εβδομάδων)

Το ποσοστό των ασθενών που είχαν ανεπιθύμητες, κλινικά σημαντικές μεταβολές στην αύξηση σωματικού βάρους, στη γλυκόζη, στην ολική/LDL/HDL χοληστερόλη ή στα τριγλυκερίδια, αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου. Σε ενήλικες ασθενείς που ολοκλήρωσαν 9-12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός αύξησης του μέσου όρου της γλυκόζης του αίματος επιβραδύνθηκε μετά από περίπου 6 μήνες.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Σε κλινικές δοκιμές με ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, η θεραπεία με ολανζαπίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση θανάτου και αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χορήγηση ολανζαπίνης σε αυτή την κατηγορία ασθενών, ήταν το μη φυσιολογικό βάδισμα και οι πτώσεις. Πνευμονία, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, λήθαργος, ερύθημα, οπτικές ψευδαισθήσεις και ακράτεια ούρων παρατηρήθηκαν συχνά.

Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με φαρμακο-επαγόμενη (αγωνιστή ντοπαμίνης) ψύχωση στο πλαίσιο νόσου Parkinson, επιδείνωση των Παρκινσονικών συμπτωμάτων και των ψευδαισθήσεων αναφέρθηκε πολύ συχνά και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo).

Σε μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με διπολική μανία, η συγχορήγηση βαλπροϊκού με ολανζαπίνη, είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ουδετεροπενίας σε ποσοστό 4,1 %. Τα υψηλά επίπεδα πλάσματος του βαλπροϊκού ενδέχεται να είναι ένας πιθανός συνεισφέρων παράγοντας. Η συγχορήγηση της ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά ($\geq 10\%$) τρόμου, ξηροστομίας, αυξημένης όρεξης και αύξησης σωματικού βάρους. Διαταραχή του λόγου, επίσης, αναφέρθηκε συχνά. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της ολανζαπίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό νάτριο/βαλπροϊκό οξύ, μία αύξηση $\geq 7\%$ του βάρους σώματος από την αρχική εκτίμηση, παρατηρήθηκε στο 17,4 % των ασθενών, κατά τη διάρκεια της αγωγής οξείας φάσεως (έως 6 εβδομάδες). Η μακροχρόνια θεραπεία με ολανζαπίνη (έως και 12 μήνες) για την πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με διπολική διαταραχή έχει συσχετισθεί με αύξηση $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος, στο 39,9 % των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ολανζαπίνη δεν ενδείκνυται για τη χρήση στην αγωγή παιδιών και εφήβων, κάτω των 18 ετών. Παρόλο που δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σχεδιασμένες για να συγκρίνουν τους εφήβους με τους ενήλικες, τα δεδομένα από δοκιμές σε εφήβους συγκρίθηκαν με τα δεδομένα από τις δοκιμές σε ενήλικες.

Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε έφηβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) συγκριτικά με ενήλικες ασθενείς ή μόνο τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών μικρής διάρκειας με έφηβους ασθενείς. Κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους ($\geq 7\%$) παρατηρήθηκε πιο συχνά στην ομάδα των εφήβων ασθενών έναντι των ενήλικων ασθενών με συγκρίσιμες εκθέσεις. Το μέγεθος της αύξησης σωματικού βάρους και το ποσοστό των εφήβων ασθενών που εμφάνισαν κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με μακράς διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες) από ότι στους ασθενείς με βραχείας διάρκειας έκθεση.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι όροι συχνότητας που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξηση σωματικού βάρους ¹³ , αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ¹⁴ , αύξηση της όρεξης. <i>Συχνές:</i> Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ¹⁵
Διαταραχές του νευρικού συστήματος <i>Πολύ συχνές:</i> Καταστολή (περιλαμβάνει: υπερυπνία, λήθαργο, υπνηλία).
Διαταραχές του γαστρεντερικού <i>Συχνές:</i> Ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων <i>Πολύ συχνές:</i> Αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT/AST, βλέπε παράγραφο 4.4).
Παρακλινικές εξετάσεις <i>Πολύ συχνές:</i> Μειωμένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη GGT, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος ¹⁶ .

¹³ Μετά τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία (μέση διάρκεια 22 ημέρες), πολύ συχνή ήταν η αύξηση σωματικού βάρους $\geq 7\%$ από το αρχικό βάρος σώματος (κιλά) (40,6 %), συχνή ήταν η αύξηση βάρους $\geq 15\%$ από το αρχικό βάρος σώματος (7,1 %) και $\geq 25\%$ ήταν συχνή (2,5 %). Με μακράς διάρκειας έκθεση (τουλάχιστον 24 εβδομάδες), 89,4 % παρουσίασαν αύξηση βάρους $\geq 7\%$, 55,3 % παρουσίασαν αύξηση βάρους $\geq 15\%$ και 29,1 % παρουσίασαν αύξηση βάρους $\geq 25\%$ από το αρχικό βάρος σώματος.

¹⁴ Παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα νηστείας στην αρχική εκτίμηση ($< 1,016 \text{ mmol/l}$) τα οποία αυξήθηκαν σε υψηλά ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$) και μεταβολές στα τριγλυκερίδια νηστείας από οριακά στην αρχική εκτίμηση ($\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$) σε υψηλά ($\geq 1,467 \text{ mmol/l}$).

¹⁵ Παρατηρήθηκαν συχνά μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης νηστείας από φυσιολογικά επίπεδα στην αρχική εκτίμηση ($< 4,39 \text{ mmol/l}$) σε υψηλά ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$). Πολύ συχνές ήταν οι μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης νηστείας από οριακά επίπεδα στην αρχική εκτίμηση ($\geq 4,39 \text{ mmol/l} - < 5,17 \text{ mmol/l}$) σε υψηλά ($\geq 5,17 \text{ mmol/l}$).

¹⁶ Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος παρατηρήθηκαν σε 47,4 % των εφήβων ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα προστατευτικά μέτρα εάν παρατηρηθούν σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας σχετιζόμενα με το σύνδρομο μετά την ένεση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρόλο που η υπερδοσολογία με την παρεντερική μορφή είναι λιγότερο πιθανή από την από του στόματος μορφή, σχετικές πληροφορίες για την υπερδοσολογία από του στόματος παρατίθενται παρακάτω:

Σημεία και συμπτώματα

Πολύ συχνά συμπτώματα της υπερδοσολογίας (με ποσοστό εμφάνισης $> 10 \%$) περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, διέγερση / επιθετικότητα, δυσαρθρία, ποικίλα εξωπυραμидικά συμπτώματα και μειωμένο επίπεδο συνείδησης, το οποίο κυμαίνεται από καταστολή έως κώμα.

Άλλα κλινικά σημαντικά συμβάματα της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν παραλήρημα, επιληπτικές κρίσεις, κώμα, πιθανό νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, αναπνευστική καταστολή, εισρόφηση, υπέρταση ή υπόταση, καρδιακές αρρυθμίες (ποσοστό εμφάνισης $< 2 \%$ των περιπτώσεων υπερδοσολογίας) και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί με οξείες υπερδοσολογίες από το στόμα τόσο χαμηλές όσο τα 450 mg, αλλά έχει επίσης αναφερθεί και επιβίωση μετά από οξεία υπερδοσολογία με περίπου 2 g από του στόματος ολανζαπίνη.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την ολανζαπίνη. Η συμπτωματική αντιμετώπιση και ο έλεγχος των λειτουργιών των ζωτικών οργάνων μπορούν να εφαρμόζονται ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, περιλαμβανομένης της αντιμετώπισης της υπότασης, της κυκλοφορικής κατέρρευσης και της υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας. Μην χρησιμοποιείτε επινεφρίνη, ντοπαμίνη ή άλλες συμπαθητικομιμητικές ουσίες με β-αγωνιστική δραστηριότητα, επειδή η διέγερση των β- υποδοχέων ενδέχεται να επιδεινώσει την υπόταση. Η καρδιαγγειακή παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τον έλεγχο πιθανών αρρυθμιών. Στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση είναι απαραίτητη μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει πλήρως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοληπτικά, διαζεπίνες, οξαζεπίνες, θειαζεπίνες και οξεπίνες, κωδικός ATC: N05A H03.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ολανζαπίνη είναι ένας αντιψυχωτικός, αντιμανιακός και σταθεροποιητικός της διάθεσης παράγοντας, ο οποίος εκδηλώνει ένα ευρύ φαρμακολογικό προφίλ επιδράσεων σε ένα αριθμό συστημάτων υποδοχέων.

Στις προκλινικές μελέτες, η ολανζαπίνη έδειξε χημική συγγένεια ($K_i < 100$ nM) για ευρύ φάσμα υποδοχέων όπως οι υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, οι υποδοχείς της ντοπαμίνης D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, οι χολινεργικοί μουςκαρινικοί υποδοχείς M₁-M₅, οι αδρενεργικοί υποδοχείς α₁ και οι υποδοχείς της ισταμίνης H₁. Οι μελέτες συμπεριφοράς σε ζώα με την ολανζαπίνη έδειξαν 5-HT, ντοπαμινικό και χολινεργικό ανταγωνισμό, συμβατό με το προφίλ σύνδεσης υποδοχέων του φαρμάκου. Η ολανζαπίνη εμφάνισε μεγαλύτερη *in vitro* συγγένεια για τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT₂ παρά για τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D₂ και μεγαλύτερη 5-HT₂ παρά D₂ δραστηριότητα σε *in vivo* μοντέλα (πρότυπα). Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η ολανζαπίνη εκλεκτικά μείωσε το ρυθμό πυροδότησης των μεσομεταιχμιακών (A10) ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ έχει μικρή επίδραση στη ραβδωτή οδό (A9) η οποία εμπλέκεται στην κινητική λειτουργία. Η ολανζαπίνη μείωσε μια εξαρτημένη αντίδραση αποφυγής, δοκιμασία ενδεικτική αντιψυχωτικής δραστηριότητας, σε δόσεις μικρότερες από αυτές που προκαλούν καταληψία, μια δράση ενδεικτική κινητικών παρενεργειών. Αντίθετα προς άλλους αντιψυχωτικούς παράγοντες, η ολανζαπίνη αυξάνει την ανταπόκριση σε μια “αγχολυτική” δοκιμασία.

Σε μελέτη Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZYPADHERA (300 mg/4 εβδομάδες), στο τέλος της 6μηνης περιόδου, η μέση δέσμευση των D₂ υποδοχέων ήταν 60 % ή υψηλότερη, επίπεδο το οποίο είναι σε αντιστοιχία με αυτό που βρέθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με από του στόματος ολανζαπίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του ZYPADHERA στη θεραπεία και στη συντήρηση της θεραπείας της σχιζοφρένειας συνάδει με την καθιερωμένη αποτελεσματικότητα της από του στόματος μορφής της ολανζαπίνης.

Συνολικά 1469 ασθενείς με σχιζοφρένεια περιελήφθησαν σε 2 κεντρικές δοκιμές:

Η πρώτη δοκιμή, διάρκειας 8 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ασθενείς (n=404) που αντιμετώπιζαν οξεία ψυχωτικά συμπτώματα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ενέσεις με ZYPADHERA 405 mg κάθε 4 εβδομάδες, 300 mg κάθε 2 εβδομάδες, 210 mg κάθε 2 εβδομάδες, ή εικονικό φάρμακο κάθε 2 εβδομάδες. Δεν επιτράπηκε η συγχορήγηση άλλων από του στόματος αντιψυχωτικών. Η συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS (συνολικά θετικά και αρνητικά συμπτώματα) παρουσίασε σημαντική βελτίωση από την αρχική εκτίμηση (μέση αρχική εκτίμηση της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας PANSS 101) ως το καταληκτικό της σημείο (μέσες αλλαγές -22,57, -26,32, -22,49 αντίστοιχα) με κάθε δόση ZYPADHERA (405 mg κάθε 4 εβδομάδες, 300 mg κάθε 2 εβδομάδες, και 210 mg κάθε 2 εβδομάδες) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (μέση αλλαγή -8,51). Από τα δεδομένα των επισκέψεων η μέση αλλαγή από την αρχική εκτίμηση ως το καταληκτικό σημείο στη συνολική βαθμολογία PANSS έδειξε ότι έως την Ημέρα 3, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με 300 mg/2 εβδομάδες και 405 mg/4 εβδομάδες είχαν τις στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στη συνολική βαθμολογία PANSS έναντι των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (- 8,6, -8,2, και -5,2, αντίστοιχα). Και οι 3 ομάδες ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ZYPADHERA παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο έως το τέλος της εβδομάδας 1. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του ZYPADHERA για περισσότερο από 8 εβδομάδες θεραπείας και τη φαρμακολογική επίδραση που παρατηρήθηκε κιάλας από την εβδομάδα 1 μετά από την έναρξη της θεραπείας με ZYPADHERA.

Η δεύτερη, μια μακράς διάρκειας μελέτη σε κλινικά σταθερούς ασθενείς (n=1065) (μέση αρχική εκτίμηση Συνολικής βαθμολογίας PANSS 54,33 έως 57,75) που έλαβαν αρχικά θεραπεία με από του στόματος ολανζαπίνη από 4 έως 8 εβδομάδες και στη συνέχεια άλλαξαν σε συνέχιση της από του στόματος ολανζαπίνης ή σε ZYPADHERA για 24 εβδομάδες. Δεν επιτράπηκε συμπληρωματική χορήγηση άλλων από του στόματος αντιψυχωτικών. Οι ομάδες θεραπείας ασθενών που έλαβαν ZYPADHERA των 150 mg και 300 mg κάθε 2 εβδομάδες (δόσεις που συγκεντρώνονται για την

ανάλυση) και 405 mg κάθε 4 εβδομάδες ήταν μη κατώτερες από τις συνδυασμένες δόσεις των 10, 15 και 20 mg από του στόματος ολανζαπίνης (δόσεις που συγκεντρώνονται για την ανάλυση) όπως μετρήθηκαν από τα ποσοστά επιδείνωσης των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας (αντίστοιχα ποσοστά επιδείνωσης, 10 %, 10 % 7 %). Η επιδείνωση μετρήθηκε με την επιδείνωση των παραμέτρων στην παραγόμενη από το PANSS BPRS Θετική κλίμακα και την εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω της επιδείνωσης των θετικών ψυχωτικών συμπτωμάτων. Η ομάδα θεραπείας που έλαβε τη συνδυασμένη δόση 150 mg και 300 mg/2 εβδομάδες ήταν μη κατώτερη από την ομάδα θεραπείας που έλαβε τη δόση των 405 mg/4 εβδομάδες (ποσοστά επιδείνωσης 10% για κάθε ομάδα) στις 24 εβδομάδες μετά από την τυχαιοποίηση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το ZYPADHERA δεν έχει μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό. Δεδομένα ελεγχόμενης αποτελεσματικότητας σε έφηβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) προέρχονται από μικρής διάρκειας μελέτες με από του στόματος ολανζαπίνη για τη σχιζοφρένεια (6 εβδομάδες) και για τη μανία που σχετίζεται με διπολική διαταραχή τύπου I (3 εβδομάδες), με τη συμμετοχή λιγότερων των 200 εφήβων. Η από του στόματος ολανζαπίνη χορηγήθηκε με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα με δόση έναρξης 2,5 που κυμάνθηκε έως και 20 mg/ημερησίως. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με από του στόματος ολανζαπίνη, οι έφηβοι παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση βάρους σε σύγκριση με τους ενήλικες. Το μέγεθος των αλλαγών στις τιμές νηστείας της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της προλακτίνης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8) ήταν μεγαλύτερη στους έφηβους συγκριτικά με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενα δεδομένα για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας ή δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Πληροφορίες σχετικά με μακροχρόνια ασφάλεια προέρχονται κυρίως από ανοιχτού σχεδιασμού μη ελεγχόμενα δεδομένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ολανζαπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω οδών σύζευξης και οξείδωσης. Ο κύριος μεταβολίτης στο αίμα είναι το 10-N-γλυκουρονίδιο. Τα κυτοχρώματα P450-CYP1A2 και P450-CYP2D6 συνεισφέρουν στο σχηματισμό των N-δεσμεθυλ και 2-υδροξυμεθυλ μεταβολιτών, οι οποίοι εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη *in vivo* φαρμακολογική δραστηριότητα από την ολανζαπίνη σε μελέτες ζώων. Η κύρια φαρμακολογική δράση οφείλεται στη μητρική ουσία, την ολανζαπίνη.

Μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση με ZYPADHERA, η αργή διάλυση του παμοϊκού άλατος της ολανζαπίνης στο μυϊκό ιστό αρχίζει αμέσως και παρέχει μία αργή συνεχόμενη αποδέσμευση της ολανζαπίνης για περισσότερο από τέσσερις εβδομάδες. Η αποδέσμευση ελαχιστοποιείται όλο και περισσότερο μέσα σε οκτώ έως δώδεκα εβδομάδες. Στην έναρξη της θεραπείας με ZYPADHERA δεν απαιτείται συμπληρωματική αντιψυχωτική αγωγή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ο συνδυασμός του προφίλ της αποδέσμευσης και του δοσολογικού σχήματος (ενδομυϊκή ένεση κάθε δύο ή τέσσερις εβδομάδες) οδηγεί σε παρατεταμένες συγκεντρώσεις ολανζαπίνης του πλάσματος. Οι συγκεντρώσεις ολανζαπίνης του πλάσματος παραμένουν μετρήσιμες για αρκετούς μήνες μετά από κάθε ένεση με ZYPADHERA. Ο χρόνος ημιζωής της ολανζαπίνης μετά από χορήγηση ZYPADHERA είναι 30 ημέρες έναντι των 30 ωρών μετά από την από του στόματος χορήγηση. Η απορρόφηση και η αποβολή ολοκληρώνονται περίπου έξι έως οκτώ μήνες μετά από την τελευταία ένεση.

Κατανομή

Η από του στόματος ολανζαπίνη κατανέμεται ταχέως. Το ποσοστό σύνδεσης της ολανζαπίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 93 % στο εύρος συγκέντρωσης 7 έως 1.000 ng/ml. Στο πλάσμα, η ολανζαπίνη συνδέεται κυρίως με τη λευκωματίνη και την α₁-όξινη-γλυκοπρωτεΐνη.

Μετά από επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές ενέσεις ZYPADHERA με εύρος 150 έως 300 mg κάθε δύο εβδομάδες, το 10^ο μέχρι το 90^ο εκατοστιαίο ποσοστό συγκεντρώσεων της ολανζαπίνης στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση ήταν μεταξύ 4,2 και 73,2 ng/ml. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ολανζαπίνης που παρατηρήθηκαν εντός του δοσολογικού εύρους από 150 mg κάθε 4 εβδομάδες έως 300 mg κάθε 2 εβδομάδες δείχνουν αυξημένη συστηματική έκθεση στην ολανζαπίνη με αυξημένες

δόσεις ZYPADHERA. Κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών της θεραπείας με ZYPADHERA, παρατηρήθηκε συσσώρευση ολανζαπίνης αλλά δεν υπήρξε καμία πρόσθετη συσσώρευση κατά τη μακράς διάρκειας χρήση (12 μήνες) σε ασθενείς που έλαβαν ένεση μέχρι 300 mg κάθε δύο εβδομάδες.

Αποβολή

Η κάθαρση πλάσματος ολανζαπίνης μετά την από του στόματος χορήγηση είναι χαμηλότερη στις γυναίκες (18,9 l/hr) σε σύγκριση με τους άντρες (27,3 l/hr) και στους μη καπνιστές (18,6 l/hr) σε σύγκριση με τους καπνιστές (27,7 l/hr). Σε κλινικές δοκιμές με ZYPADHERA, παρατηρήθηκαν παρόμοιες φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ των αντρών και των γυναικών και των καπνιστών και των μη καπνιστών. Εντούτοις, το μέγεθος της επίδρασης του φύλου ή του καπνίσματος στην κάθαρση της ολανζαπίνης είναι μικρό σε σύγκριση με τη συνολική ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων ασθενών.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές έρευνες με ZYPADHERA σε ηλικιωμένους ασθενείς. Το ZYPADHERA δεν συστήνεται για τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών (65 ετών και άνω), εκτός εάν έχει καθιερωθεί ένα καλά ανεκτό και αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα με από του στόματος ολανζαπίνη. Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (65 ετών και άνω) σε σύγκριση με μη ηλικιωμένα άτομα, η μέση ημιπερίοδος αποβολής παρατάθηκε (51,8 έναντι 33,8 ωρών) και η κάθαρση ήταν μειωμένη (17,5 έναντι 18,2 l/hr). Η φαρμακοκινητική μεταβλητότητα που παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους είναι εντός του εύρους που παρατηρήθηκε και στους μη ηλικιωμένους. Σε 44 ασθενείς με σχιζοφρένεια ηλικίας > 65 ετών, η δοσολογία από 5 έως 20 mg/ημερησίως, δεν συσχετίστηκε με κάποιο ιδιαίτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min) σε σύγκριση με υγιή άτομα, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στη μέση ημιπερίοδο αποβολής (37,7 έναντι 32,4 ωρών) ή στην κάθαρση (21,2 έναντι 25,0 l/hr). Μια μελέτη των οδών απέκκρισης έδειξε ότι περίπου 57 % της ραδιοσημασμένης ολανζαπίνης ανιχνεύθηκε στα ούρα, κυρίως με τη μορφή των μεταβολιτών. Παρόλο που ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν μελετήθηκαν με ZYPADHERA, συστήνεται η καθιέρωση ενός καλά ανεκτού και αποτελεσματικού δοσολογικού σχήματος με από του στόματος ολανζαπίνη, πριν από την έναρξη της θεραπείας με ZYPADHERA στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μία μικρή μελέτη για την επίδραση της διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας σε 6 άτομα με κλινικά σημαντική κίρρωση (Κατηγορία A (n = 5) και B (n = 1) κατά Childs Pugh) αποκάλυψε μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της από του στόματος χορηγούμενης ολανζαπίνης (2,5 - 7,5 mg εφάπαξ δόση). Άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είχαν ελαφρώς αυξημένη συστηματική κάθαρση και ταχύτερο χρόνο ημιζωής αποβολής σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ηπατική δυσλειτουργία (n = 3). Υπήρχαν περισσότεροι καπνιστές μεταξύ των ατόμων με κίρρωση (4/6, 67%) από ό,τι μεταξύ των ατόμων χωρίς ηπατική δυσλειτουργία (0/3, 0%).

Παρόλο που οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν μελετήθηκαν με ZYPADHERA, συστήνεται η καθιέρωση ενός καλά ανεκτού και αποτελεσματικού δοσολογικού σχήματος με από του στόματος ολανζαπίνη πριν από την έναρξη της θεραπείας με ZYPADHERA στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Από τα δεδομένα μίας μελέτης με χορήγηση από του στόματος ολανζαπίνης σε Καυκάσιους, Ιάπωνες και Κινέζους, δεν προέκυψαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ανάμεσα στους τρεις αυτούς πληθυσμούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι προκλινικές μελέτες ασφάλειας διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας μονοϋδρική παμοϊκή ολανζαπίνη. Τα κύρια ευρήματα από τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (σε αρουραίους, κύνες), σε μια 2-ετών μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, και στην τοξικότητα στις μελέτες αναπαραγωγής (σε αρουραίους, κουνέλια), περιορίστηκαν στις αντιδράσεις της θέσης ένεσης για τις

οποιές κανένα NOAEL δεν θα μπορούσε να καθοριστεί. Καμία νέα τοξική επίδραση ως αποτέλεσμα της συστηματικής έκθεσης στην ολανζαπίνη δεν μπορούσε να προσδιοριστεί. Εντούτοις, οι συστηματικές συγκεντρώσεις σε αυτές τις μελέτες ήταν γενικά μικρότερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα επίδρασης των από του στόματος μελετών και κατά συνέπεια οι πληροφορίες για την από του στόματος ολανζαπίνη παρέχονται κατωτέρω για αναφορά.

Οξεία (εφάπαξ δόσης) τοξικότητα

Τα σημεία της από του στόματος τοξικότητας στα τρωκτικά ήταν χαρακτηριστικά των ισχυρών αντιψυχωτικών φαρμάκων: μείωση της δραστηριότητας, κόμα, τρόμος, κλονικοί σπασμοί, σιελόρροια και μείωση του σωματικού βάρους. Οι μέσες θανατηφόρες δόσεις ήταν περίπου 210 mg/kg (σε ποντικούς) και 175 mg/kg (σε αρουραίους). Μεμονωμένες από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg έγιναν ανεκτές σε κύνες χωρίς την εμφάνιση θανάτων. Τα κλινικά σημεία περιλάμβαναν καταστολή, αταξία, τρόμο, αύξηση του καρδιακού ρυθμού, εργώδη αναπνοή, μύση και ανορεξία. Σε πιθήκους, εφάπαξ από του στόματος δόσεις έως 100 mg/kg προκάλεσαν πλήρη κατάπτωση και σε υψηλότερες δόσεις, μερική απώλεια της συνείδησης.

Τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις

Σε μελέτες διάρκειας μέχρι 3 μηνών σε ποντικούς και μέχρι 1 έτους σε αρουραίους και κύνες, οι κύριες επιδράσεις ήταν καταστολή του ΚΝΣ, αντιχολινεργικές επιδράσεις και περιφερικές αιματολογικές διαταραχές. Αναπτύχθηκε ανοχή στην καταστολή του ΚΝΣ. Οι παράμετροι ανάπτυξης μειώθηκαν με τη χορήγηση υψηλών δόσεων. Οι αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ήταν συμβατές με τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης σε αρουραίους περιλάμβαναν μείωση του βάρους των ωοθηκών και της μήτρας και μορφολογικές μεταβολές του κολπικού επιθηλίου και του μαζικού αδένου.

Αιματολογική τοξικότητα: Επιδράσεις στις αιματολογικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν σε όλα τα είδη ζώων, περιλαμβανόμενων των δοσοεξαρτώμενων μειώσεων των τιμών των λευκών αιμοσφαιρίων σε ποντικούς και των μη ειδικών μειώσεων των τιμών λευκών αιμοσφαιρίων σε αρουραίους. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κυτταροτοξικότητα στο μυελό των οστών. Αναστρέψιμη ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία ή αναιμία παρατηρήθηκαν σε ορισμένους κύνες που έλαβαν δόσεις 8 ή 10 mg/kg/ημερησίως (συνολική έκθεση σε ολανζαπίνη [AUC] ήταν 12 -15πλάσια αυτής του ανθρώπου που έλαβε δόση 12 mg ολανζαπίνης). Σε κύνες που έπασχαν από κυτταροπενία, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα προγεννητικά (αρχέγονα) κύτταρα και στα κύτταρα πολλαπλασιασμού του μυελού των οστών.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η ολανζαπίνη δεν έχει τερατογόνες επιδράσεις. Η καταστολή επηρέασε την ικανότητα ζευγαρώματος των αρρένων αρουραίων. Οι οιστρικοί κύκλοι επηρεάστηκαν σε δόσεις 1,1 mg/kg (3 φορές ανώτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης) και οι παράμετροι αναπαραγωγής επηρεάστηκαν σε αρουραίους που έλαβαν δόσεις 3 mg/kg (9 φορές ανώτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης). Στους απογόνους αρουραίων που έλαβαν ολανζαπίνη, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις της ανάπτυξης των εμβρύων και παροδικές μειώσεις της δραστηριότητάς τους.

Μεταλλαξιγένεση

Η ολανζαπίνη δεν προκάλεσε μεταλλάξεις ή κλαστογενέσεις σε όλες τις τυπικές δοκιμασίες, οι οποίες περιλάμβαναν δοκιμασίες μετάλλαξης σε βακτηρίδια και *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες σε θηλαστικά.

Καρκινογένεση

Με δεδομένα τα αποτελέσματα των μελετών σε ποντικούς και αρουραίους, συμπεραίνεται ότι η ολανζαπίνη από του στόματος δεν έχει καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Ουδέν

Διαλύτης

Νατριούχος καρμελλόζη

Μαννιτόλη

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά από την ανασύσταση στο φιαλίδιο: 24 ώρες. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, πρέπει να ανακινηθεί δυνατά για να ανασυσταθεί. Μόλις απομακρυνθεί από το φιαλίδιο μέσα στη σύριγγα, το εναίωρημα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του εναιωρήματος στα φιαλίδια έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 20-25° C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η διάρκεια φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι αποκλειστική ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 20-25° C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

ZYPADHERA 210 mg κόνις: Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο. Πώμα βρωμοβουτυλίου σφραγισμένο με κάλυμμα σκούρου καφέ χρώματος.

ZYPADHERA 300 mg κόνις: Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο. Πώμα βρωμοβουτυλίου σφραγισμένο με κάλυμμα σκούρου πράσινου χρώματος.

ZYPADHERA 405 mg κόνις: Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο. Πώμα βρωμοβουτυλίου σφραγισμένο με κάλυμμα σκούρου μπλε χρώματος.

3 ml διαλύτης: Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο. Πώμα από βουτύλιο σφραγισμένο με κάλυμμα μωβ χρώματος.

Ένα κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο κόνεως και ένα φιαλίδιο διαλύτη, μία 'Υποδερμική' σύριγγα των 3 ml με τοποθετημένη βελόνα ασφαλείας 19-gauge, 38 mm, μία 19-gauge, 38 mm 'Υποδερμική' βελόνα ασφαλείας και δύο 19-gauge, 50 mm 'Υποδερμικές' βελόνες ασφαλείας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

ΓΙΑ ΒΑΘΙΑ ΕΝΔΟΜΥΪΚΗ ΕΝΕΣΗ ΣΤΟ ΓΛΟΥΤΙΑΙΟ ΜΥ ΜΟΝΟ. ΝΑ ΜΗΝ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ Ή ΥΠΟΔΟΡΙΩΣ.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ανασύσταση

ΒΗΜΑ 1: Προετοιμασία των υλικών

Συστήνεται να χρησιμοποιούνται γάντια δεδομένου ότι το ZYPADHERA μπορεί να ερεθίσει το δέρμα.

Κάντε την ανασύσταση του ZYPADHERA, κόνις για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης μόνο με το διαλύτη που περιέχεται στη συσκευασία χρησιμοποιώντας τις τυπικές άσηπτες μεθόδους για την ανασύσταση παρεντερικών προϊόντων.

ΒΗΜΑ 2: Προσδιορισμός του όγκου του διαλύτη για την ανασύσταση

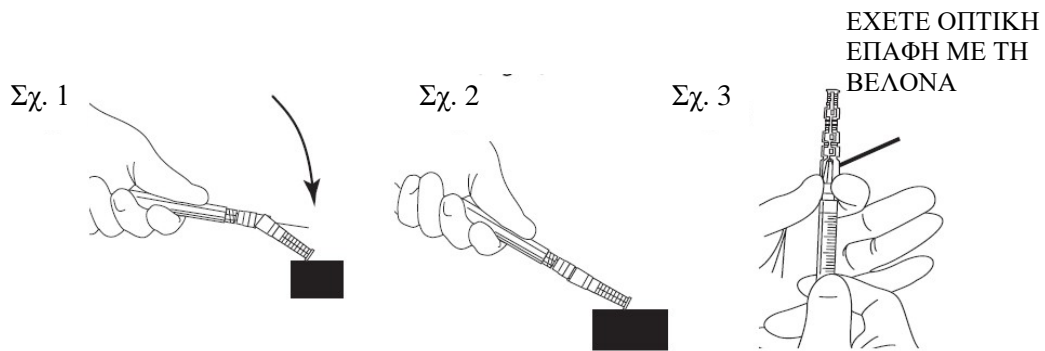
Ο παρακάτω πίνακας παρέχει την ποσότητα του διαλύτη που απαιτείται για την ανασύσταση του ZYPADHERA, κόνις για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

ZYPADHERA περιεκτικότητα φιαλιδίου (mg)	Όγκος διαλύτη που πρέπει να προστεθεί (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι υπάρχει περισσότερος διαλύτης στο φιαλίδιο από αυτόν που απαιτείται για την ανασύσταση.

ΒΗΜΑ 3: Ανασύσταση του ZYPADHERA

1. Ομογενοποιήστε την κόνη χτυπώντας ελαφρά το φιαλίδιο.
2. Ανοίξτε την προσυσκευασμένη ‘Υποδερμική’ σύριγγα και τη βελόνα με τη συσκευή προστασίας βελόνας. Ανοίξτε τη συσκευασία και απομακρύνετε τη συσκευή. Προσαρτήστε μία σύριγγα (εάν δεν είναι ήδη προσαρτημένη) στο σημείο σύνδεσης Luer της συσκευής με μια εύκολη περιστροφική κίνηση. Τοποθετήστε τη βελόνα σταθερά στη συσκευή σπρώχνοντας και περιστρέφοντας δεξιόστροφα και στη συνέχεια τραβήξτε το καπάκι της βελόνας. Εάν δεν ακολουθήσετε αυτές τις οδηγίες μπορεί να προκαλέσετε τραυματισμό με βελόνα.
3. Αναρροφήστε τον προκαθορισμένο όγκο διαλύτη (Βήμα 2) μέσα στη σύριγγα.
4. Ενέστε τον όγκο διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο της κόνεως
5. Αποσύρετε τον αέρα για να εξισώσετε την πίεση στο φιαλίδιο.
6. Αφαιρέστε τη βελόνα, κρατώντας το φιαλίδιο σε όρθια θέση για να αποτρέψετε οποιαδήποτε απώλεια διαλύτη.
7. Ασφαλίστε τη συσκευή προστασίας βελόνας. Πιέστε τη βελόνα μέσα στην προστατευτική θήκη χρησιμοποιώντας την ‘τεχνική του ενός χεριού’. Πραγματοποιήστε την ‘τεχνική του ενός χεριού’ πιέζοντας ΑΠΑΛΑ τη θήκη σε μία επίπεδη επιφάνεια. ΚΑΘΩΣ Η ΘΗΚΗ ΠΙΕΖΕΤΑΙ (Σχ. 1), Η ΒΕΛΟΝΑ ΑΣΦΑΛΙΖΕΙ ΣΤΑΘΕΡΑ ΣΤΗ ΘΗΚΗ (Σχ. 2).
8. Βεβαιωθείτε οπτικά πως η βελόνα έχει πλήρως ασφαλιστεί εντός της θήκης προστασίας. Απομακρύνετε τη συσκευή με την προσαρτημένη βελόνα από τη σύριγγα μόνο όταν είναι απαραίτητο, βάσει συγκεκριμένης ιατρικής διαδικασίας. Απομακρύνετε κρατώντας το σημείο Luer της συσκευής προστασίας βελόνας με τον αντίχειρα και το δείκτη, κρατώντας τα ελεύθερα δάχτυλά σας μακριά από τη συσκευή που περιέχει τη βελόνα (Σχ. 3).



9. Χτυπήστε σταθερά και επαναλαμβανόμενα το φιαλίδιο σε μια σκληρή επιφάνεια, έως ότου κανένα ίχνος κόνωσης να μην είναι ορατό. Προστατέψτε την επιφάνεια για να μετριάσετε το τράνταγμα (Βλέπε Σχήμα Α)



Σχήμα Α: Χτυπήστε σταθερά για να αναμίξετε

10. Ελέγξτε οπτικά το φιαλίδιο για τυχόν συμπαγείς μάζες. Η μη ανασυσταθείσα κόνη εμφανίζεται ως κίτρινες, ξηρές συμπαγείς μάζες προσκολλημένες στο φιαλίδιο. Μπορεί να απαιτηθεί επιπρόσθετο χτύπημα εάν οι μάζες παραμένουν. (Βλέπε Σχήμα Β)



Μη ανασυσταθέν: ορατές συμπαγείς μάζες Ανασυσταθέν: καμία συμπαγής μάζα

Σχήμα Β: Ελέγξτε για μη ανασυσταθείσα κόνη και επαναλάβετε το χτύπημα εάν είναι απαραίτητο.

11. Ανακινείτε το φιαλίδιο δυνατά έως ότου το εναίωρημα ομογενοποιηθεί και αποκτήσει ομοιόμορφο χρώμα και σύσταση. Το ανασυσταθέν προϊόν θα είναι κίτρινο και αδιαφανές. (Βλέπε Σχήμα Γ)



Σχήμα Γ: Ανακινείτε με δύναμη το φιαλίδιο

Εάν σχηματιστεί αφρός, αφήστε το φιαλίδιο να ηρεμήσει για να επιτρέψετε στον αφρό να διαλυθεί. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, θα πρέπει να ανακινηθεί δυνατά για να ανασυσταθεί. Το ανασυσταθέν ZYPADHERA παραμένει μέσα στο φιαλίδιο σε σταθερή κατάσταση για 24 ώρες.

Χορήγηση

ΒΗΜΑ 1: Ένεση του ZYPADHERA

Ο πίνακας αυτός επιβεβαιώνει τον τελικό όγκο εναιωρήματος ZYPADHERA που θα ενεθεί. Η συγκέντρωση του εναιωρήματος είναι 150 mg/ml ολανζαπίνης.

Δόση (mg)	Τελικός όγκος για ένεση (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Προσδιορίστε ποια βελόνα θα χρησιμοποιήσετε για να χορηγήσετε την ένεση στον ασθενή. Για τους παχύσαρκους ασθενείς συστήνεται βελόνα 50 mm για τη χορήγηση της ένεσης:
 - Εάν χρησιμοποιήσετε για τη χορήγηση της ένεσης βελόνα 50 mm, συνδέστε την 38 mm βελόνα ασφαλείας στη σύριγγα για να αναρροφήσετε την επιθυμητή ποσότητα εναιωρήματος.
 - Εάν χρησιμοποιήσετε για τη χορήγηση της ένεσης βελόνα 38 mm, συνδέστε την 50 mm βελόνα ασφαλείας στη σύριγγα για να αναρροφήσετε την επιθυμητή ποσότητα εναιωρήματος.
2. Αναρροφήστε αργά την επιθυμητή ποσότητα. Κάποια περίσσεια προϊόντος θα παραμείνει στο φιαλίδιο.
3. Συνδέστε τη συσκευή προστασίας βελόνας και απομακρύνετε τη βελόνα από τη σύριγγα.
4. Τοποθετήστε την επιλεγμένη 50 mm ή 38 mm βελόνα ασφαλείας στη σύριγγα πριν από την ένεση. Μόλις το εναιώρημα αφαιρεθεί από το φιαλίδιο, θα πρέπει να ενεθεί αμέσως.
5. Επιλέξτε και προετοιμάστε την περιοχή ένεσης στο γλουτό. ΜΗΝ ΕΝΕΣΕΤΕ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ Ή ΥΠΟΔΟΡΙΑ.
6. Μετά την εισαγωγή της βελόνας, αναρροφήστε για αρκετά δευτερόλεπτα για να βεβαιωθείτε ότι δεν εμφανίζεται αίμα. Εάν αναρροφηθεί αίμα μέσα στη σύριγγα, απορρίψτε τη σύριγγα και τη δόση και ξεκινήστε πάλι από την αρχή τη διαδικασία ανασύστασης και χορήγησης. Η ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται με σταθερή, συνεχόμενη πίεση.
ΜΗΝ ΤΡΙΒΕΤΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ.
7. Συνδέστε τη συσκευή προστασίας βελόνας (Σχ. 1 και 2).
8. Απορρίψτε τα φιαλίδια, τη σύριγγα, τις χρησιμοποιημένες βελόνες, την επιπλέον βελόνα και οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο διαλύτη σύμφωνα με τις κατάλληλες κλινικές διαδικασίες. Το φιαλίδιο είναι μόνο για εφάπαξ χρήση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Ολλανδία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Αυγούστου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλέπε Παράρτημα I: Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2. της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα προς τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης (ιατροί – νοσηλευτές - φαρμακοποιοί) το οποίο θα καταδεικνύει την

1) Περιγραφή του συνδρόμου μετά την ένεση

- Εκπαίδευση για τις 2 ενδομυϊκές μορφές της ολανζαπίνης, περιλαμβανομένων και των διαφορών στις συσκευασίες τους
- Περιγραφή της ανασύστασης και της κατάλληλης τεχνικής χορήγησης
- Σύσταση για 3-ωρη παρακολούθηση εντός χώρων παροχής υγειονομικών υπηρεσιών μετά τη χορήγηση της ένεσης
- Σύσταση ότι αμέσως πριν από την έξοδο του ασθενή από τους χώρους παροχής υγειονομικών υπηρεσιών, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι είναι σε ετοιμότητα, πνευματικά προσανατολισμένος και δεν παρουσιάζει σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας
- Σύσταση ότι το διάστημα παρακολούθησης 3 ωρών θα πρέπει να παραταθεί όπως κρίνεται κλινικά απαραίτητο για τους ασθενείς που παρουσιάζουν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενα με την υπερδοσολογία

- Σύσταση να ενημερώνονται οι ασθενείς ότι για το υπόλοιπο της ημέρας μετά από την ένεση, δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα, θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για σημεία και συμπτώματα για το σύνδρομο μετά την ένεση και να είναι σε θέση να ζητήσουν βοήθεια εάν χρειαστεί
- Περιγραφή των πιο συχνών συμπτωμάτων που έχουν αναφερθεί με την υπερδοσολογία από ολανζαπίνη που αντιστοιχούν με τις κλινικές εκδηλώσεις των περιστατικών του συνδρόμου μετά την ένεση
- Σύσταση για κατάλληλη παρακολούθηση έως ότου υποχωρήσει το σύνδρομο, εάν αυτό προκύψει

2) Σύσταση για έλεγχο της γλυκόζης, των λιπιδίων και του βάρους σώματος των ασθενών

- Προώθηση της ευαισθητοποίησης μέσω της παροχής δημοσιευμένων κατευθυντήριων γραμμών για τα αντιψυχωτικά, έτσι ώστε να εκτελούνται οι κατάλληλοι μεταβολικοί έλεγχοι

Κάρτα ασθενή η οποία θα διανεμηθεί σε όλους τους ασθενείς, και θα περιλαμβάνει:

- Περιγραφή του συνδρόμου μετά την ένεση
- Σύσταση για 3-ωρη παρακολούθηση εντός χώρων παροχής υγειονομικών υπηρεσιών μετά τη χορήγηση της ένεσης
- Σύσταση να ενημερώνονται οι ασθενείς ότι για το υπόλοιπο της ημέρας μετά από την ένεση, δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα, θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για σημεία και συμπτώματα για το σύνδρομο μετά την ένεση και να είναι σε θέση να ζητήσουν βοήθεια εάν χρειαστεί
- Περιγραφή των πιο συχνών συμπτωμάτων που έχουν αναφερθεί με την υπερδοσολογία από ολανζαπίνη που αντιστοιχούν με τις κλινικές εκδηλώσεις των περιστατικών του συνδρόμου μετά την ένεση
- Σύσταση για κατάλληλη παρακολούθηση έως ότου υποχωρήσει το σύνδρομο, εάν αυτό προκύψει

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί ZYPADHERA 210 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZYPADHERA 210 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης ολανζαπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Παμοϊκή μονοϋδρική ολανζαπίνη ισοδύναμη με 210 mg ολανζαπίνη. Μετά την ανασύσταση: 150 mg/ml ολανζαπίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα έκδοχα του διαλύτη είναι νατριούχος καρμελλόζη, μαννιτόλη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ένα φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ένα φιαλίδιο διαλύτη 3 ml.

Μία 'Υποδερμική' σύριγγα και βελόνα ασφαλείας.

Τρεις 'Υποδερμικές' βελόνες ασφαλείας.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδομυϊκή χρήση.

Να μην χορηγείται ενδοφλέβια ή υποδόρια.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

Φιαλίδιο εναιωρήματος μετά την ανασύσταση: 24 ώρες

Όταν το εναιώρημα αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και είναι μέσα στη σύριγγα, πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/479/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Επισήμανση της ετικέτας φιαλιδίου ZYPADHERA των 210 mg κόνις για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ZYPADHERA 210 mg ολανζαπίνη, κόνις παρατεταμένης αποδέσμευσης για ένεση
ολανζαπίνη
Ενδομυϊκή (IM) χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

210 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί ZYPADHERA 300 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZYPADHERA 300 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης ολανζαπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Παμοϊκή μονοϋδρική ολανζαπίνη ισοδύναμη με 300 mg ολανζαπίνη. Μετά την ανασύσταση: 150 mg/ml ολανζαπίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα έκδοχα του διαλύτη είναι νατριούχος καρμελλόζη, μαννιτόλη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ένα φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.
Ένα φιαλίδιο διαλύτη 3 ml.
Μία 'Υποδερμική' σύριγγα και βελόνα ασφαλείας.
Τρεις 'Υποδερμικές' βελόνες ασφαλείας.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδομυϊκή χρήση.
Να μην χορηγείται ενδοφλέβια ή υποδόρια.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

Φιαλίδιο εναιωρήματος μετά την ανασύσταση: 24 ώρες

Όταν το εναιώρημα αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και είναι μέσα στη σύριγγα, πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/479/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Επισήμανση της ετικέτας φιαλιδίου ZYPADHERA των 300 mg κόνις για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ZYPADHERA 300 mg ολανζαπίνη, κόνις παρατεταμένης αποδέσμευσης για ένεση
ολανζαπίνη
Ενδομυϊκή (IM) χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

300 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί ZYPADHERA 405 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZYPADHERA 405 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης ολανζαπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Παμοϊκή μονοϋδρική ολανζαπίνη ισοδύναμη με 405 mg ολανζαπίνη. Μετά την ανασύσταση: 150 mg/ml ολανζαπίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα έκδοχα του διαλύτη είναι νατριούχος καρμελλόζη, μαννιτόλη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ένα φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.
Ένα φιαλίδιο διαλύτη 3 ml.
Μία ‘Υποδερμική’ σύριγγα και βελόνα ασφαλείας.
Τρεις ‘Υποδερμικές’ βελόνες ασφαλείας.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδομυϊκή χρήση.
Να μην χορηγείται ενδοφλέβια ή υποδόρια.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

Φιαλίδιο εναιωρήματος μετά την ανασύσταση: 24 ώρες

Όταν το εναιώρημα αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και είναι μέσα στη σύριγγα, πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/479/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Επισήμανση της ετικέτας φιαλιδίου ZYPADHERA των 405 mg κόνις για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ZYPADHERA 405 mg ολανζαπίνη, κόνις παρατεταμένης αποδέσμευσης για ένεση
ολανζαπίνη
Ενδομυϊκή (IM) χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

405 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**
Ετικέτα Φιαλιδίου
Διαλύτης ZYPADHERA

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης ZYPADHERA
Ενδομυϊκή (IM) χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

ZYPADHERA 210 mg, κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

ZYPADHERA 300 mg, κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

ZYPADHERA 405 mg, κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ολανζαπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ZYPADHERA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το ZYPADHERA
3. Πώς χορηγείται το ZYPADHERA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ZYPADHERA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το ZYPADHERA και ποια είναι η χρήση του

Το ZYPADHERA περιέχει τη δραστική ουσία ολανζαπίνη. Το ZYPADHERA ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιψυχωτικά και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας – μιας ασθένειας με συμπτώματα όπως το να ακούς, βλέπεις ή αισθάνεσαι πράγματα που δεν υπάρχουν, λανθασμένες πεποιθήσεις, ασυνήθιστη καχυποψία και κοινωνική απόσυρση. Οι πάσχοντες από την ασθένεια αυτή μπορεί επίσης να αισθάνονται κατάθλιψη, άγχος ή ένταση.

Το ZYPADHERA ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν σταθεροποιηθεί ικανοποιητικά υπό θεραπεία με από του στόματος ολανζαπίνη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το ZYPADHERA

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το ZYPADHERA εάν έχετε:

- αλλεργία (υπερευαισθησία) στην ολανζαπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην ενότητα 6). **Μία αλλεργική αντίδραση** μπορεί να χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση εξανθήματος, κνησμού, οιδήματος στο πρόσωπο ή τα χείλη ή δύσπνοιας. Εάν αυτό έχει συμβεί σε εσάς, ενημερώστε τη νοσοκόμα σας ή το γιατρό σας.
- διαγνωσθεί στο παρελθόν με οφθαλμολογικά προβλήματα όπως συγκεκριμένα είδη γλαυκώματος (αυξημένη πίεση στο μάτι).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το ZYPADHERA

- **Μια ασυνήθιστη αλλά σοβαρή αντίδραση μπορεί να εμφανιστεί μετά από κάθε ένεση.** Το ZYPADHERA μερικές φορές μπορεί να εισέλθει πολύ γρήγορα μέσα στο αίμα. Εάν αυτό συμβεί, μετά την ένεσή σας μπορεί να έχετε τα συμπτώματα που αναφέρονται παρακάτω. Σε μερικές περιπτώσεις, τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια συνείδησης.

- υπερβολική υπνηλία
- ζάλη
- σύγχυση
- αποπροσανατολισμός
- ευερεθιστότητα
- άγχος
- επιθετικότητα
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- δυσκολία στην ομιλία
- αδυναμία
- δυσκολία στο βάδισμα
- μυϊκή δυσκαμψία ή τρέμουλο
- σπασμοί

Τα συμπτώματα αυτά συνήθως παρέχονται μέσα σε 24 έως 72 ώρες μετά την ένεσή σας. Μετά από κάθε ένεση θα είστε υπό παρακολούθηση σε χώρο παροχής υγειονομικών υπηρεσιών, για τουλάχιστον 3 ώρες για τυχόν εμφάνιση των ανωτέρω συμπτωμάτων.

Αν και είναι απίθανο, αυτά τα συμπτώματα μπορεί να σας εμφανιστούν μετά από διάστημα μεγαλύτερο των 3 ωρών από την ένεση. Εάν αυτό συμβεί, επικοινωνήστε με το γιατρό ή τη νοσοκόμα σας αμέσως. Εξαιτίας αυτού του κινδύνου, συστήνεται μετά την ένεση και για το υπόλοιπο της ημέρας να μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

- Ενημερώστε το γιατρό σας ή τη νοσηλεύτρια εάν αισθάνεστε ζάλη ή λιποθυμία μετά την ένεση. Μπορεί να χρειάζεται να ξαπλώσετε μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα. Επίσης ο γιατρός ή η νοσοκόμα σας μπορεί να μετρήσει την αρτηριακή σας πίεση και τους σφυγμούς σας.
- Η χρήση του ZYPADHERA σε **ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια** δεν συνιστάται καθώς ενδέχεται να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Πολύ σπάνια, τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας ενδέχεται να προκαλέσουν αφύσικες κινήσεις κυρίως του προσώπου ή της γλώσσας ή συνδυασμό πυρετού, γρηγορότερης αναπνοής, εφίδρωσης, δυσκαμψίας μυών και αίσθημα νύστας ή υπνηλία. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων συμπτωμάτων αφού σας έχει χορηγηθεί ZYPADHERA, ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή τη νοσοκόμα σας.
- Έχει παρατηρηθεί αύξηση βάρους στους ασθενείς που λαμβάνουν ZYPADHERA. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχετε το βάρος σας τακτικά. Λάβετε υπόψη σας το ενδεχόμενο παραπομπής σε διαιτολόγο ή βοήθειας με διαιτητικό πρόγραμμα, αν είναι αναγκαίο.
- Υψηλές τιμές σακχάρου στο αίμα και υψηλά επίπεδα λιπιδίων (τριγλυκερίδια και χοληστερόλη) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ZYPADHERA. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας καθώς και τα επίπεδα κάποιων λιπιδίων πριν ξεκινήσετε να λαμβάνετε ZYPADHERA και σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν εσείς ή κάποιος άλλος στην οικογένειά σας έχει ιστορικό θρόμβων στο αίμα, καθώς τα φάρμακα αυτά έχουν συσχετιστεί με το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα.

Εάν πάσχετε από οποιαδήποτε από τα παρακάτω νοσήματα, ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν:

- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή “παροδικό” αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (προσωρινά συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου)
- Νόσο Parkinson
- Παθήσεις προστάτη
- Προβλήματα απόφραξης εντέρου (Παραλυτικό ειλεό)
- Νόσο του ήπατος ή των νεφρών
- Αιματολογικές διαταραχές

- Πρόσφατο καρδιακό επεισόδιο, καρδιακό νόσημα, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, (μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός), ασταθή στηθάγχη, ή χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- Διαβήτη
- Επιληψία
- Πιθανή διαταραχή ηλεκτρολυτών λόγω παρατεταμένης σοβαρής διάρροιας και εμέτου (περιλαμβάνει την τάση για έμετο) ή χρήσης διουρητικών (δισκία διούρησης)

Ως συνήθης πρακτική, αν είστε **πάνω από 65** ετών, ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση.

Αν είστε πάνω από 75 ετών, δεν συνιστάται η έναρξη αγωγής με ZYPADHERA.

Παιδιά και έφηβοι

Το ZYPADHERA δεν ενδείκνυται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και ZYPADHERA

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερα, ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- φάρμακα για τη νόσο Parkinson.
- καρβαμαζεπίνη (αντιεπιληπτικό και σταθεροποιητή διάθεσης), φλουβοξαμίνη (αντικαταθλιπτικό) ή σιπροφλοξασίνη (αντιβιοτικό) – μπορεί να είναι απαραίτητη η αλλαγή της δόσης ZYPADHERA που λαμβάνετε.

Εάν ήδη λαμβάνετε αντικαταθλιπτικά, φάρμακα για την αντιμετώπιση του άγχους ή φάρμακα για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε (ηρεμιστικά), ενδέχεται να αισθανθείτε υπνηλία εάν λάβετε ZYPADHERA.

Το ZYPADHERA με οίνοπνευματώδη

Μην καταναλώσετε οίνοπνευματώδη, εάν σας έχει χορηγηθεί ZYPADHERA διότι η ταυτόχρονη λήψη του ZYPADHERA με οίνοπνευματώδη είναι δυνατό να σας προκαλέσει υπνηλία.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί αυτή η ένεση κατά την περίοδο του θηλασμού καθώς μικρές ποσότητες ολανζαπίνης μπορεί να απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν σε νεογνά, οι μητέρες των οποίων έχουν λάβει ZYPADHERA το τελευταίο τρίμηνο (στους τελευταίους τρεις μήνες της εγκυμοσύνης τους): τρόμος, μυϊκή δυσκαμψία και/ή αδυναμία, υπνηλία, διέγερση, αναπνευστικά προβλήματα και δυσκολία στη σίτιση. Εάν το μωρό σας εμφανίσει οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να χρειαστεί να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή μην χειρίζεστε μηχανήματα για το υπόλοιπο της ημέρας μετά από κάθε ένεση.

Το ZYPADHERA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χορηγείται το ZYPADHERA

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο ZYPADHERA χρειάζεστε και πόσο συχνά χρειάζεται να σας χορηγείται η ένεση. Το ZYPADHERA χορηγείται σε δόσεις των 150 mg έως 300 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 300 mg έως 405 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Το ZYPADHERA είναι υπό μορφή κόνεως και ο γιατρός σας ή η νοσηλεύτρια θα το ετοιμάσουν σε εναιώρημα που θα σας χορηγηθεί με ένεση στο μυ του γλουτού σας.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση ZYPADHERA από την κανονική

Είναι απίθανο να πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική αφού το φάρμακο αυτό θα σας χορηγηθεί κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη δόση ολανζαπίνης από την κανονική, παρουσίασαν τα ακόλουθα συμπτώματα:

- γρήγορο καρδιακό ρυθμό, διέγερση/επιθετικότητα, διαταραχές στο λόγο, αφύσικες κινήσεις (ιδιαίτερα του προσώπου ή της γλώσσας) και μειωμένο επίπεδο συνείδησης.

Άλλα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- έντονη σύγχυση, σπασμούς (επιληψία), κώμα, συνδυασμό από πυρετό, ταχύτερη αναπνοή, εφίδρωση, μυϊκή δυσκαμψία και αίσθημα νύστας ή υπνηλία, αργό ρυθμό αναπνοής, εισρόφηση, αυξημένη ή μειωμένη αρτηριακή πίεση, μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό.

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το νοσοκομείο αμέσως εάν σας παρουσιαστούν τα ανωτέρω συμπτώματα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια ένεση ZYPADHERA

Μην σταματήσετε τη θεραπεία σας απλά επειδή αισθάνεστε καλύτερα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να λαμβάνετε ZYPADHERA για όσο χρονικό διάστημα σας έχει καθορίσει ο γιατρός σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία ένεση, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας για να κανονίσετε το συντομότερο δυνατόν την επόμενη ένεσή σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τη νοσοκόμα σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε:

- υπερβολική υπνηλία, ζάλη, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, δυσκολία στην ομιλία, δυσκολία στο βάδισμα, μυϊκή δυσκαμψία ή τρέμουλο, αδυναμία, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, άγχος, αυξημένη αρτηριακή πίεση ή σπασμούς και μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια συνείδησης. Αυτά τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί μερικές φορές να είναι αποτέλεσμα του ZYPADHERA που εισέρχεται πολύ γρήγορα στο αίμα (μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε 10 άτομα)
- ασυνήθιστες κινήσεις (μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) κυρίως του προσώπου ή της γλώσσας.
- θρόμβους αίματος στις φλέβες (μία όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα) ιδιαίτερα στα πόδια (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οίδημα, πόνο και ερυθρότητα στα πόδια), που μπορούν να μεταφερθούν μέσω των αγγείων στους πνεύμονες προκαλώντας πόνο στο στήθος και δύσπνοια. Εάν παρατηρήσετε τέτοια συμπτώματα, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή.
- συνδυασμό πυρετού, ταχύτερης αναπνοής, εφίδρωσης, μυϊκής δυσκαμψίας και αίσθημα νύστας ή υπνηλία (η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) του ZYPADHERA περιλαμβάνουν υπνηλία και πόνο στο σημείο της ένεσης.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα) του ZYPADHERA περιλαμβάνουν μόλυνση στη θέση της ένεσης.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά την από του στόματος χορήγηση ολανζαπίνης αλλά μπορεί να εμφανιστούν και μετά τη χορήγηση του ZYPADHERA.

Άλλες πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) περιλαμβάνουν αύξηση σωματικού βάρους και αυξημένα επίπεδα προλακτίνης του αίματος. Στα αρχικά στάδια της θεραπείας, ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να αισθανθούν ζάλη ή λιποθυμική τάση (με επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού), ιδιαίτερα όταν σηκώνονται από το κρεβάτι ή το κάθισμα. Το σύμπτωμα αυτό συνήθως υποχωρεί μόνο του, αν όμως αυτό δεν συμβεί ενημερώστε το γιατρό σας.

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) περιλαμβάνουν μεταβολές στα επίπεδα ορισμένων κυττάρων του αίματος, λιπιδίων αίματος και στην αρχή της θεραπείας προσωρινές αυξήσεις ηπατικών ενζύμων, αύξηση στα επίπεδα σακχάρου του αίματος και των ούρων, αύξηση στα επίπεδα ουρικού οξέως και κρεατινικής φωσφοκινάσης του αίματος, αυξημένο αίσθημα πείνας, ζάλη, ανησυχία, τρόμο, ασυνήθιστες κινήσεις (δυσκινησίες), δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, εξάνθημα, απώλεια δύναμης, υπερβολική κόπωση, κατακράτηση υγρών που οδηγεί σε πρήξιμο των χεριών, των αστραγάλων ή των ποδιών, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και σεξουαλικές δυσλειτουργίες όπως μειωμένη γενετήσια ορμή στους άνδρες και στις γυναίκες ή στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες.

Άλλες όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα) περιλαμβάνουν υπερευαισθησία (π.χ. οίδημα στο στόμα και το λαιμό, κνησμό και εξάνθημα), διαβήτη ή επιδείνωση του διαβήτη, που περιστασιακά έχει συσχετιστεί με κετοξέωση (εμφάνιση κετονών στο αίμα και τα ούρα) ή κόμα, σπασμούς που συνήθως σχετίζονται με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (επιληψία), μυϊκή δυσκαμψία ή σπασμούς (περιλαμβανομένων των κινήσεων του ματιού), σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, προβλήματα στην ομιλία, τραύλισμα, επιβράδυνση στον καρδιακό ρυθμό, φωτοευαισθησία στο ηλιακό φως, αιμορραγία από τη μύτη, διάταση κοιλίας, ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, απώλεια της μνήμης ή διαταραχές μνήμης, ακράτεια ούρων, δυσκολία στην ούρηση, απώλεια μαλλιών, απουσία ή μείωση των περιόδων της εμμηνορρυσίας και αλλαγές στο στήθος των ανδρών και των γυναικών όπως μη φυσιολογική παραγωγή γάλακτος από τους μαστούς ή μη φυσιολογική αύξηση των μαστών.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα) περιλαμβάνουν μείωση της φυσιολογικής θερμοκρασίας σώματος, μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό, αιφνίδιο ανεξήγητο θάνατο, φλεγμονή του παγκρέατος, η οποία προκαλεί έντονο στομαχικό πόνο, πυρετό και αδιαθεσία, ηπατική νόσο που εμφανίζεται ως κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου τμήματος των ματιών, μυϊκή νόσο που εμφανίζεται με ανεξήγητο άλγος και πόνους και παρατεταμένη και/ή επώδυνη τύψη.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, όπως Αντίδραση στο Φάρμακο με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Η DRESS εμφανίζεται αρχικά με συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης με εξάνθημα στο πρόσωπο και στη συνέχεια με εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία, διόγκωση των λεμφαδένων, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος και αύξηση ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που λαμβάνουν ολανζαπίνη ενδέχεται να εμφανίσουν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονία, ακράτεια ούρων, πτώσεις, υπερβολική κόπωση, οπτικές ψευδαισθήσεις, αύξηση της θερμοκρασίας σώματος, ερυθρότητα δέρματος και προβλήματα με το βάδισμα. Ορισμένες θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Σε ασθενείς με νόσο Parkinson, η από του στόματος ολανζαπίνη ενδέχεται να επιδεινώσει τα συμπτώματά τους.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ZYPADHERA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Η ένεση δεν πρέπει να χορηγείται μετά την ημερομηνία λήξης η οποία αναγράφεται στο κουτί.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του εναιωρήματος στα φιαλίδια έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 20-25 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η διάρκεια φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι αποκλειστική ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 20-25 °C. Να μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν αν παρατηρήσετε αποχρωματισμό ή άλλα ορατά σημάδια αλλοίωσης.

Εάν το φάρμακο δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, θα πρέπει να ανακινηθεί δυνατά για να ανασυσταθεί. Μόλις απομακρυνθεί από το φιαλίδιο μέσα στη σύριγγα, το εναιώρημα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ZYPADHERA

Η **δραστική ουσία** είναι η ολανζαπίνη.

ZYPADHERA 210 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει παμοϊκή μονοϋδρική ολανζαπίνη ισοδύναμη με 210 mg ολανζαπίνη.

ZYPADHERA 300 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει παμοϊκή μονοϋδρική ολανζαπίνη ισοδύναμη με 300 mg ολανζαπίνη.

ZYPADHERA 405 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει παμοϊκή μονοϋδρική ολανζαπίνη ισοδύναμη με 405 mg ολανζαπίνη.

Μετά την ανασύσταση: 1ml εναιωρήματος περιέχει 150 mg/ml ολανζαπίνη.

Τα **συστατικά του διαλύτη** είναι νατριούχος καρμελλόζη, μαννιτόλη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου.

Εμφάνιση του ZYPADHERA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ZYPADHERA είναι υπό μορφή κόνεως για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης, κίτρινου χρώματος και διατίθεται σε διάφανο γυάλινο φιαλίδιο. Ο γιατρός σας ή ο νοσηλευτής θα ετοιμάσουν το εναιώρημα το οποίο θα σας χορηγηθεί με ένεση χρησιμοποιώντας το φιαλίδιο του διαλύτη ZYPADHERA που είναι υπό τη μορφή διαυγούς, άχρωμου προς ελαφρώς κίτρινου διαλύματος σε διάφανο γυάλινο φιαλίδιο.

Το ZYPADHERA είναι κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης. Ένα κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης, ένα φιαλίδιο με 3 ml διαλύτη, μία σύριγγα συνοδευόμενη από προσαρτημένη βελόνα ασφαλείας, 19

gauge, 38mm και τρεις ξεχωριστές βελόνες ασφαλείας: μία βελόνα 19 gauge, 38mm και δύο βελόνες 19 gauge, 50mm.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Ολλανδία.

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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 ČR, 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 Nederland B.V.

Tel: + 372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Lietuva

Eli Lilly Lietuva

Tel: +370 (5) 2649600

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

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 (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 (0) 1256 315000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΚΑΡΤΑ ΜΕ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

ZYPADHERA κόνις ολανζαπίνης και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

**ΓΙΑ ΒΑΘΙΑ ΕΝΔΟΜΥΪΚΗ ΕΝΕΣΗ ΣΤΟ ΓΛΟΥΤΙΑΙΟ ΜΥ ΜΟΝΟ.
ΝΑ ΜΗΝ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ Ή ΥΠΟΔΟΡΙΩΣ.**

Ανασύσταση

ΒΗΜΑ 1: Προετοιμασία των υλικών

Η συσκευασία περιέχει:

- Φιαλίδιο ZYPADHERA κόνις για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
- Φιαλίδιο διαλύτη για το ZYPADHERA
- Μία 'Υποδερμική' σύριγγα και βελόνα ασφαλείας ('Υποδερμική' Συσκευή)
- Μία 'Υποδερμική' βελόνα ασφαλείας 19-gauge, 38 mm
- Δύο 'Υποδερμικές' βελόνες ασφαλείας 19-gauge, 50 mm
- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Κάρτα με οδηγίες για την Ανασύσταση και τη Χορήγηση (οι παρούσες οδηγίες)
- Πληροφορίες Ασφάλειας και Οδηγίες Χρήσης της 'Υποδερμικής' Συσκευής



Συστήνεται να χρησιμοποιούνται γάντια δεδομένου ότι το ZYPADHERA μπορεί να ερεθίσει το δέρμα.

Κάντε την ανασύσταση του ZYPADHERA, κόνεως για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης μόνο με το διαλύτη που περιέχεται στη συσκευασία χρησιμοποιώντας τις τυπικές άσηπτες μεθόδους για την ανασύσταση παρεντερικών προϊόντων.

ΒΗΜΑ 2: Προσδιορισμός του όγκου του διαλύτη για την ανασύσταση

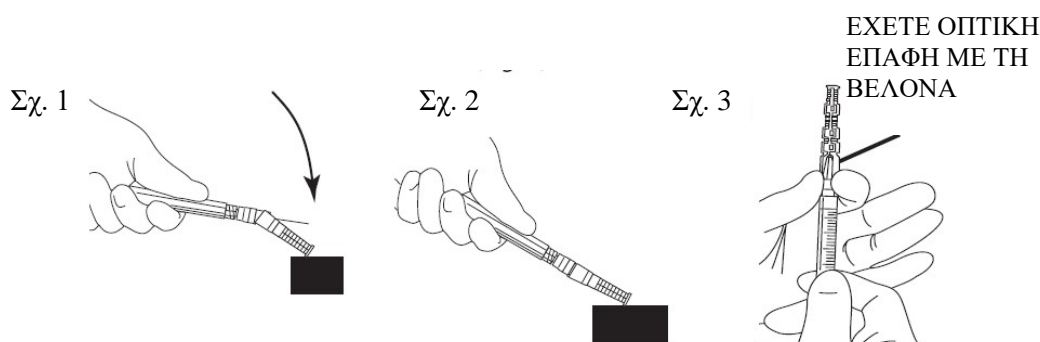
Ο παρακάτω πίνακας παρέχει την ποσότητα του διαλύτη που απαιτείται για την ανασύσταση του ZYPADHERA, κόνις για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

ZYPADHERA περιεκτικότητα φιαλιδίου (mg)	Όγκος διαλύτη που πρέπει να προστεθεί (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι υπάρχει περισσότερος διαλύτης στο φιαλίδιο από αυτόν που απαιτείται για την ανασύσταση.

ΒΗΜΑ 3: Ανασύσταση του ZYPADHERA

1. Ομογενοποιήστε την κόνη χτυπώντας ελαφρά το φιαλίδιο.
2. Ανοίξτε την προσυσκευασμένη ‘Υποδερμική’ σύριγγα και τη βελόνα με τη συσκευή προστασίας από τη βελόνα. Ανοίξτε τη συσκευασία και απομακρύνετε τη συσκευή. Προσαρτήστε μία σύριγγα (εάν δεν είναι ήδη προσαρτημένη) στο σημείο σύνδεσης Luer της συσκευής με μια εύκολη περιστροφική κίνηση. Τοποθετήστε τη βελόνα σταθερά στη συσκευή σπρώχνοντας και περιστρέφοντας δεξιόστροφα και στη συνέχεια τραβήξτε το καπάκι της βελόνας. Εάν δεν ακολουθήσετε αυτές τις οδηγίες μπορεί να προκαλέσετε τραυματισμό με βελόνα.
3. Αναρροφήστε τον προκαθορισμένο όγκο διαλύτη (Βήμα 2) μέσα στη σύριγγα.
4. Ενέστε τον όγκο διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο της κόνεως
5. Αποσύρετε τον αέρα για να εξισώσετε την πίεση στο φιαλίδιο.
6. Αφαιρέστε τη βελόνα, κρατώντας το φιαλίδιο σε όρθια θέση για να αποτρέψετε οποιαδήποτε απώλεια διαλύτη.
7. Ασφαλίστε τη συσκευή προστασίας βελόνας. Πιέστε τη βελόνα μέσα στην προστατευτική θήκη χρησιμοποιώντας την ‘τεχνική του ενός χεριού’. Πραγματοποιήστε την ‘τεχνική του ενός χεριού’ πιέζοντας ΑΠΑΛΑ τη θήκη σε μία επίπεδη επιφάνεια. ΚΑΘΩΣ Η ΘΗΚΗ ΠΙΕΖΕΤΑΙ, Η ΒΕΛΟΝΑ ΑΣΦΑΛΙΖΕΙ ΣΤΑΘΕΡΑ ΣΤΗ ΘΗΚΗ (Σχ. 1 και 2).
8. Βεβαιωθείτε οπτικά πως η βελόνα έχει πλήρως ασφαλιστεί εντός της θήκης προστασίας. Απομακρύνετε τη συσκευή με την προσαρτημένη βελόνα από τη σύριγγα μόνο όταν κρίνεται απαραίτητο. Απομακρύνετε κρατώντας το σημείο Luer της συσκευής προστασίας βελόνας με τον αντίχειρα και το δείκτη, κρατώντας τα ελεύθερα δάχτυλά σας μακριά από τη συσκευή που περιέχει τη βελόνα (Σχ. 3)



9. Χτυπήστε σταθερά και επαναλαμβανόμενα το φιαλίδιο σε μια σκληρή επιφάνεια, έως ότου κανένα ίχνος κόνεως να μην είναι ορατό. Προστατέψτε την επιφάνεια για να μετριάσετε το τράνταγμα (Βλέπε Σχήμα Α)



Σχήμα Α: Χτυπήστε σταθερά για να αναμίξετε

10. Ελέγξτε οπτικά το φιαλίδιο για τυχόν συμπαγείς μάζες. Η μη ανασυσταθείσα κόνι εμφανίζεται ως κίτρινες, ξηρές συμπαγείς μάζες προσκολλημένες στο φιαλίδιο. Μπορεί να απαιτηθεί επιπρόσθετο χτύπημα εάν οι μάζες παραμένουν. (Βλέπε Σχήμα Β)



Μη ανασυσταθέν: ορατές συμπαγείς μάζες Ανασυσταθέν: καμία συμπαγής μάζα
Σχήμα Β: Ελέγξτε για μη ανασυσταθείσα κόνι και επαναλάβετε το χτύπημα εάν είναι απαραίτητο.

11. Ανακινείτε το φιαλίδιο δυνατά έως ότου το εναιώρημα ομογενοποιηθεί και αποκτήσει ίδιο χρώμα και σύσταση. Το ανασυσταθέν προϊόν θα είναι κίτρινο και αδιαφανές. (Βλέπε Σχήμα Γ)



Σχήμα Γ: Ανακινείτε με δύναμη το φιαλίδιο

Εάν σχηματιστεί αφρός, αφήστε το φιαλίδιο να ηρεμήσει για να επιτρέψετε στον αφρό να διαλυθεί. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, θα πρέπει να ανακινηθεί δυνατά για να ανασυσταθεί. Το ανασυσταθέν ZYPADHERA παραμένει μέσα στο φιαλίδιο σε σταθερή κατάσταση για 24 ώρες.

Χορήγηση

ΒΗΜΑ 1: Ένεση του ZYPADHERA

Ο πίνακας αυτός επιβεβαιώνει τον τελικό όγκο εναιωρήματος ZYPADHERA που θα ενεθεί. Η συγκέντρωση του εναιωρήματος είναι 150 mg/ml ολανζαπίνης.

Δόση (mg)	Τελικός όγκος για ένεση (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Προσδιορίστε ποια βελόνα θα χρησιμοποιήσετε για να χορηγήσετε την ένεση στον ασθενή. Για τους παχύσαρκους ασθενείς συστήνεται βελόνα 50 mm για τη χορήγηση της ένεσης:
 - Εάν χρησιμοποιήσετε για τη χορήγηση της ένεσης, βελόνα 50 mm, συνδέστε την 38 mm βελόνα ασφαλείας στη σύριγγα για να αναρροφήσετε την επιθυμητή ποσότητα εναιωρήματος.
 - Εάν χρησιμοποιήσετε για τη χορήγηση της ένεσης, βελόνα 38 mm, συνδέστε την 50 mm βελόνα ασφαλείας στη σύριγγα για να αποσύρετε την επιθυμητή ποσότητα εναιωρήματος.
2. Αναρροφήστε αργά την επιθυμητή ποσότητα. Κάποια περίσσεια προϊόντος θα παραμείνει στο φιαλίδιο.
3. Συνδέστε τη συσκευή προστασίας βελόνας και απομακρύνετε τη βελόνα από τη σύριγγα.
4. Τοποθετήστε την επιλεγμένη 50 mm ή 38 mm βελόνα ασφαλείας στη σύριγγα πριν από την ένεση. Μόλις το εναιώρημα αφαιρεθεί από το φιαλίδιο, θα πρέπει να ενεθεί αμέσως.
5. Επιλέξτε και προετοιμάστε την περιοχή ένεσης στο γλουτό. ΜΗΝ ΕΝΕΣΕΤΕ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ Ή ΥΠΟΔΟΡΙΑ.

6. Μετά την εισαγωγή της βελόνας, αναρροφήστε για αρκετά δευτερόλεπτα για να βεβαιωθείτε ότι δεν εμφανίζεται αίμα. Εάν αναρροφηθεί αίμα μέσα στη σύριγγα, απορρίψτε τη σύριγγα και τη δόση και ξεκινήσετε πάλι από την αρχή τη διαδικασία ανασύστασης και χορήγησης. Η ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται με σταθερή, συνεχόμενη πίεση.

ΜΗΝ ΤΡΙΒΕΤΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ.

7. Συνδέστε τη συσκευή προστασίας βελόνας (Σχ. 1 και 2).
8. Απορρίψτε τα φιαλίδια, τη σύριγγα, τις χρησιμοποιημένες βελόνες, την επιπλέον βελόνα και οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο διαλύτη σύμφωνα με τις κατάλληλες κλινικές διαδικασίες. Το φιαλίδιο είναι μόνο για εφάπαξ χρήση.