

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPADHERA 210 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
ZYPADHERA 300 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
ZYPADHERA 405 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ZYPADHERA 210 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Fiecare flacon conține pamoat de olanzapină monohidrat echivalent cu olanzapină 210 mg. După reconstituire fiecare ml de suspensie conține 150 mg olanzapină.

ZYPADHERA 300 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Fiecare flacon conține pamoat de olanzapină monohidrat echivalent cu olanzapină 300 mg. După reconstituire fiecare ml de suspensie conține 150 mg olanzapină.

ZYPADHERA 405 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Fiecare flacon conține pamoat de olanzapină monohidrat echivalent cu olanzapină 405 mg. După reconstituire fiecare ml de suspensie conține 150 mg olanzapină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Pulbere: culoare galbenă

Solvent: soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie care au fost stabiliizați suficient în timpul tratamentului fazei acute cu olanzapină administrată oral.

4.2 Doze și mod de administrare

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg, 405 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită nu trebuie confundată cu olanzapina 10 mg pulbere pentru soluție injectabilă.

Doze

Înainte de administrarea ZYPADHERA, pacienții trebuie tratați inițial cu olanzapină administrată oral pentru a se stabili tolerabilitatea și răspunsul la tratament.

Pentru identificarea primei doze de ZYPADHERA la toți pacienții trebuie avută în vedere schema din tabelul 1.

Tabel 1 Schema dozelor recomandate între olanzapină administrată oral și ZYPADHERA

Doza țintă de olanzapină administrată oral	Doza inițială recomandată de ZYPADHERA	Doza de întreținere după 2 luni de tratament cu ZYPADHERA
10 mg/zi	210 mg/2 săptămâni sau 405 mg/4 săptămâni	150 mg/2 săptămâni sau 300 mg/4 săptămâni
15 mg/zi	300 mg/2 săptămâni	210 mg/2 săptămâni sau 405 mg/4 săptămâni
20 mg/zi	300 mg/2 săptămâni	300 mg/2 săptămâni

Ajustarea dozelor

Pe parcursul primei sau primelor două luni de tratament pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de recădere. Ameliorarea stării clinice a pacientului în cursul tratamentului antipsihotic poate dura de la câteva zile până la câteva săptămâni. Pe parcursul acestei perioade pacienții trebuie monitorizați atent. În funcție de starea clinică individuală dozele pot fi ajustate pe parcursul tratamentului. După reevaluarea clinică dozele pot fi ajustate în intervalul 150 mg până la 300 mg la fiecare 2 săptămâni sau 300 mg până la 405 mg la fiecare 4 săptămâni (tabelul 1).

Suplimentare

Suplimentarea cu olanzapină administrată oral nu a fost autorizată în studiile clinice dublu-orb. Dacă din punct de vedere clinic este indicată suplimentarea cu olanzapină administrată oral, atunci doza totală combinată de olanzapină din ambele forme farmaceutice nu trebuie să depășească doza maximă corespunzătoare unei doze de olanzapină administrată oral de 20 mg/zi.

Înlocuirea tratamentului cu alte medicamente antipsihotice

Nu există informații sistematizate care să se adreseze specific situațiilor de înlocuire a tratamentului cu ZYPADHERA cu alte medicamente antipsihotice. În cazul în care din punct de vedere medical se ia în considerare înlocuirea tratamentului cu un alt antipsihotic, datorită dizolvării lente a sării de pamoat de olanzapină care eliberează lent și constant olanzapină timp de aproximativ șase până la opt luni de la ultima administrare injectabilă, este necesară supravegherea de către un medic, în special pe parcursul primelor 2 luni după întreruperea tratamentului cu ZYPADHERA.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

ZYPADHERA nu a fost studiat sistematic la pacienții vârstnici (cu vârsta >65 ani). ZYPADHERA nu este indicat pentru tratamentul pacienților vârstnici decât dacă s-a stabilit un regim de dozaj bine tolerat și eficient cu olanzapină administrată oral. Nu este indicată folosirea de rutină a unei doze inițiale mai mici (150 mg/4 săptămâni), dar aceasta trebuie luată în considerare la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste, atunci când factorii clinici o justifică. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu ZYPADHERA la pacienții cu vârsta >75 ani (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală și/sau hepatică

ZYPADHERA nu trebuie utilizat decât dacă s-a stabilit un regim de dozaj bine tolerat și eficient cu olanzapină administrată oral. La acești pacienți trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (150 mg la fiecare 4 săptămâni). În caz de insuficiență hepatică moderată (ciroză, clasa Child-Pugh A sau B), doza inițială trebuie să fie de 150 mg la fiecare 4 săptămâni și poate fi crescută numai cu prudență.

Fumători

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dintre doze să fie modificate de rutină la nefumători în comparație cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Monitorizarea clinică este recomandată și dacă este necesar poate fi luată în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct.4.5).

În cazul în care este prezent mai mult de un singur factor care ar putea determina metabolizarea mai lentă a medicamentului (sex feminin, vârsta înaintată, nefumător), trebuie luată în considerare posibilitatea unei doze inițiale mai mici. Atunci când este indicată, creșterea dozelor la acești pacienți trebuie făcută cu prudență.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ZYPADHERA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Date disponibile sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1 dar nu poate fi făcută o recomandare cu privire la doze.

Mod de administrare

NUMAI PENTRU ADMINISTRARE INTRAMUSCULARĂ. A NU SE ADMINISTRA INTRAVENOS SAU SUBCUTANAT (vezi pct. 4.4)

ZYPADHERA trebuie administrat doar prin injecție intramusculară adâncă în zona gluteală de către personal medical instruit asupra tehnicilor de injecție corecte și în locații ce permit ținerea sub observație și accesul la asistență medicală corespunzătoare în caz de supradozaj.

După fiecare injecție, pacienții trebuie supravegheați de către personal medical calificat, într-o unitate de asistență medicală, pentru cel puțin 3 ore pentru apariția semnelor și simptomelor corespunzătoare supradozajului cu olanzapină. Imediat după părăsirea unității medicale, trebuie confirmat că pacientul este alert, orientat și fără semne sau simptome de supradozaj. Dacă se suspectează supradozajul, supravegherea medicală atentă și monitorizarea trebuie continuate până când examinarea pacientului arată că semnele și simptomele s-au remis (vezi pct. 4.4). Perioada de 3 ore de supraveghere trebuie prelungită, atunci când este indicată din punct de vedere clinic, la pacienții care prezintă orice semne sau simptome compatibile cu supradozaj cu olanzapină.

Pentru instrucțiunile de utilizare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
Pacienții cu risc cunoscut de glaucom cu unghi închis.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie acordată o atenție deosebită utilizării tehnicii corecte de injecție pentru a se evita administrarea accidentală intravasculară sau subcutanată (vezi pct. 6.6).

Utilizarea la pacienții cu stare de agitație acută sau cu stare psihotică severă

ZYPADHERA nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu schizofrenie cu stare de agitație acută sau cu stare psihotică severă, care necesită controlul rapid al simptomatologiei.

Sindromul post-injecție

În timpul studiilor clinice dinaintea lansării pe piață la pacienți cărora li s-a administrat o injecție cu ZYPADHERA au fost raportate reacții ce prezentau semne și simptome corespunzătoare supradozajului cu olanzapină. Aceste reacții au apărut la <0,1% dintre injecții și la aproximativ 2% dintre pacienți. Majoritatea acestor pacienți au dezvoltat simptome de sedare (variind de la severitate ușoară până la comă) și/sau delirium (incluzând confuzie, dezorientare, agitație, anxietate și alte afectări cognitive). Alte simptome constatate includ simptome extrapiramidale, dizatrie, ataxie, agresivitate, amețeli, slăbiciune, hipertensiune arterială și convulsii. În majoritatea cazurilor, semnele și simptomele inițiale asociate acestei reacții au apărut în decurs de 1 oră de la injecție, și, în toate cazurile recuperarea completă a fost raportată la 24-72 ore după injecție. Reacțiile au apărut rar (<1 din 1000 de injecții) între 1 și 3 ore și foarte rar (<1 din 10000 injecții) după 3 ore. Pacienții trebuie informați cu privire la acest risc potențial și asupra necesității de a fi ținuti sub observație timp de 3 ore într-o unitate de asistență medicală la fiecare administrare de ZYPADHERA. Rapoarte de după

lansarea pe piață, referitoare la sindromul post-injectare, după autorizarea ZYPADHERA, sunt în general în concordanță cu experiența avută în studiile clinice.

După fiecare injecție, pacienții vor fi ținuți sub observație într-o unitate medicală de către personalul calificat corespunzător pentru cel puțin 3 ore pentru a detecta apariția semnelor și simptomelor de supradozaj la olanzapină.

Imediat înaintea părăsirii unității medicale, se va confirma că pacientul este alert, orientat și nu prezintă semne și simptome de supradozaj. Dacă se suspectează supradozajul, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie continuate până când examinarea indică remiterea semnelor și simptomelor. Perioada de 3 ore de supraveghere trebuie prelungită, atunci când este indicată din punct de vedere clinic, la pacienții care prezintă orice semne sau simptome compatibile cu supradozaj cu olanzapină.

Pacienții trebuie sfătuiți ca pentru restul perioadei din zi de după injectare să fie atenți la apariția semnelor și simptomelor de supradozaj secundare reacțiilor adverse post-administrare, să fie în stare să obțină asistență dacă este cazul și să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje (vezi pct. 4.7).

Dacă administrarea parenterală de benzodiazepine este considerată esențială pentru managementul reacțiilor adverse post-injectare, se recomandă o evaluare atentă a stării clinice pentru a detecta apariția sedării excesive sau a depresiei cardiorespiratorii (vezi pct. 4.5).

Evenimente adverse asociate locului de injectare

Reacția adversă raportată cel mai frecvent la locul injectării a fost durerea. În majoritatea cazurilor a fost raportată ca fiind de severitate ușoară până la moderată. În cazul apariției unei reacții adverse la locul injectării, trebuie luate măsurile corespunzătoare (vezi pct. 4.8).

Psihozele asociate demenței și/sau tulburări de comportament

Olanzapina nu este recomandată la pacienții cu psihoze și/sau tulburărilor de comportament asociate demenței deoarece determină creșterea mortalității și a riscului de accident vascular cerebral. În studii clinice controlate cu placebo (cu o durată de 6-12 săptămâni) la pacienți vârstnici (vârsta medie 78 ani) cu psihoze și/sau tulburări de comportament asociate demenței, s-a înregistrat o creștere de 2 ori a incidenței deceselor la pacienții tratați cu olanzapină administrată oral comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%, respectiv 1,5%). Incidența crescută a deceselor nu a fost asociată cu doza de olanzapină administrată (doza medie zilnică 4,4 mg) sau cu durata tratamentului. Factorii de risc care pot predispuce această grupă de pacienți la creșterea mortalității includ vârsta >65 ani, disfagia, sedarea, malnutriția și deshidratarea, afecțiunile pulmonare (de exemplu pneumonia de aspirație sau cu altă etiologie) sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor. Cu toate acestea, independent de factorii de risc enumerați, incidența deceselor a fost mai mare în rândul pacienților tratați oral cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

În aceleași studii s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (EACV, de exemplu accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor) inclusiv decese. S-a înregistrat o creștere de 3 ori a EACV la pacienții tratați oral cu olanzapină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (1,3%, respectiv 0,4%). Toți pacienții tratați oral cu olanzapină sau la care s-a administrat placebo și care au prezentat evenimente adverse cerebrovasculare aveau factori de risc pre-existenți. Vârsta > 75 ani și demența de tip vascular/mixtă au fost identificați ca factori de risc asociați tratamentului cu olanzapină pentru apariția EACV. În aceste studii clinice nu s-a stabilit eficacitatea olanzapinei.

Boala Parkinson

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei în tratamentul psihozei asociate cu agoniștii dopaminergici la pacienții cu boala Parkinson. În studiile clinice, s-a raportat foarte frecvent și mai frecvent decât cu placebo agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor (vezi și 4.8), iar olanzapina administrată oral nu a fost mai eficace decât placebo în tratamentul simptomelor psihotice. În aceste studii clinice, inițial a fost necesar ca pacienții să fie stabili la cea mai mică doză eficace de medicație antiparkinsoniană (agonist dopaminergic) și să rămână cu aceleași medicamente și doze de antiparkinsoniene pe întreaga durată a studiului. S-a inițiat administrarea orală de olanzapină cu o doză

de 2,5 mg/zi care a fost crescută treptat până la maxim 15 mg/zi, în funcție de aprecierea investigatorului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

SNM este o afecțiune care pune viața în pericol, asociată cu medicația antipsihotică. Cazuri rare raportate ca SNM au fost, de asemenea, asociate cu tratamentul oral cu olanzapină. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexie, rigiditate musculară, alterarea stării mintale și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau oscilații tensionale, tahicardie, diaforeză și aritmii cardiace). Alte semne pot include creșterea creatin fosfokinazei, mioglobulinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Dacă bolnavul dezvoltă semne și simptome care indică SNM sau prezintă febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv olanzapina, trebuie întreruptă.

Hiperglicemie și diabet zaharat

Rar s-au raportat hiperglicemie și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat preexistent, asociate mai puțin frecvent cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, s-a raportat anterior creșterea greutatei corporale care poate fi un factor predispozant. Se recomandă o monitorizare clinică adecvată, în concordanță cu ghidurile privind tratamentul cu medicamente antipsihotice, de exemplu măsurarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi anual. Pacienții tratați cu oricare medicamente antipsihotice, inclusiv ZYPADHERA, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (ca de exemplu polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic. Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat, de exemplu la inițierea tratamentului, la 4, 8 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

Alterări ale profilului lipidic

În studiile clinice controlate placebo s-au observat modificări nedorite ale profilului lipidic în rândul pacienților tratați cu olanzapină (vezi pct. 4.8). Modificările profilului lipidic trebuie abordate după cum este indicat din punct de vedere clinic, în special la pacienții cu dislipidemii precum și la pacienții cu factori de risc pentru apariția tulburărilor lipidice. Pacienții tratați cu oricare medicamente antipsihotice, inclusiv ZYPADHERA, trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatice a lipidelor în concordanță cu ghidurile privind tratamentul cu medicamente antipsihotice, de exemplu la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi la 5 ani.

Activitate anticolinergică

Cu toate că olanzapina a demonstrat activitate anticolinergică *in vitro*, experiența din studiile clinice a evidențiat o frecvență mică a evenimentelor legate de această acțiune. Cu toate acestea, deoarece experiența clinică cu olanzapină la pacienții cu boli asociate este limitată, se recomandă prudență în prescrierea medicamentului la pacienții cu hipertrofie de prostată, ileus paralytic și afecțiuni înrudite.

Funcția hepatică

S-au constatat frecvent creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice ALAT și ASAT, în special în perioada de început a tratamentului. Este necesară prudență și trebuie instituită monitorizarea la pacienții cu valori ale ALAT și/sau ASAT crescute, la pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, la pacienții cu afecțiuni preexistente care se asociază cu o rezervă funcțională hepatică limitată și la pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin coleastă sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt.

Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau de neutrofile, indiferent de cauză, la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie, la pacienții cu antecedente de toxicitate/deprimare medulară determinate de medicamente, la pacienții cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la pacienții cu

hipereozinofilie sau cu boli mieloproliferative. În cazul în care olanzapina s-a administrat concomitent cu valproat s-a raportat frecvent neutropenie (vezi pct. 4.8).

Înteruperea tratamentului

În cazul în care administrarea orală a olanzapinei se întrerupe brusc, s-au raportat rar ($\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$) simptome acute cum ar fi transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață sau vărsături.

Intervalul QT

În studiile clinice cu olanzapină administrată oral, prelungirea semnificativă clinic a intervalului QTc (corecția tip Fridericia a intervalului QT [QTcF] ≥ 500 milisecunde [msec] în orice moment post-evaluare inițială la pacienții cu valori inițiale ale QTcF < 500 msec) a fost mai puțin frecventă (0,1% până la 1%), fără diferențe semnificative asupra evenimentelor cardiace asociate. În studii clinice cu olanzapină pulbere pentru soluție injectabilă sau cu ZYPADEHRA, olanzapina nu a fost asociată cu creșteri persistente ale valorilor absolute QT sau QTc. Cu toate acestea, este necesară prudență când olanzapina se prescrie în asociere cu medicamente cunoscute ca prelungind intervalul QTc, în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital, cu insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipokaliemie sau hipomagneziemie.

Tromboembolism

Asocierea temporală dintre tratamentul cu olanzapină și tromboembolismul venos s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 0,1\%$ and $< 1\%$). Nu s-a stabilit o relație cauzală între apariția tromboembolismului venos și tratamentul cu olanzapină. Cu toate acestea, deoarece pacienții cu schizofrenie prezintă adesea factori de risc pentru tromboembolism venos, toți factorii de risc de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

Activitatea generală asupra SNC

Ca urmare a efectelor olanzapinei în primul rând asupra sistemului nervos central (SNC), este necesară prudență atunci când aceasta se administrează în asociere cu alte medicamente cu acțiune centrală și cu alcoolul etilic. Deoarece prezintă antagonism dopaminergic *in vitro*, olanzapina poate să acționeze antagonist față de efectele agoniștilor dopaminergici direcți și indirecti.

Convulsii

Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant. La pacienții tratați cu olanzapină s-a raportat mai puțin frecvent apariția convulsiilor. În majoritatea acestor cazuri s-au raportat antecedente convulsive sau factori de risc pentru convulsii.

Diskinezie tardivă

În studiile comparative cu durată de un an sau mai puțin, olanzapina s-a asociat cu o frecvență mai mică, semnificativă statistic, a diskineziei iatrogene. Cu toate acestea, riscul de diskinezie tardivă crește odată cu expunerea pe termen lung și, în consecință, dacă la un pacient tratat cu olanzapină apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea administrării medicamentului. Simptomele se pot accentua în timp sau apar chiar după întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială posturală

În studiile clinice cu olanzapină la pacienții vârstnici s-a observat rareori hipotensiune arterială posturală. Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții în vârstă peste 65 ani.

Moarte subită de etiologie cardiacă

În rapoarte de după punerea pe piață cu olanzapină, evenimentul moarte subită de etiologie cardiacă a fost raportat la pacienții cu olanzapină. Într-un studiu observațional de tip cohortă, retrospectiv, riscul estimat de moarte subită de etiologie cardiacă la pacienții tratați cu olanzapină a fost aproximativ dublu față de cel al pacienților care nu utilizau antipsihotice. În acest studiu, riscul asociat olanzapinei a fost comparabil cu riscul asociat altor antipsihotice atipice care au fost incluse într-o analiză globală.

Copii și adolescenți

Olanzapina nu este indicată pentru a fi utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților. Studii efectuate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani au evidențiat diverse reacții adverse, incluzând creștere în greutate, modificări ale parametrilor metabolici și creșteri ale concentrației de prolactină (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Utilizare la vârstnici (cu vârsta >75 ani)

Nu există informații referitoare la administrarea ZYPADHERA la pacienți cu vârsta >75 ani. Datorită modificărilor biochimice și fiziologice precum și datorită reducerii masei musculare, nu se recomandă inițierea tratamentului cu această formă de prezentare la această subgrupă de pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile s-au efectuat doar la adulți.

Este necesară prudență la pacienții în tratament cu medicamente care pot determina hipotensiune arterială sau sedare.

Interacțiuni potențiale care afectează olanzapina

Deoarece olanzapina este metabolizată de către CYP1A2, substanțele care pot induce sau inhiba specific această izoenzimă pot afecta farmacocinetica olanzapinei.

Inducția CYP1A2

Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat și de carbamazepină, ceea ce poate reduce concentrațiile olanzapinei. S-a observat numai creșterea ușoară până la moderată a clearance-ului olanzapinei. Consecințele clinice sunt, probabil, limitate, dar se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, se poate lua în considerare creșterea dozei de olanzapină (vezi pct. 4.2).

Inhibarea CYP1A2

S-a evidențiat că fluvoxamina, un inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolizarea olanzapinei. Creșterea medie a C_{max} a olanzapinei după fluvoxamină a fost de 54% la femeile nefumătoare și de 77% la bărbații fumători. Creșterea medie a ASC a olanzapinei, a fost de 52%, respectiv 108%. La pacienții în tratament cu fluvoxamină sau orice alți inhibitori ai CYP1A2, cum ar fi ciprofloxacina, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de olanzapină. Trebuie avută în vedere scăderea dozei de olanzapină dacă se instituie un tratament cu un inhibitor de CYP1A2.

S-a constatat că fluoxetina (un inhibitor al CYP2D6), dozele unice de antiacide (aluminiu, magneziu) sau cimetidina nu afectează semnificativ farmacocinetica olanzapinei.

Potențialul ca olanzapina să afecteze alte medicamente

Olanzapina poate antagoniza efectele agoniștilor direcți sau indirecți ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă *in vitro* principalele izoenzime CYP450 (de exemplu, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Astfel, nu se așteaptă o interacțiune specială, fapt verificat prin studiile *in vivo*, în care nu s-a constatat inhibarea metabolizării următoarelor substanțe active: antidepressive triciclice (reprezentând în special calea CYP2D6), warfarină (CYP2C9), teofilină (CYP1A2) sau diazepam (CYP3A4 și 2C19).

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni atunci când a fost asociată cu litiu sau biperiden.

Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor plasmatice ale valproatului nu a indicat necesitatea unei ajustări a dozei de valproat după introducerea concomitentă a olanzapinei.

Activitatea generală a SNC

Este necesară prudență la pacienții care consumă băuturi alcoolice sau urmează tratament cu medicamente care pot determina deprimarea activității sistemului nervos central.

Utilizarea concomitentă a olanzapinei cu medicamente antiparkinsoniene la pacienți boală Parkinson și demență nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Intervalul QTc

Este necesară prudență dacă olanzapina se administrează concomitent cu medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii cu control adecvat și specific la femeile gravide. Pacientelor trebuie să li se recomande să-și anunțe medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu olanzapină. Cu toate acestea, deoarece experiența la om este limitată, olanzapina nu trebuie folosită în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv olanzapină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Într-un studiu cu olanzapină administrată oral la femei sănătoase care alăptau, olanzapina s-a excretat în lapte. Expunerea medie a sugarului (mg/kg) la concentrația de echilibru a fost estimată la 1,8% din doza de olanzapină de la mamă (mg/kg). Pacientelor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului cu olanzapină.

Fertilitatea

Efectele asupra fertilității sunt necunoscute (vezi pct. 5.3 pentru informația preclinică).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece olanzapina poate produce somnolență și amețeli, pacienții trebuie avertizați în legătură cu manevrarea utilajelor, inclusiv a vehiculelor.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu manvreză utilaje pentru restul zilei după administrarea injecției, datorită posibilității apariției sindromului post-injecție, eveniment care determină simptome corespunzătoare supradozajului de olanzapină (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacții adverse observate la pamoat de olanzapină

Au fost înregistrate reacții tip sindrom post-injecție la ZYPADHERA, ce au condus la simptome corespunzătoare supradozajului cu olanzapină (vezi pct. 4.2 și 4.4). Semnele și simptomele clinice au inclus simptome de sedare (care au variat de la severitate ușoară până la comă) și/sau delirium (incluzând confuzie, dezorientare, agitație, anxietate și alte afectări ale funcției cognitive). Alte simptome ce au fost semnalate includ simptome extrapiramidale, dizartrie, ataxie, agresivitate, amețeli, stare de slăbiciune, hipertensiune arterială și convulsii.

Alte reacții adverse observate la pacienții tratați cu ZYPADHERA au fost similare cu cele constatate la administrarea orală de olanzapină. În studiile clinice cu ZYPADHERA, singura reacție adversă raportată cu o rată a frecvenței semnificativ mai mare în grupul tratat cu ZYPADHERA decât în grupul placebo a fost sedarea (ZYPADHERA 8,2%, placebo 2,0%). Dintre toți pacienții tratați cu ZYPADHERA, sedarea a fost raportată de 4,7% dintre pacienți.

În studiile clinice cu ZYPADHERA incidența reacțiilor adverse la locul injectării a fost de aproximativ 8%. Reacția adversă raportată cel mai frecvent la locul injectării a fost durerea (5%); alte reacții adverse raportate au fost (în ordinea descrescătoare a frecvenței): reacții de tip nodular, reacții de tip eritem, reacții nespecifice la locul injectării, iritații, reacții de tip edem, echimoze, hemoragie și anestezie. Aceste evenimente au apărut la aproximativ 0,1 până la 1,1% dintre pacienți.

Într-o analiză a datelor de siguranță din studiile clinice și a rapoartelor spontane după punerea pe piață, abcesul la locul de infectare a fost foarte rar raportat ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$).

Reacții adverse observate la olanzapină

Reacțiile adverse prezentate mai jos au fost observate după administrarea orală a.

Adulți

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (observate la $\geq 1\%$ dintre pacienți) în studii clinice asociate cu utilizarea olanzapinei au fost somnolență, creștere în greutate, eozinofilie, creșterea prolactinemiei, colesterolemiei, glicemiei și trigliceridemie (vezi pct. 4.4), glucozurie, creșterea apetitului alimentar, amețeli, acatizie, parkinsonism, leucopenia, neutropenia, (vezi pct. 4.4), diskinezia, hipotensiunea arterială ortostatică, efectele anticolinergice, creșterile tranzitorii asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4), erupția cutanată tranzitorie, astenia, fatigabilitatea, febra, artralgia, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamiltransferaza crescută, acidul uric crescut, creatin fosfokinaza crescută și edemele.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse și modificările investigațiilor de laborator observate în timpul studiilor clinice și în urma raportărilor spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența evenimentelor enumerate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ și $<1/1,000$), foarte rare ($<1/10,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				
	Eozinofilie Leucopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Trombocitopenie ¹¹	
Tulburări ale sistemului imunitar				
		Hipersensibilitate ¹¹		
Tulburări metabolice și de nutriție				
Creștere în greutate ¹	Creștere a colesterolemiei ^{2,3} Creștere a glicemiei ⁴ Creștere a trigliceridemie ^{2,5} Glucozurie Apetit alimentar crescut	Apariția sau exacerbarea diabetului zaharat asociat ocazional cu cetoacidoză sau comă, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.4) ¹¹	Hipotermie ¹²	
Tulburări ale sistemului nervos				
Somnolență	Amețeli Acatizie ⁶ Parkinsonism ⁶ Diskinezie ⁶	Convulsii în majoritatea cazurilor în care s-a raportat un risc de convulsii sau de factori de risc pentru apariția convulsiilor ¹¹	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) ¹² Simptomatologie dată de întreruperea tratamentului ^{7,12}	

		Distonie (incluzând mișcări oculogire) ¹¹ Diskinezie tardivă ¹¹ Amnezie ⁹ Disartrie Balbism ¹¹ Sindromul picioarelor neliniștite ¹¹		
Tulburări cardiace				
		Bradycardie Prelungirea intervalului QT _c (vezi pct. 4.4)	Tahicardie/fibrilație ventriculară, moarte subită (vezi pct. 4.4) ¹¹	
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială ortostatică ¹⁰		Tromboembolism (incluzând embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
		Epistaxis ⁹		
Tulburări gastro-intestinale				
	Efecte anticolinergice ușoare, tranzitorii incluzând constipație și xerostomie	Distensie abdominală ⁹ Hipersecreție salivară ¹¹	Pancreatită ¹¹	
Tulburări hepatobiliare				
	Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT, ASAT), în special la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)		Hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin coleastă sau prin mecanism mixt) ¹¹	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
	Erupție cutanată tranzitorie	Reacții de fotosensibilitate Alopecie		Reacții la medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
	Artralgie ⁹		Rabdomioliză ¹¹	

Tulburări renale și ale căilor urinare				
		Incontinență urinară, Retenție urinară Inițierea ezitantă a micțiunii ¹¹		
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				
				Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct.4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				
	Disfuncții erectile la bărbați Scăderea libidoului la bărbați și femei	Amenoree Mărirea volumului sânelor Galactoree la femei Ginecomastie/mărirea volumului sânelor la bărbați	Priapism ¹²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Astenie Fatigabilitate Edeme Febră ¹⁰ Durere la locul injecției		Abces la locul de injecție	
Investigații diagnostice				
Concentrații plasmatic crescute ale prolactinei ⁸	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline ¹⁰ Creșterea valorilor creatin fosfokinazei ¹¹ Creșterea Gamma glutamyltransferazei ¹⁰ Creșterea acidului uric ¹⁰	Creștere a valorilor bilirubinei totale		

¹Creșterea semnificativă în greutate a fost observată indiferent de valorile inițiale ale Indicilor de masă corporală (IMC) . În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 47 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (22,2%), creșterea în greutate $\geq 15\%$ a fost frecventă (4,2%) și creșterea în greutate $\geq 25\%$ a fost mai puțin frecventă (0,8%). La pacienții cu expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni), creșterile în greutate $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ și $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială au fost foarte frecvente (64,4%, 31,7% și respectiv 12,3%).

²Creșterile medii ale concentrațiilor plasmatică a lipidelor în condiții de repaus alimentar (colesterol total, colesterol LDL și trigliceride) au fost mai mari la pacienții care nu au prezentat modificări inițiale ale profilului lipidic.

³Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 5,17$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 6,2$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale colesterolului de la valori limită ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 6,2$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

⁴Observată pentru valori inițiale normale ale glicemiei în condiții de repaus alimentar ($< 5,56$ mmol/l) care au atins valori crescute (≥ 7 mmol/l). Modificările glicemiei inițiale de la valori la limită ($\geq 5,56$ - > 7 mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute (≥ 7 mmol/l) au fost foarte frecvente.

⁵Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar (< 1,69 mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 2,26$ mmol/l). Modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,69$ mmol/l - < 2,26 mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

⁶În studii clinice, incidența parkinsonismului și distoniei la pacienții tratați cu olanzapină a fost mai mare numeric, dar nu a fost semnificativ statistic diferită față de placebo. Pacienții tratați cu olanzapină au prezentat o incidență mai mică a parkinsonismului, acatisiei și distoniei comparativ cu pacienții tratați cu doze progresive de haloperidol. În absența unor informații detaliate privind antecedente individuale preexistente de tulburări motorii extrapiramidale acute și tardive, în prezent nu se poate concluziona că olanzapina produce mai puțin diskinezie tardivă și/sau alte sindroame extrapiramidale tardive.

⁷Simptome acute precum transpirații, insomnie, tremor, anxietate, greață și vărsături au fost raportate atunci când administrarea de olanzapină a fost întreruptă brusc.

⁸În studii clinice cu durata de până la 12 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale prolactinei au depășit limita superioară a valorilor normale la aproximativ 30% dintre pacienții tratați cu olanzapină și care aveau valori inițiale normale ale prolactinei. La majoritatea acestor pacienți, creșterile au fost în general ușoare și au rămas sub dublul valorii maxime a intervalului de valori normale.

⁹Eveniment advers identificat în studiile clinice în Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹⁰Conform evaluării valorilor măsurate în studiile clinice din Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹¹Eveniment advers identificat într-o raportare spontană, de după punerea pe piață, cu frecvența determinată utilizând Baza de Date Integrată de Olanzapină.

¹²Eveniment advers identificat într-o raportare spontană, de după punerea pe piață, cu frecvența estimată la limita superioară a intervalului de încredere de 95% utilizând Baza de Date Integrată de Olanzapină.

Expunere îndelungată (cel puțin 48 săptămâni)

Proporția de pacienți care au înregistrat modificări adverse, semnificative clinic, ale creșterii în greutate, ale glicemiei, colesterolului total/LDL/HDL sau ale trigliceridelor a crescut de-a lungul timpului. La pacienții adulți care au încheiat 9-12 luni de tratament, rata creșterii valorilor medii ale glicemiei s-a încetinit după aproximativ 6 luni.

Informații suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienți

În studiile clinice la pacienți vârstnici cu demență, tratamentul cu olanzapină comparativ cu placebo s-a asociat cu o incidență crescută a deceselor și a evenimentelor adverse cerebrovasculare (vezi și pct. 4.4). Reacțiile adverse foarte frecvente asociate cu utilizarea olanzapinei la acest grup de pacienți au fost tulburările de mers și căderile. Frecvent s-au observat pneumonie, creșterea temperaturii corpului, letargie, eritem, halucinații vizuale și incontinență urinară.

În studiile clinice la pacienții cu psihoză indusă medicamentos (agonist dopaminergic) asociată cu boala Parkinson, s-au raportat foarte frecvent și mai frecvent decât după administrarea de placebo agravarea simptomatologiei parkinsoniene și a halucinațiilor.

Într-un studiu clinic la pacienți cu un episod maniacal în cadrul bolii bipolare, terapia asociată cu valproat și olanzapină a dus la o incidență de 4,1% a neutropeniei; un factor potențial care a contribuit la aceasta este concentrația plasmatică crescută a valproatului. Olanzapina administrată cu litium sau valproat a dus la creșterea frecvenței (>10%) tremorului, xerostomiei, creșterii apetitului alimentar și creșterii în greutate. De asemenea, s-au raportat frecvent (1% până la 10%) tulburări de vorbire. În timpul tratamentului cu olanzapină în asociere cu litium sau divalproex, în faza tratamentului acut (până la 6 săptămâni) la 17,4% dintre pacienți s-a produs o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de

valoarea inițială. Tratamentul îndelungat cu olanzapină (până la 12 luni) pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară s-a asociat la 39,9% dintre pacienți cu o creștere de $\geq 7\%$ a greutății corporale față de momentul inițierii tratamentului.

Copii și adolescenți

Olanzapina nu este indicată pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Chiar dacă nu s-au efectuat studii clinice menite să compare adolescenții cu adulții, informațiile din studiile clinice la adolescenți au fost comparate cu cele la populația adultă.

Următorul tabel sumarizează reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare la pacienții adolescenți (vârsta 13-17 ani) față de cei adulți sau reacții adverse identificate doar în cadrul studiilor la pacienți adolescenți. Creșterea în greutate semnificativă din punct de vedere clinic ($\geq 7\%$) pare să apară mai frecvent în rândul adolescenților față de populația adultă cu expuneri similare. Amplitudinea creșterii în greutate și proporția de pacienți adolescenți ce a înregistrat creșteri semnificative în greutate a fost mai mare în cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni) față de expunerea de scurtă durată.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența evenimentelor enumerate este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Tulburări metabolice și de nutriție <i>Foarte frecvente:</i> Creștere în greutate ¹³ , creștere a concentrației trigliceridelor ¹⁴ , creștere a apetitului alimentar. <i>Frecvente:</i> Creștere a colesterolemiei ¹⁵ .
Tulburări ale sistemului nervos <i>Foarte frecvente:</i> Sedare (incluzând hipersomnie, letargie, sedare, somnolență).
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> Xerostomie.
Tulburări hepatobiliare <i>Foarte frecvente:</i> Creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALAT/ASAT, vezi pct. 4.4).
Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente:</i> Scădere a valorilor bilirubinei totale, creștere a valorilor GGT, creștere a concentrațiilor plasmatiche de prolactină ¹⁶ .

¹³În urma tratamentului pe termen scurt (durata mediană 22 zile), creșterea în greutate $\geq 7\%$ față de masa corporală inițială a fost foarte frecventă (40,6%), creșterea $\geq 15\%$ față de masa corporală inițială a fost frecventă (7,1%), iar creșterea $\geq 25\%$ a fost frecventă (2,5%). În cazul expunerii îndelungate (cel puțin 24 săptămâni), 89,4% dintre pacienți au câștigat în greutate $\geq 7\%$, 55,3% au câștigat $\geq 15\%$ și 29,1% au câștigat în greutate $\geq 25\%$ față de masa corporală inițială.

¹⁴Observată pentru valori inițiale normale în condiții de repaus alimentar ($< 1,016$ mmol/l) care au atins valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l) și modificările valorilor inițiale ale trigliceridelor de la valori limită ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) în condiții de repaus alimentar la valori crescute ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Modificări ale valorilor colesterolului total, normale inițial în condiții de repaus alimentar ($< 4,39$ mmol/l) și care au atins valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) s-au observat frecvent. Modificările valorilor inițiale ale colesterolului total de la valori limită ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) în condiții de repaus alimentarde la valori crescute ($\geq 5,17$ mmol/l) au fost foarte frecvente.

¹⁶Concentrații plasmatiche crescute ale prolactinei au fost raportate la 47,4% dintre pacienții adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dacă sunt observate semnele și simptomele de supradozaj corespunzătoare sindromului post-injectare, trebuie luate măsurile suportive adecvate (vezi pct. 4.4).

Cu toate că supradozajul este mai puțin probabil în cazul medicației cu administrare parenterală față de cea orală, mai jos sunt prezentate informații esențiale privind supradozajul cu olanzapină administrată oral:

Semne și simptome

Simptomele de supradozaj foarte frecvente (incidența >10%) includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și reducerea stării de conștiență, de la sedare până la comă.

Alte manifestări semnificative de supradozaj sunt delirium, convulsii, comă, sindrom neuroleptic malign posibil, deprimare respiratorie, aspirație traheobronșică, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace (< 2% din cazurile de supradozaj) și stop cardiorespirator. S-au raportat cazuri letale în urma supradozajului acut cu numai 450 mg, dar s-a raportat și supraviețuirea după un supradozaj acut cu aproximativ 2 g de olanzapină administrată oral.

Tratamentul

Nu există un antidot specific pentru olanzapină. Trebuie instituit tratament simptomatic și monitorizarea funcțiilor vitale în funcție de starea clinică, incluzând tratamentul hipotensiunii arteriale și a colapsului circulator și susținerea funcției respiratorii. A nu se utiliza adrenalină, dopamină sau alte simpatomimetice beta-agoniste, deoarece stimularea beta poate agrava hipotensiunea arterială. Este necesară monitorizare cardiovasculară, pentru evidențierea unor posibile aritmii. Supravegherea și monitorizarea medicală strictă trebuie continuate până când pacientul este recuperat din punct de vedere clinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotic, diazepine, oxazepine, thiazepine și oxepine, cod ATC: N05AH03.

Efecte farmacodinamice

Olanzapina este un antipsihotic, antimaniacal și stabilizator de dispoziție cu profil farmacologic larg, care include mai multe sisteme de receptori.

În studiile preclinice, olanzapina a demonstrat afinitate față de unii receptori ($K_i < 100$ nM) pentru serotonină 5 HT_{2A/2C}; 5 HT₃, 5 HT₆; pentru dopamină D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; pentru receptorii colinergici muscarinici M₁-M₅; pentru receptorii α_1 adrenergici; pentru receptorii histaminergici H₁. Studiile comportamentale cu olanzapină la animale au evidențiat că aceasta prezintă antagonism serotoninergic, dopaminergic și colinergic, în concordanță cu profilul legării de receptori. Pe modele *in vitro* olanzapina a demonstrat o afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5 HT₂ decât pentru cei dopaminergici D₂ și, pe modele *in vivo*, o activitate mai mare la nivelul receptorilor 5 HT₂ decât al celor D₂. Studiile electrofiziologice au demonstrat că olanzapina reduce selectiv descărcările neuronilor dopaminergici mezolimbici (A10), având, în același timp, acțiune slabă asupra căilor striatale (A9) implicate în funcția motorie. Olanzapina a redus răspunsul de evitare condiționată, test elocvent pentru activitatea antipsihotică, la doze mai mici decât cele care produc catalepsie, efect care

indică reacții adverse motorii. Spre deosebire de anumite alte antipsihotice, olanzapina determină un răspuns crescut într-un test „anxiolitic”.

Într-un studiu de tomografie cu emisie de pozitroni (TEP) la pacienți tratați cu ZYPHADERA (300 mg/4 săptămâni) ocuparea medie a receptorilor D₂ a fost de 60% sau mai mare la finalul unei perioade de 6 luni, un nivel de ocupare în concordanță cu cel observat în timpul tratamentului cu olanzapină administrată oral.

Eficacitate clinică

Eficacitatea ZYPHADERA în tratamentul și tratamentul de întreținere al schizofreniei este concordantă cu eficacitatea stabilită a olanzapinei forma cu administrare orală.

Un total de 1469 pacienți cu schizofrenie au fost incluși în 2 studii clinice pivot:

Primul, un studiu clinic cu durata de 8 săptămâni, placebo controlat a inclus pacienți adulți (n=404) care prezentau simptome psihotice acute. Pacienții au fost randomizați să li se administreze injecții cu ZYPHADERA 405 mg la fiecare 4 săptămâni, 300 mg la fiecare 2 săptămâni, 210 mg la fiecare 2 săptămâni sau placebo la fiecare 2 săptămâni. Nu a fost permisă administrarea orală a unui tratament antipsihotic suplimentar. Scorul total al simptomelor pozitive și negative (PANSS) a arătat o ameliorare semnificativă față de valorile inițiale (valoare medie a scorului total PANSS inițial 101) la momentul final de evaluare (media modificărilor -22,5; -26,32; respectiv -22,49) pentru fiecare doză de ZYPHADERA administrată (405 mg la fiecare 4 săptămâni, 300 mg la fiecare 2 săptămâni, 210 mg la fiecare 2 săptămâni) comparativ cu placebo (modificare medie -8,51). Conform observațiilor din timpul vizitelor, modificarea medie a valorilor inițiale față de valorile finale la scorul PANSS total în ziua a 3-a la pacienții la care s-a administrat 300 mg/2 săptămâni și 405 mg/4 săptămâni fost mai mare și semnificativă statistic comparativ cu placebo (-8,6; -8,2 și respectiv -5,2). În toate cele trei grupuri de tratament cu ZYPHADERA s-a observat o ameliorare mai mare și semnificativă statistic comparativ cu grupul placebo la finele primei săptămâni. Aceste rezultate susțin eficacitatea PANSS inițial pe o perioadă de 8 săptămâni de tratament și un efect la medicamentului care a fost observat din prima săptămână de tratament.

Al doilea, un studiu clinic pe termen lung, a inclus pacienți stabiliți clinic (n=1065) (scorul total PANSS inițial cuprins între 54,33 și 57,75) tratați inițial cu olanzapină formă orală pentru 4 până la 8 săptămâni care apoi au continuat tratamentul fie cu olanzapină administrată oral fie cu ZYPHADERA pentru 24 de săptămâni. Nu a fost permisă administrarea orală a unui tratament antipsihotic suplimentar. La grupurile de tratament cu ZYPHADERA, 150 mg și 300 mg la fiecare 2 săptămâni (doze grupate pentru analiză) și 405 mg administrate la fiecare 4 săptămâni nu s-au obținut rezultate inferioare dozelor combinate de 10, 15 și 20 mg olanzapină administrată oral (doze grupate pentru analiză) pe baza evaluării procentului de exacerbare a simptomelor de schizofrenie (procentul exacerbărilor de 10 %, 10% și respectiv 7%). Exacerbarea a fost cuantificată prin agravarea elementelor scorului PANSS derivat din scala BPRS pozitivă și spitalizare datorată agravării simptomelor psihotice pozitive. În grupurile combinate de tratament, cu 150 mg și 300 mg la 2 săptămâni nu s-au obținut rezultate inferioare față de grupul tratat cu 405 mg la 4 săptămâni (rata exacerbărilor în fiecare grup a fost de 10%) la 24 săptămâni după randomizare.

Copii și adolescenți

ZYPADHERA nu a fost studiat la populația pediatrică. Datele de eficacitate controlate (vârsta între 13 și 17 ani) sunt limitate la studii de scurtă durată cu olanzapină administrată oral în tratamentul schizofreniei (6 săptămâni) și al maniei asociate tulburării bipolare I (3 săptămâni), ce au inclus mai puțin de 200 adolescenți. Olanzapina administrată oral a fost utilizată într-un interval de dozare flexibil începând de la 2,5 și ajungând până la 20 mg.zi. În timpul tratamentului cu olanzapină administrată oral, adolescenții au crescut semnificativ mai mult în greutate față de adulți. Amplitudinea modificărilor valorilor colesterolului total în condiții de repaus alimentar, a colesterolului LDL, trigliceridelor și prolactinei (vezi pct. 4.4 și 4.8) a fost mai mare la adolescenți decât la adulți. Nu există informații controlate referitoare la menținerea efectului sau la siguranța în administrare de lungă durată (vezi pct. 4.4 și 4.8). Informații privind siguranța administrării de lungă durată sunt limitate în primul rând la date necontrolate obținute din studiu deschis.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Olanzapina se metabolizează în ficat, prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuroconjugatul. Izoenzimele citocromului P450-CYP1A2 și CYP2D6 contribuie la formarea metaboliților N-desmetil și 2-hidroximetil care, în studii la animale, au prezentat activitate farmacologică *in vivo* semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina netransformată.

După o singură injecție i.m. cu ZYPADHERA, începe imediat dizolvarea lentă a sării pamoat de olanzapină în țesutul muscular și asigură o eliberare lentă, continuă de olanzapină timp de mai mult de 4 săptămâni. Eliberarea scade progresiv în opt până la douăsprezece săptămâni. Suplimentarea cu medicație antipsihotică nu este necesară la inițierea tratamentului cu ZYPADHERA (vezi pct. 4.2).

Combinăția dintre profilul de eliberare și regimul de dozaj (injecție i.m. la fiecare două sau patru săptămâni) determină concentrații plasmatiche constante ale olanzapinei. Concentrațiile plasmatiche după fiecare injecție de ZYPADHERA rămân măsurabile timp de câteva luni. Timpul de înjumătățire plasmatică al olanzapinei după administrarea ZYPADHERA este de 30 zile față de 30 ore în cazul administrării orale. Absorbția și eliminare sunt complete după aproximativ șase până la opt luni de la ultima administrare injectabilă.

Distribuția

Olanzapina administrată oral este distribuită rapid. Legarea olanzapinei de proteinele plasmatiche a fost de aproximativ 93% în intervalul concentrațiilor cuprinse între aproximativ 7 ng/ml și aproximativ 1000 ng/ml. Olanzapina se leagă predominant de albumină și de α 1-glicoproteina acidă.

După administrări injectabile im repetate cu ZYPADHERA 150 sau 300 mg la fiecare două săptămâni, valorile celei de-a 10-a până la cea de-a 90-a percentilă ale concentrației plasmatiche la starea de echilibru au fost între 4,2 ng/ml și 73,2 ng/ml. Concentrațiile plasmatiche ale olanzapinei observate în intervalul de dozaj de la 150 mg la fiecare 4 săptămâni până la 300 mg la fiecare 2 săptămâni evidențiază o expunere sistemică crescută la olanzapină proporțională cu creșterea dozelor de ZYPADHERA. Pe parcursul primelor trei luni de tratament cu ZYPADHERA, a fost observată o acumulare a olanzapinei dar nu a mai existat o acumulare suplimentară pe parcursul utilizării îndelungate (12 luni) la pacienți cărora li s-au administrat injectabil doze de până la 300 mg la fiecare două săptămâni.

Eliminarea

Clearance-ul plasmatic al olanzapinei administrată oral este mai mic la femei (18,9 l/oră) comparativ cu bărbații (27,3 l/oră), și la nefumători (18,6 l/oră) comparativ cu fumători (27,7 l/oră). Diferențe similare ale farmacocineticii între bărbați și femei și între fumători și nefumători au fost observate în studiile clinice cu ZYPADHERA. Cu toate acestea, importanța impactului sexului sau fumatului asupra clearance-ului este mic în comparație cu variabilitatea interindividuală generală.

Vârșnici

Nu au fost efectuate investigații specifice privind administrarea ZYPADHERA la vârstnici. ZYPADHERA nu este recomandat pentru tratamentul populației vârstnice decât dacă în prealabil a fost stabilit un regim de dozaj cu olanzapină administrată oral bine tolerat și eficace. La vârstnicii (cu vârsta de 65 ani și peste) sănătoși comparativ cu subiecții mai tineri, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost mai lung (51,8 ore comparativ cu 33,8 ore), iar clearance-ul a fost mai mic (17,5 l/oră comparativ cu 18,2 l/oră). Variabilitatea farmacocinetică observată la vârstnici se încadrează în domeniul de variație pentru subiecții mai tineri. La 44 pacienți cu schizofrenie cu vârsta > 65 ani, dozele între 5 și 20 mg/zi nu s-au asociat cu un profil remarcabil al evenimentelor adverse.

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min) comparativ cu subiecții sănătoși, nu au existat diferențe semnificative privind timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (37,7 ore comparativ cu 32,4 ore) sau clearance-ul medicamentului (21,2 l/oră comparativ cu

25,0 l/oră). Într-un studiu de echilibru al maselor (aport/excreție) s-a evidențiat că aproximativ 57% din olanzapina marcată radioactiv s-a regăsit în urină, în principal ca metaboliți. Cu toate că nu s-a studiat administrarea ZYPADHERA la pacienții cu insuficiență renală, la acești pacienți se recomandă ca înaintea inițierii tratamentului cu ZYPADHERA să se stabilească un tratament bine tolerat și cu regim de dozaj eficace cu olanzapină administrată oral (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică

Un studiu restrâns efectuat la 6 pacienți cu disfuncție hepatică semnificativă clinic (ciroză clasa Childs Pugh A (n = 5) și B (n = 1)) a demonstrat un efect minim asupra farmacocineticii unei doze de olanzapină administrată oral (2,5 – 7,5 mg doză unică): subiecții cu disfuncție hepatică ușoară sau moderată au prezentat un clearance sistemic ușor accelerat și un timp de înjumătățire plasmatică moderat crescut față de subiecții fără disfuncție hepatică (n = 3). Au fost mai mulți subiecți fumători printre pacienții cu ciroză (4/6; 67 %), decât printre cei fără disfuncție hepatică (0/3; 0 %).

Fumatul

La subiecți fumători cu insuficiență hepatică ușoară, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (39,3 ore) al olanzapinei administrată oral a fost prelungit și clearance-ul (18,0 l/oră) a fost redus comparativ cu subiecții sănătoși nefumători (48,8 ore, respectiv 14,1 l/oră). Cu toate că nu s-a studiat administrarea ZYPADHERA la pacienții cu insuficiență hepatică, la acești pacienți se recomandă ca înaintea inițierii tratamentului cu ZYPADHERA să se stabilească un tratament bine tolerat și cu regim de dozaj eficace cu olanzapină administrată oral (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu la subiecți caucazieni, japonezi și chinezi, nu au existat diferențe ale parametrilor farmacocinetici între cele trei populații.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii preclinice de siguranță cu pamoat de olanzapină monohidrat. Principalele rezultate ale studiilor de toxicitate după doze repetate (șobolan, câine), ale unui studiu de carcinogenitate la șoarece de 2 ani și ale studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolan, iepure) s-au limitat la reacții la locul injectării pentru care nu s-a putut determina niciun NOAEL (no observed adverse effect level). Nu a putut fi identificat niciun efect toxic nou ca urmare a expunerii sistemice la olanzapină. Cu toate acestea, concentrațiile sistemice în aceste studii au fost în general mai mici decât cele observate în cazul apariției efectelor în cadrul studiilor cu administrare orală; ca urmare, pentru referință, mai jos sunt prezentate informații referitoare la administrarea orală a olanzapinei.

Toxicitate acută (după doză unică)

Semnele de toxicitate orală la rozătoare au fost cele caracteristice pentru neurolepticele cu potență mare: hipoactivitate, comă, tremor, convulsii clonice, salivă și pierdere în greutate. Dozele letale medii au fost de aproximativ 210 mg/kg (șoarece) și de 175 mg/kg (șobolan). Câinii au tolerat doze orale unice de până la 100 mg/kg fără mortalitate. Semnele clinice au inclus sedare, ataxie, tremor, creșterea frecvenței cardiace, respirație dificilă, mioză și anorexie. La maimuțe, doze orale unice de până la 100 mg/kg au provocat o stare de prostrație și, la doze mai mari, semiconștiență.

Toxicitate după doze repetate

În studii cu durata de până la 3 luni la șoarece și de până la 1 an la șobolan și câine, efectele predominante au fost deprimarea SNC, efecte anticolinergice și tulburări hematologice periferice. Ca efect al deprimării SNC se dezvoltă toleranța. La doze mari, parametri de creștere au fost scăzuți. La șobolan, efectele reversibile concordante cu creșterea prolactinемiei au inclus reducerea greutății ovarelor și a uterului și modificări morfologice ale epiteliului vaginal și glandei mamare.

Toxicitate hematologică: La fiecare specie s-au observat efecte asupra parametrilor hematologici, incluzând reduceri dependente de doză ale numărului leucocitelor circulante la șoarece și reduceri nespecifice ale numărului leucocitelor circulante la șobolan; cu toate acestea, nu s-au evidențiat fenomene de citotoxicitate la nivelul măduvei hematopoietice. La câțiva câini tratați cu 8 sau 10 mg/kg și zi (expunere totală la olanzapină [ASC] de 12-15 ori mai mare decât pentru doza de

12 mg/zi la om) s-au dezvoltat neutropenie, trombocitopenie sau anemie reversibile. La câinii cu citopenie nu au existat reacții adverse asupra celulelor progenitoare și proliferante din măduva osoasă.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Olanzapina nu a avut efecte teratogene. La șobolani masculi sedarea a afectat performanța funcției de reproducere. Perioada fertilă a fost afectată la doze de 1,1 mg/kg (de 3 ori mai mari decât doza maximă la om), iar parametrii de reproducere au fost influențați la șobolani cărora li s-au administrat 3 mg/kg (de 9 ori doza maximă la om). La puii femelelor de șobolan tratați cu olanzapină s-au observat întârzieri ale dezvoltării fetale și reduceri tranzitorii ale activității puilor.

Mutagenitate

Olanzapina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen în întreaga gamă de teste standard, care au inclus teste de mutații bacteriene și teste *in vitro* și *in vivo* la mamifere.

Carcinogenitate

Pe baza rezultatelor studiilor la șoarece și șobolan, s-a concluzionat că olanzapina nu este carcinogenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Nici unul

Solvent

Carmeloză sodică

Manitol

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituirea în flacon: 24 ore. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, trebuie să fie agitat puternic pentru refacerea suspensiei. După ce suspensia este extrasă din flacon în seringă, suspensia trebuie utilizată imediat.

Stabilitatea chimică și fizică a suspensiei din flacon a fost demonstrată pentru 24 ore la 20-25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și timpul de păstrare pe durata utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 ore la 20-25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ZYPADHERA 210 mg pulbere: flacon din sticlă tip I. Dop din cauciuc bromobutilic cu sigiliu de culoare brun-roșcat.

ZYPADHERA 300 mg pulbere: flacon din sticlă tip I. Dop din cauciuc bromobutilic cu sigiliu de culoare măslinie.

ZYPADHERA 405 mg pulbere: flacon din sticlă tip I. Dop din cauciuc bromobutilic cu sigiliu de culoare albastră.

Solvent 3 ml: flacon din sticlă tip I. Dop din cauciuc bromobutilic cu sigiliu de culoare violet.

O cutie conține un flacon cu pulbere și un flacon cu solvent, o seringă Hypodermic a 3 ml cu ac preatașat, de 38 mm, măsura 19 prevăzut cu dispozitiv de siguranță, un ac Hypodermic de 38 mm, măsura 19, prevăzut cu dispozitiv de siguranță și două ace Hypodermic de 50 mm, măsura 19, prevăzute cu dispozitiv de siguranță.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

NUMAI PENTRU ADMINISTRARE INTRAMUSCULARĂ PROFUNDĂ ÎN ZONA GLUTEALĂ. A NU SE ADMINISTRA INTRAVENOS SAU SUBCUTANAT.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Reconstituire

PASUL 1: Pregătirea materialelor

Se recomandă utilizarea mănușilor deoarece ZYPADHERA poate irita pielea.

ZYPADHERA pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită se reconstituie doar cu solventul furnizat în ambalaj utilizând tehnici aseptice standard pentru reconstituirea medicamentelor cu administrare parenterală.

PASUL 2: Determinarea volumului de solvent necesar pentru reconstituire

Tabelul următor prezintă cantitatea de solvent necesară pentru reconstituirea ZYPADHERA pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

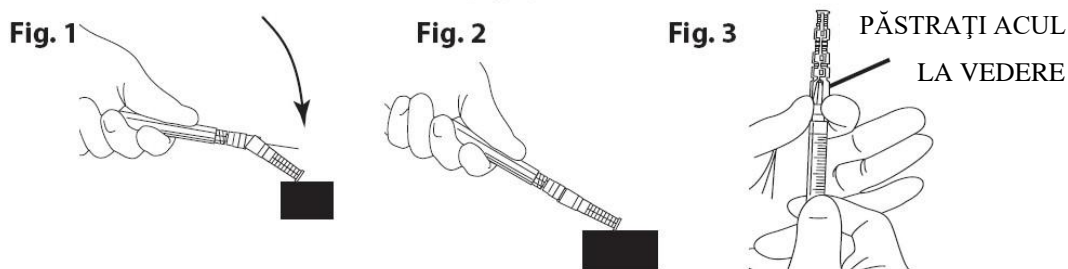
ZYPADHERA concentrația flaconului (mg)	Volumul de solvent ce trebuie adăugat (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Este important de reținut că în flacon se află mai mult solvent decât este necesar pentru reconstituire.

PASUL 3: Reconstituirea ZYPADHERA

1. Se omogenizează pulberea prin agitarea ușoară a flaconului.
2. Se deschide ambalajul seringii Hypodermic și al acului prevăzut cu dispozitiv de siguranță. Se îndepartează folia de protecție și se extrage dispozitivul. Atașați o seringă (dacă nu este deja atașată) la conexiunea Luer a dispozitivului printr-o mișcare ușoară de rotație. Atașați acul de dispozitiv prin apăsare și răsucire în sens orar, apoi scoateți capacul de protecție al acului. Nerespectarea acestor instrucțiuni poate determina răniri cauzate de ac.
3. Se extrage în seringă volumul necesar de solvent (Pasul 2).
4. Se injectează volumul necesar de solvent în flaconul cu ZYPADHERA pulbere.
5. Se elimină aerul pentru a egaliza presiunea din flacon.
6. Se scoate acul ținând flaconul în poziție verticală pentru a preveni orice pierdere de solvent.
7. Activați dispozitivul de siguranță al acului. Introduceți acul în teaca de protecție utilizând tehnica cu o mână. Această tehnică presupune apăsarea UȘOARĂ a tecii de protecție pe o suprafață plată. ÎN TIMPUL APĂSĂRII TECII DE PROTECȚIE (Fig. 1), ACUL VA PĂTRUNDE FERM ÎN TEACĂ (Fig.2)

8. Inspectați vizual pentru a confirma că acul este introdus complet în teaca de protecție. Atunci când este impus de o procedură medicală, îndepărtați dispozitivul doar cu acul introdus în teacă. Apucați cu degetul mare și arătătorul baza tecii de protecție și îndepărtați acul având grijă să evitați contactul degetelor rămase libere cu capătul liber al dispozitivului de siguranță (Fig. 3).



9. Se agită ferm și în mod repetat flaconul prin lovire de o suprafață dură, protejând cu un material moale, până când nu mai este vizibilă nicio urmă de pulbere (a se vedea figura A).



Figura A: Agitați ferm pentru amestecare

10. Se inspectează vizual pentru existența particulelor în suspensie. Pulberea neînglobată se prezintă sub formă de aglomerate uscate, de culoare galbenă, care aderă la pereții flaconului. Poate fi necesară agitarea suplimentară dacă prezența aglomeratelor persistă (a se vedea Figura B).



Reconstituire incompletă: particule vizibile



Reconstituire completă: fără particule vizibile

Figura B: Se va verifica pentru existența pulberii neînglobate în suspensie și se va agita din nou dacă este cazul

11. Se agită puternic flaconul până când suspensia capătă un aspect uniform și prezintă o culoare și textură uniforme. Medicamentul sub formă de suspensie va fi de culoare galben opac (a se vedea Figura C).



Figura C: Se agită ferm flaconul

Dacă se formează spumă, flaconul se lasă să stea pentru a permite disiparea spumei. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, se va agita puternic pentru refacerea suspensiei. Suspensia reconstituită de ZYPADHERA rămâne stabilă în flacon timp de până la 24 ore.

Administrare

PASUL 1: Injectarea ZYPADHERA

Tabelul următor prezintă volumul final de suspensie de ZYPADHERA ce trebuie injectat. Concentrația suspensiei este de 150 mg/ml olanzapină.

Doză (mg)	Volum final de injectat (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Identificați ce ac va fi utilizat pentru administrarea injecției. Pentru pacienții obezi, se recomandă utilizarea acului de 50 mm:
 - Dacă se va utiliza pentru injectare acul de 50 mm, atașați la seringă acul de 38 mm prevăzut cu dispozitiv de siguranță pentru a extrage volumul corespunzător de suspensie.
 - Dacă se va utiliza pentru injectare acul de 38 mm, atașați la seringă acul de 50 mm prevăzut cu dispozitiv de siguranță pentru a extrage volumul corespunzător de suspensie.
2. Se extrage lent cantitatea dorită. În flacon va rămâne un surplus de produs.
3. Activați dispozitivul de siguranță al acului și demontați acul de pe seringă.
4. Atașați acul pentru care v-ați decis, de 50 mm sau de 38 mm prevăzut cu dispozitiv de siguranță, înainte de injectare. Suspensia trebuie injectată imediat după ce a fost extrasă din flacon în seringă.
5. Se alege și se pregătește un loc de injectare în zona gluteală. **A NU SE INJECTA INTRAVENOS SAU SUBCUTANAT.**
6. După introducerea acului se aspiră pentru câteva secunde pentru a se asigura că nu apare sânge. Dacă în seringă se aspiră sânge, atât seringă cât și acul trebuie aruncate și trebuie preparată o nouă doză de medicament. Injecția trebuie efectuată prin aplicarea unei presiuni constante și continue.
NU SE MASEAZĂ LOCUL DE INJECTARE.
7. Activați dispozitivul de siguranță al acului (Fig.1 și 2).
8. Se aruncă flacoanele, seringă, acele utilizate și cel suplimentar, precum și orice cantități de solvent neutilizate în concordanță cu procedurile clinice corespunzătoare. Flaconul este de unică utilizare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19/11/2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest produs medicamentos sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚIILE DISTRIBUȚIEI ȘI UTILIZĂRII**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURA ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚIILE DISTRIBUȚIEI ȘI UTILIZĂRII

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (a se vedea Anexa I Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (PSUR)**

Cerințele pentru depunerea PSUR-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI UTILIZAREA EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI

- **Plan de Management al Riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Un program educațional destinat profesioniștilor din domeniul sănătății (PS) (medici-asistente medicale-farmacienți) va trebui să conțină:

- 1) Descrierea sindromului post-injectare
 - Informații despre cele 2 forme de prezentare cu administrare intramusculară ale olanzapinei, inclusiv diferențele de ambalare
 - Descrierea tehnicilor corecte de reconstituire și de administrare
 - Recomandarea pentru menținerea sub observație timp de 3 ore după injectare
 - Recomandarea ca imediat după părăsirea unității medicale, trebuie confirmat că pacientul este alert, orientat și nu prezintă semne și simptome de supradozaj.
 - Recomandarea ca perioada de 3 ore de supraveghere trebuie prelungită, atunci când este indicată din punct de vedere clinic, la pacienții care prezintă orice semne sau simptome compatibile cu supradozaj cu olanzapină.

- Recomandarea de informare a pacienților ca pentru restul zilei după administrarea injecției, să nu conducă sau să folosească utilaje, să fie atenți la apariția semnelor și simptomelor unui eveniment de tip sindrom post-injecție și să fie capabili să obțină asistență dacă este necesar
 - Descrierea celor mai frecvente simptome asociate supradozajului cu olanzapină, care reprezintă manifestarea clinică din evenimentele de tip sindrom post-injecție
 - Recomandarea pentru o monitorizare corespunzătoare până la rezolvarea evenimentului în cazul apariției acestuia
- 2) Recomandări referitoare la monitorizarea glicemiei, lipidemiei și greutății
- Să promoveze conștientizarea necesității unei monitorizări metabolice corespunzătoare prin distribuirea recomandărilor publicate privind medicația antipsihotică

Un card pentru pacient va fi distribuit tuturor pacienților și va include:

- Descrierea sindromului post-injecție
- Recomandarea unei perioade de observație timp de 3 ore de la administrarea injecției
- Recomandarea de informare a pacienților ca pentru restul zilei după administrarea injecției, să nu conducă sau să folosească utilaje, să fie atenți la apariția semnelor și simptomelor unui eveniment de tip sindrom post-injecție și să fie capabili să obțină asistență dacă este necesar
- Descrierea celor mai frecvente simptome asociate supradozajului cu olanzapină, care reprezintă manifestarea clinică din evenimentele de tip sindrom post-injecție
- Recomandarea pentru o monitorizare corespunzătoare până la rezolvarea evenimentului în cazul apariției acestuia

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE ZYPADHERA 210 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPADHERA 210 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Pamoat de olanzapină monohidrat echivalent cu olanzapină 210 mg. După reconstituire: olanzapină 150 mg/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienții solventului sunt carmeloză sodică, manitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Un flacon cu pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Un flacon a 3 ml solvent.

O seringă Hypodermic și un ac prevăzut cu dispozitiv de siguranță.

Trei ace Hypodermic prevăzute cu dispozitiv de siguranță.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

A nu se administra intravenos sau subcutanat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Flaconul cu suspensie după reconstituire: 24 ore.

Suspensia trebuie utilizată imediat după ce a fost extrasă din flacon în seringă.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se refrigera sau congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/479/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANȘIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON ZYPADHERA 210 mg pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ZYPADHERA 210 mg pulbere injectabilă cu eliberare prelungită
olanzapină
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

210 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE ZYPADHERA 300 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYPADHERA 300 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Pamoat de olanzapină monohidrat echivalent cu olanzapină 300 mg. După reconstituire: olanzapină 150 mg/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienții solventului sunt carmeloză sodică, manitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Un flacon cu pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.
Un flacon a 3 ml solvent.
O seringă Hypodermic și un ac prevăzut cu dispozitiv de siguranță.
Trei ace Hypodermic prevăzute cu dispozitiv de siguranță.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intramusculară.
A nu se administra intravenos sau subcutanat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Flaconul cu suspensie după reconstituire: 24 ore.
Suspensia trebuie utilizată imediat după ce a fost extrasă din flacon în seringă.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se refrigera sau congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/479/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON ZYPADHERA 300 mg pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ZYPADHERA 300 mg pulbere injectabilă cu eliberare prelungită
olanzapină
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

300 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE ZYPADHERA 405 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZYPADHERA 405 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Olanzapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Pamoat de olanzapină monohidrat echivalent cu olanzapină 405 mg. După reconstituire: olanzapină 150 mg/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienții solventului sunt carmeloză sodică, manitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Un flacon cu pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.
Un flacon a 3 ml solvent.
O seringă Hypodermic și un ac prevăzut cu dispozitiv de siguranță.
Trei ace Hypodermic prevăzute cu dispozitiv de siguranță.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intramusculară.
A nu se administra intravenos sau subcutanat.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Flaconul cu suspensie după reconstituire: 24 ore.
Suspensia trebuie utilizată imediat după ce a fost extrasă din flacon în seringă.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se refrigera sau congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/479/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON ZYPADHERA 405 mg pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ZYPADHERA 405 mg pulbere injectabilă cu eliberare prelungită
olanzapină
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

405 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON
Solvent pentru ZYPADHERA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru ZYPADHERA
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ZYPADHERA 210 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
ZYPADHERA 300 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
ZYPADHERA 405 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Olanzapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră .

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ZYPADHERA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra ZYPADHERA
3. Cum se administrează ZYPADHERA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZYPADHERA
6. Conținutul ambalajului și alte informații suplimentare

1. Ce este ZYPADHERA și pentru ce se utilizează

ZYPADHERA conține substanța activă olanzapină. ZYPADHERA aparține unui grup de medicamente denumit antipsihotice și este utilizat pentru tratamentul schizofreniei, o boală cu simptome cum ar fi: vederea, auzirea sau simțirea unor lucruri care nu sunt prezente, convingerile eronate, suspiciunea neobișnuită și tendința la izolare. Persoanele cu această boală pot, de asemenea, să se simtă deprimați, anxioși sau tensionați.

ZYPADHERA este destinat pacienților adulți care sunt suficient stabiliți în timpul tratamentului cu olanzapină administrată oral.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra ZYPADHERA

Nu trebuie să vi se administreze ZYPADHERA

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la olanzapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (listate la pct. 6.1). **O reacție alergică** poate fi recunoscută prin manifestări precum erupții la nivelul pielii, mâncărime, umflarea feței, buze umflate sau scurtarea respirației. Dacă vi s-a întâmplat așa ceva, spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- dacă ați fost diagnosticat anterior cu probleme oculare ca de exemplu anumite tipuri de glaucom (presiune crescută în interiorul ochiului).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta înainte să vi se administreze ZYPADHERA

- **Mai puțin frecvent, după administrarea injecției poate apare o reacție adversă gravă.** ZYPADHERA poate uneori pătrunde prea repede în fluxul sangvin. Dacă se întâmplă acest lucru, este posibil ca după injecție să aveți simptomele prezentate mai jos. În unele cazuri, aceste simptome pot duce la pierderea conștienței.

- somnolență excesivă

- amețeli

- confuzie
- iritabilitate
- agresivitate
- dificultăți de vorbire
- mers dificil
- convulsii
- dezorientare
- anxietate
- creșterea tensiunii arteriale
- slăbiciune
- rigiditate sau tremurături musculare

Aceste simptome dispar în mod normal în 24 până la 72 de ore după ce vi s-a administrat injecția. După fiecare injecție veți fi ținut sub observație timp de cel puțin 3 ore în unitatea de asistență medicală pentru a se depista eventuala apariție a simptomelor prezentate mai sus.

Deși puțin probabil, puteți avea aceste simptome după mai mult de 3 ore de la administrarea injecției. Dacă se întâmplă acest lucru, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Datorită acestui risc, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje pe parcursul întregii zile după administrarea injecției.

- Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți stări de amețală sau leșin după administrarea injecției. Probabil va fi nevoie să vă întindeți pe un pat până vă simțiți mai bine. Este posibil ca medicul dumneavoastră sau asistenta medicală să dorească să vă măsoare tensiunea arterială și pulsul.
- Utilizarea ZYPADHERA la **pacienți vârstnici cu demență** (confuzie și pierderi de memorie) nu se recomandă deoarece ar putea avea reacții adverse grave.
- Foarte rar, medicamente de acest tip pot provoca mișcări neobișnuite, în special la nivelul feței sau limbii sau o asociere de simptome care cuprinde febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și toropeală sau somnolență. Dacă se întâmplă acest lucru după administrarea de ZYPADHERA, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- La pacienții care iau ZYPADHERA a fost observată creșterea în greutate. Trebuie să vă măsurați cu regularitate greutatea. Luați în considerare trimiterea la un dietetician sau ajutorul cu un plan de dietă dacă este necesar.
- La pacienții care iau ZYPADHERA a fost observat un nivel crescut al zahărului din sânge și al lipidelor (trigliceride și colesterol). Medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande analize ale zahărului din sânge și ale anumitor grăsimi înainte de a începe să utilizați ZYPADHERA și cu regularitate în timpul tratamentului. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră are istoric de cheaguri de sânge, aceste medicamente au fost asociate cu formarea de cheaguri de sânge.

Dacă suferiți de oricare dintre bolile următoare, spuneți-i medicului dumneavoastră cât mai repede posibil:

- Accident vascular cerebral sau accident vascular cerebral minor (simptome temporare de accident vascular cerebral)
- Boală Parkinson
- Afecțiuni ale prostatei
- Intestin blocate (ileus paralytic)
- Boală de ficat sau rinichi
- Afecțiuni ale sângelui
- Dacă ați avut recent un atac de cord sau aveți boli de inimă, incluzând sindrom de sinus bolnav, angină pectorală instabilă sau suferiți de tensiune arterială scăzută
- Diabet zaharat
- Convulsii
- Dacă știți că ați putea avea o lipsă de sare în organism, determinată de un episod sever, prelungit de diaree sau vărsături (greață) sau din cauza utilizării diureticelor (medicamente ce favorizează eliminarea apei)

Ca măsură de precauție uzuală, dacă aveți vârsta **peste 65** ani, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze tensiunea arterială.

ZYPADHERA nu este recomandată dacă aveți peste 75 ani.

Copii și adolescenți

ZYPADHERA nu este destinat pacienților cu vârsta sub 18 ani.

Alte medicamente și ZYPADHERA

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- medicamente pentru boală Parkinson.
- carbamazepină (un anti-epileptic și stabilizator al dispoziției), fluvoxamină (un antidepresiv) sau ciprofloxacina (un antibiotic), deoarece s-ar putea să fie necesar să se modifice doza de ZYPADHERA.

ZYPADHERA împreună cu alcool

Nu consumați alcool etilic dacă utilizați ZYPADHERA deoarece utilizarea concomitentă cu alcoolul etilic vă poate face să vă simțiți somnolent.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, bănuți că sunteți gravidă sau plănuiți să aveți un copil, întrebați medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze această injecție.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament în timp ce alăptați pentru că mici cantități de olanzapină pot trece în lapte.

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuții, ale căror mame au utilizat ZYPADHERA în ultimul trimestru de sarcină (ultimele trei luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme de respirație și dificultăți de hrănire. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome poate fi necesar să vă contactați medicul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun fel de utilaje pentru restul zilei de după administrarea injecției.

3. Cum se administrează ZYPADHERA

Medicul dumneavoastră decide de câtă ZYPADHERA aveți nevoie și cât de frecvent este necesar să vi se administreze o injecție. ZYPADHERA este administrată în doze de 150 mg până la 300 mg la fiecare 2 săptămâni sau 300 mg până la 405 mg la fiecare 4 săptămâni.

ZYPADHERA se prezintă ca o pulbere din care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor prepara o suspensie care va fi injectată în mușchiul fesier.

Dacă vi se administrează mai mult ZYPADHERA decât trebuie

Acest medicament vă va fi administrat sub supraveghere medicală; prin urmare este puțin probabil să vi se administreze o cantitate mai mare decât este necesar.

Pacienții cărora li s-a administrat prea multă olanzapină au avut, de asemenea, următoarele simptome:

- bătăi rapide ale inimii, agitație/agresivitate, tulburări de vorbire, mișcări neobișnuite (în special la nivelul feței sau limbii) și reducerea nivelului de conștiență.

Alte simptome pot fi:

- confuzie acută, convulsii (epilepsie), comă, o asocieră de simptome cuprinzând febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și toroală sau somnolență, scăderea frecvenței respiratorii, aspirație traheo-bronșică, tensiune arterială mare sau tensiune arterială mică, ritmuri anormale ale inimii.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu spitalul dacă aveți oricare dintre simptomele descrise mai sus.

Dacă ați omis administrarea unei injecții de ZYPADHERA

Nu încetați tratamentul pentru că vă simțiți mai bine. Este important să continuați cu administrarea ZYPADHERA atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă ați omis administrarea unei injecții de ZYPADHERA, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră pentru a programa cât mai curând posibil administrarea următoarei injecții.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți:

- somnolență excesivă, amețeli, confuzie, dezorientare, dificultăți de vorbire, dificultăți ale mersului, rigiditate sau tremurături musculare, stare de slăbiciune, iritabilitate, agresivitate, anxietate, creșterea tensiunii arteriale sau convulsii și poate duce la pierderea conștienței. Aceste semne și simptome pot apărea uneori ca rezultat al pătrunderii ZYPADHERA prea repede în fluxul sanguin (o reacție adversă frecventă ce poate afecta până la 1 din 10 persoane)
- mișcări neobișnuite (o reacție adversă frecventă care poate afecta până la 1 din 10 persoane) în special la nivelul feței sau limbii
- cheguri de sânge în vene (o reacție adversă mai puțin frecventă care poate afecta până la 1 din 100 persoane) în special la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și roșeața picioarelor), care pot să migreze de-a lungul vaselor până în plămâni și pot provoca durere în piept și dificultăți de respirație. Dacă observați oricare dintre aceste simptome cereți imediat ajutor medical
- combinație de febră, respirație accelerată, transpirații, rigiditate musculară și toropeală sau somnolență (frecvența acestei reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile) .

Alte reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) la ZYPADHERA includ somnolență și durere la locul injectării.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) la ZYPADHERA includ infecție la locul injectării.

Reacțiile adverse prezentate mai jos au fost observate la administrarea orală a olanzapinei dar pot apărea și după administrarea ZYPADHERA.

Alte reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) includ creștere în greutate și creștere a valorilor prolactinei în sânge. La începutul tratamentului, unele persoane pot simți senzație de amețelă sau leșin (cu rărirea bățăilor inimii), în special atunci când se ridică în picioare din poziția șezândă sau culcată. Acest lucru trece, de obicei, de la sine, dar dacă nu dispăre, spuneți-i medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) includ modificări ale numărului unor celule din sânge, ale cantității de grăsimi din circulație, la începutul tratamentului, creștere temporară a enzimelor din ficat, creștere a valorilor zahărului din sânge și urină, creștere a nivelurilor de acid uric și creatin fosfokinasa din sânge, senzație mai accentuată de foame, amețeli, neliniște, tremor, mișcări neobișnuite (diskinezii), constipație, uscarea gurii, erupție trecătoare pe piele, pierderea forței, oboseală extremă, retenție de apă care duce la umflarea mâinilor, gleznelor și

picioarelor, febră, dureri ale articulațiilor, tulburări sexuale cum este scăderea libidoului la bărbați și femei sau disfuncție erectilă la bărbați.

Reacții adverse mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 persoane) includ hipersensibilitate (de exemplu edem la nivelul cavității bucale și gâtului, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele), declanșare sau agravare a diabetului zaharat, asociat ocazional cu cetoacidoză (corpi cetonică în sânge și urină) sau comă, convulsii, de obicei asociate cu un istoric de convulsii (epilepsie), rigiditate sau spasme musculare (incluzând mișcări ale ochilor), sindromul picioarelor neliniștite, tulburări de vorbire, balbism (bâlbâială), scădere a frecvenței cardiace, creșterea sensibilității la expunerea la soare, sângerare din nas, distensie abdominală, hipersalivație, pierderea memoriei sau uitare, incontinență urinară, lipsa abilității de a urina, cădere a părului, absența menstruației sau scăderea numărului perioadelor menstruale și modificări la nivelul sânilor la bărbați și femei, cum este secreția anormală de lapte sau mărirea anormală a volumului sânilor.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane) ; scăderea temperaturii normale a corpului; ritmuri anormale ale inimii; moarte subită inexplicabilă; inflamație a pancreasului, care se manifestă prin dureri severe de stomac, febră și greață; boală de ficat manifestată ca îngălbenirea pielii și a albului ochilor; boală musculară care se prezintă ca disconfort și durere inexplicabilă; erecție prelungită și/sau dureroasă.

Efecte adverse foarte rare sunt reacțiile alergice grave precum reacții la medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Sindromul DRESS se manifestă inițial cu simptome asemănătoare gripei cu erupții cutanate la nivelul feței iar apoi cu erupții cutanate extinse , febră, mărirea nodulilor limfatici, creșterea nivelurilor enzimelor hepatice și cu creșterea unui tip de celule albe (eozinofilie).

Pacienții vârstnici cu demență care iau olanzapină pot prezenta accidente vasculare cerebrale, pneumonie, pierderi necontrolate de urină, căderi, oboseală extremă, halucinații vizuale, o creștere a temperaturii corpului, înroșire a pielii sau dificultăți la mers. La acest grup de pacienți s-au raportat și unele decese.

La pacienții cu boală Parkinson, olanzapina administrată oral poate să agraveze simptomele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ZYPADHERA

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Injecția nu trebuie administrată după data de expirare înscrisă pe cutia de ZYPADHERA.

A nu se refrigera sau congela.

Stabilitatea chimică și fizică a suspensiei din flacon a fost demonstrată pentru 24 ore la 20-25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și timpul de păstrare pe durata utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 ore la 20-25°C. Nu folosiți acest medicament dacă observați decolorarea lui sau alte semne vizibile de deteriorare.

Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, trebuie agitat puternic pentru refacerea suspensiei. După ce suspensia este extrasă din flacon în seringă, suspensia trebuie utilizată imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ZYPADHERA

Substanța activă este olanzapina.

ZYPADHERA 210 mg: Fiecare flacon conține pamoat de olanzapină monohidrat echivalent cu olanzapină 210 mg.

ZYPADHERA 300 mg: Fiecare flacon conține pamoat de olanzapină monohidrat echivalent cu olanzapină 300 mg.

ZYPADHERA 405 mg: Fiecare flacon conține pamoat de olanzapină monohidrat echivalent cu olanzapină 405 mg. După reconstituire: 1 ml suspensie conține 150 mg/ml de olanzapină.

Componentele solventului sunt carmeloza sodică, manitol, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Cum arată ZYPADHERA și conținutul ambalajului

ZYPADHERA pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită se prezintă sub forma unei pulberi de culoare galbenă, conținută într-un flacon de sticlă. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor utiliza solventul pentru ZYPADHERA, care se prezintă sub forma unei soluții limpezi, incoloră sau ușor gălbui, conținută într-un flacon din sticlă, pentru prepararea unei suspensii care vă va fi administrată sub forma unei injecții.

ZYPADHERA se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită. O cutie conține un flacon cu pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită, un flacon a 3 ml solvent, o seringă cu un ac atașat măsura 19, 38 mm, prevăzut cu dispozitiv de siguranță și trei ace separate: un ac măsura 19 gauge, 38 mm și două ace măsura 19 gauge, 50 mm, toate prevăzute cu dispozitiv de siguranță.

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП "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 6 817 280

Ελλάδα

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

España

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

France

Lilly France SAS
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

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 60 25 800

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 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

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 85 45 250

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A. P ārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {II AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUCȚIUNI DE RECONSTITUIRE ȘI ADMINISTRARE

ZYPADHERA olanzapină pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

NUMAI PENTRU ADMINISTRARE INTRAMUSCULARĂ PROFUNDĂ ÎN ZONA GLUTEALĂ.

A NU SE ADMINISTRA INTRAVENOS SAU SUBCUTANAT.

Reconstituire

PASUL 1: Pregătirea materialelor

Ambalajul include:

- Flacon ZYPADHERA pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
- Flacon cu solvent pentru ZYPADHERA
- O seringă Hypodermic și ac cu dispozitiv de siguranță (dispozitiv Hypodermic Needle-Pro)
- Un ac cu dispozitiv de siguranță Hypodermic măsura 19, 38 mm
- Două ace cu dispozitiv de siguranță Hypodermic măsura 19, 50 mm
- Prospectul
- Card cu instrucțiuni de reconstituire și administrare (acest document)
- Informații privind siguranța și Instrucțiunile de utilizare ale dispozitivului Hypodermic



Se recomandă utilizarea mănușilor deoarece ZYPADHERA poate irita pielea.

ZYPADHERA pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită se reconstituie doar cu solventul furnizat în ambalaj utilizând tehnici aseptice standard pentru reconstituirea medicamentelor cu administrare parenterală.

PASUL 2: Determinarea volumului de solvent necesar pentru reconstituire

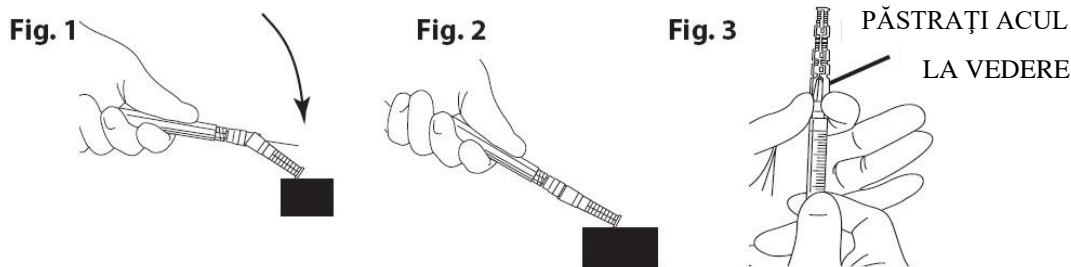
Tabelul următor prezintă cantitatea de solvent necesară pentru reconstituirea ZYPADHERA pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

ZYPADHERA concentrația flaconului (mg)	Volumul de solvent ce trebuie adăugat (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Este important de reținut că în flacon se află mai mult solvent decât este necesar pentru reconstituire.

PASUL 3: Reconstituirea ZYPADHERA

1. Se omogenizează pulberea prin agitarea ușoară a flaconului.
2. Se deschide ambalajul seringii Hypodermic și al acului prevăzut cu dispozitiv de siguranță. Se îndepărtează folia de protecție și se extrage dispozitivul. Atașați o seringă (dacă nu este deja atașată) la conexiunea Luer a dispozitivului printr-o mișcare ușoară de rotație. Atașați acul ferm de dispozitiv prin apăsare și răsucire în sens orar, apoi scoateți capacul de protecție al acului. Nerespectarea acestor instrucțiuni poate determina răniri cauzate de ac.
3. Se extrage în seringă volumul necesar de solvent (Pasul 2).
4. Se injectează volumul necesar de solvent în flaconul cu ZYPADHERA pulbere.
5. Se elimină aerul pentru a egaliza presiunea din flacon.
6. Se scoate acul ținând flaconul în poziție verticală pentru a preveni orice pierdere de solvent.
7. Activați dispozitivul de siguranță al acului. Introduceți acul în teaca de protecție utilizând tehnica cu o mână. Această tehnică presupune apăsarea UȘOARĂ a tecii de protecție pe o suprafață plată. ÎN TIMPUL APĂSĂRII TECII DE PROTECȚIE (Fig. 1) , ACUL VA PĂTRUNDE FERM ÎN TEACĂ (Fig. 2)
8. Inspectați vizual pentru a confirma că acul este introdus complet în teaca de protecție. Atunci când este impus de o procedură medicală, îndepărtați dispozitivul doar cu acul introdus în teacă. Apucați cu degetul mare și arătătorul baza tecii de protecție și îndepărtați acul având grijă să evitați contactul degetelor rămase libere cu capătul liber al dispozitivului de protecție (Fig. 3).



9. Se agită ferm și în mod repetat flaconul prin lovire de o suprafață dură, protejând cu un material moale, până când nu mai este vizibilă nicio urmă de pulbere (a se vedea figura A).



Figura A: Agitați ferm pentru amestecare

10. Se inspectează vizual pentru existența particulelor în suspensie. Pulberea neînglobată se prezintă sub formă de aglomerate uscate, de culoare galbenă, care aderă la pereții flaconului. Poate fi necesară agitarea suplimentară dacă prezența aglomeratelor persistă (a se vedea figura B).



Reconstituire incompletă: particule vizibile



Reconstituire completă: fără particule vizibile

Figura B: Se va verifica pentru existența pulberii neînglobate în suspensie și se va agita din nou dacă este cazul

11. Se agită puternic flaconul până când suspensia capătă un aspect uniform și prezintă o culoare și textură uniforme. Medicamentul sub formă de suspensie va fi de culoare galben opac (a se vedea figura C).



Figura C: Se agită ferm flaconul

Dacă se formează spumă, flaconul se lasă să stea pentru a permite disiparea spumei. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, se va agita puternic pentru refacerea suspensiei. Suspensia reconstituită de ZYPADHERA rămâne stabilă în flacon timp de până la 24 ore.

Administrare

PASUL 1: Injectarea ZYPADHERA

Tabelul următor prezintă volumul final de suspensie de ZYPADHERA ce trebuie injectat. Concentrația suspensiei este de 150 mg/ml.

Doză (mg)	Volum final de injectat (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Identificați ce ac va fi utilizat pentru administrarea injecției. Pentru pacienții obezi, se recomandă utilizarea acului de 50 mm:
 - Dacă se va utiliza pentru injecție acul de 50 mm, atașați la seringă acul de 38 mm prevăzut cu dispozitiv de siguranță pentru a extrage volumul corespunzător de suspensie.
 - Dacă se va utiliza pentru injecție acul de 38 mm, atașați la seringă acul de 50 mm prevăzut cu dispozitiv de siguranță pentru a extrage volumul corespunzător de suspensie.
2. Se extrage lent cantitatea dorită. În flacon va rămâne un surplus de produs.
3. Activați dispozitivul de siguranță al acului și demontați acul de pe seringă.
4. Atașați acul pentru care v-ați decis, de 50 mm sau de 38 mm prevăzut cu dispozitiv de siguranță, înainte de injecție. Suspensia trebuie injectată imediat după ce a fost extrasă din flacon în seringă.
5. Se alege și se pregătește un loc de injecție în zona gluteală. **A NU SE INJECTA INTRAVENOS SAU SUBCUTANAT.**
6. După introducerea acului se aspiră pentru câteva secunde pentru a se asigura că nu apare sânge. Dacă în seringă se aspiră sânge, atât seringă cât și acul trebuie aruncate și trebuie preparată o nouă doză de medicament. Injecția trebuie efectuată prin aplicarea unei presiuni constante și continue. **NU SE MASEAZĂ LOCUL DE INJECTARE.**
7. Activați dispozitivul de siguranță al acului (Fig. 1 și 2).
8. Se aruncă flacoanele, seringă, acele utilizate și cel suplimentar, precum și orice cantități de solvent neutilizate în concordanță cu procedurile clinice corespunzătoare. Flaconul este de unică utilizare.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru olanzapină, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

În urma revizuirii rapoartelor de caz din baza de date Sentinel din Marea Britanie, a bazei de date EudraVigilance și a literaturii, un caz de hipersecreția salivară cu olanzapină a fost identificat în 14 februarie 2019 de către Agenția de reglementare pentru medicamente și servicii medicale (MHRA) și validat de PRAC.

Pe baza analizei cazului prezentat de DAPP, incluzând plauzibilitatea mecanică, numărul de cazuri de dechallenge / rechallenge și relația temporală puternică, PRAC este de acord că hipersecreția salivară poate fi asociată cu olanzapină și reacția adversă de hipersecreție salivară trebuie adăugată la Informațiile despre produs.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru olanzapină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin olanzapină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile despre produs.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.