VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPADHERA 210 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder olanzapinpamoatmonohydrat tilsvarende 210 mg olanzapin. Etter tilberedning inneholder hver ml suspensjon 150 mg olanzapin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske (fortynningsvæske) til depotinjeksjonsvæske, suspensjon:

Pulver: gult pulver.

Fortynningsvæske: klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne som er tilstrekkelig stabilisert under akuttbehandling med oral olanzapin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ZYPADHERA 210 mg pulver og fortynningsvæske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon må ikke forveksles med olanzapin 10 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Dosering
For å fastslå tolerabilitet og respons skal behandling initieres med oral olanzapin før administrering av ZYPADHERA.

For å bestemme første dose av ZYPADHERA bør doseringsskjema i tabell 1 overveies brukt for alle pasienter.

Tabell 1 Anbefalt doseringsskjema for forholdet mellom oral olanzapin og ZYPADHERA

Target oral olanzapindose	Anbefalt startdose for ZYPADHERA	Vedlikeholdsdose etter 2 måneders ZYPADHERA-behandling
10 mg/dag	210 mg/2 uker eller 405 mg/4 uker	150 mg/2 uker eller 300 mg/4 uker
15 mg/dag	300 mg/2 uker	210 mg/2 uker eller 405 mg/4 uker
20 mg/dag	300 mg/2 uker	300 mg/2 uker

Dosejustering
Pasienter skal følges nøye for tegn på tilbakefall i første til andre måned av behandlingen. Ved antipsykotisk behandling kan bedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter bør følges nøye i denne perioden. Under behandlingen kan dosen tilpasses på basis av individuell klinisk status. Etter klinisk revurdering kan dosen tilpasses innen området 150 mg til 300 mg hver andre uke eller 300 mg til 405 mg hver fjerde uke (tabell 1).

Tilleggsbehandling
Tillegg av oral olanzapin var ikke tillatt i de dobbelt-blinde kliniske studiene. Dersom oral olanzapin er indisert, skal total dose fra begge formuleringer ikke overstige den korresponderende maksimale orale olanzapindosen på 20 mg/dag.

Bytte til andre antipsykotiske legemidler
Det foreligger ikke systematisk innhentede data for å bytte pasienter fra ZYPADHERA til andre antipsykotiske legemidler. Den langsomme oppløsning av olanzapinpamoatsaltet gir en langsom vedvarende frisetting av olanzapin som er fullført seks til åtte måneder etter siste injeksjon. Som følge av dette er overvåking av lege, spesielt de 2 første månedene etter avsluttet ZYPADHERA-behandling, nødvendig når bytte til et annet antipsykotisk legemiddel er vurdert av medisinske årsaker.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter
ZYPADHERA er ikke systematisk undersøkt hos eldre pasienter (> 65 år).
ZYPADHERA anbefales ikke til eldre populasjon, med mindre et veltolerert og effektivt oralt olanzapin-doseregime er etablert. En lavere startdose (150 mg/4 uker) er ikke rutinemessig indisert, men bør overveies hos pasienter 65 år og over, når kliniske faktorer tilsier dette (se pkt. 4.4). Oppstart av behandling med ZYPADHERA hos pasienter > 75 år anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon
Med mindre et veltolerert og effektivt oralt olanzapin-doseregime er etablert hos slike pasienter, skal ZYPADHERA ikke benyttes. En lavere startdose (150 mg/4 uker) bør overveies hos slike pasienter.
I tilfeller av moderat nedsatt leverfunksjon (cirrhose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosen være 150 mg hver 4. uke og kun økes med forsiktighet.

Røykere
Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere. Røyking kan indusere olanzapinmetabolisme. Klinisk overvåkning er anbefalt, og en økning i olanzapindose kan vurderes hvis det er nødvendig (se pkt. 4.5).

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere dosen. Opptrapping av dosen, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av ZYPADHERA hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelig data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

KUN TIL INTRAMSUSKULÆR BRUK. SKAL IKKE ADMINISTRERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT (se pkt. 4.4).

ZYPADHERA skal kun administreres ved dyp intramuskulær gluteal injeksjon av helsepersonell som er trenet i relevant injeksjonsteknikk. Injeksjon skal foretas under forhold som gir mulighet for postinjeksjon-observasjon og som har tilgang på medisinsk behandling i tilfelle overdose.

Etter hver injeksjon skal pasienter observeres av kvalifisert personale i minst 3 timer for tegn og symptomer som tyder på olanzapinoverdose, i lokaler som har mulighet for medisinsk behandling. Idet pasienten forlater lokalet skal det fastslås at pasienten er våken, kan orientere seg og at det ikke er tegn eller symptomer på overdose. Dersom det er mistanke om overdose, skal nøye medisinsk overvåkning og kontroll fortsette inntil eksaminasjon indikerer at tegn og symptomer har opphørt (se pkt. 4.4). Observasjonstiden på 3 timer bør forlenges som klinisk relevant for pasienter som viser tegn og symptomer på overdose av olanzapin.

Se pkt 6.6 for bruksanvisning.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Pasienter med kjent risiko for trangvinklet glaukom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er spesielt viktig at korrekt injeksjonsteknikk benyttes for å unngå utilsiktet intravaskulær eller subkutan injeksjon (se pkt. 6.6).

Bruk hos pasienter som er i akutt agitasjonsfase eller alvorlig psykotisk fase
For å sikre rask symptomkontroll skal ZYPADHERA ikke benyttes til behandling av pasienter med schizofreni som befinner seg i akutt agitasjonsfase eller alvorlig psykotisk fase.

Postinjeksjonsyndrom
I kliniske studier før markedsføring, ble reaksjoner forenlig med tegn og symptomer på olanzapinoverdose rapportert hos pasienter etter injeksjon av ZYPADHERA. Dette skjedde ved <0,1 % av injeksjonene og hos ca. 2 % av pasientene. De fleste av disse pasientene utviklet symptomer på sedasjon (fra mild alvorlighetsgrad til koma) og/eller delirium (inkludert forvirring, desorientering, agitasjon, angst og annen kognitiv svekkelse). Andre registrerte symptomer inkluderer ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggresjon, svimmelhet, svakhet, hypertensjon og kramper. I de fleste tilfeller oppsto begynnende tegn og symptomer relatert til denne reaksjonen innen 1 time etter injeksjon, og i alle tilfeller ble fullstendig recovery oppnådd innen 24-72 timer etter injeksjon. Reaksjoner oppsto sjelden (< 1 av 1000 injeksjoner) mellom 1 og 3 timer, og svært sjelden (<1 av 10 000 injeksjoner) etter 3 timer. Pasienter bør gjøres oppmerksomme på mulig risiko og behov for observasjon i 3 timer i lokaler med mulighet for medisinsk behandling hver gang ZYPADHERA administreres. Rapporterte tilfeller av postinjeksjonsyndrom etter ZYPADHERA fikk markedsføringstillatelse har generelt vært i samsvar med det som ble sett i kliniske studier.

Etter hver injeksjon skal pasienter observeres av kvalifisert helsepersonell i lokaler med mulighet for medisinsk behandling i minst 3 timer for tegn og symptomer på olanzapinoverdose.

Idet pasienten forlater lokalet skal det fastslås at pasienten er våken, kan orientere seg og at det ikke er tegn og symptomer på overdose. Dersom overdose mistenkes, skal nøye medisinsk overvåkning og kontroll fortsette inntil undersøkelse indikerer at tegn og symptomer er over. Observasjonstiden på 3 timer bør forlenges for pasienter som viser tegn og symptomer på overdose av olanzapin hvis det er klinisk hensiktsmessig.
Pasienter skal informeres om at de resten av dagen etter injeksjon må være oppmerksomme på tegn og symptomer på overdose som en postinjeksjonhendelse, de må ha mulighet for å skaffe hjelp om nødvendig og skal ikke kjøre bil eller betjene maskiner (se pkt. 4.7).

Dersom bruk av parenterale benzodiazepiner er essensielt for å håndtere bivirkninger etter injeksjon, anbefales nøye evaluering av klinisk status for økt sedasjon og kardiorespiratorisk depresjon (se pkt. 4.5).

Uønskede medisinske hendelser relatert til injeksjonsstedet
Den mest vanlig rapporterte bivirkning relatert til injeksjonssted var smerte. De fleste av disse reaksjonene ble rapportert å være av mild eller moderat alvorlighet. Ved bivirkninger knyttet til injeksjonsstedet, skal passende tiltak iverksettes for å håndtere dette (se pkt. 4.8).

Demensrelatert psykose og/eller atferdsforstyrrelser
Olanzapin er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med demensrelatert psykose og/eller atferdsforstyrrelser på grunn av økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult. I placebokontrollerte kliniske studier (6 - 12 ukers varighet) hos eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller atferdsforstyrrelser var det en dobling i mortalitet blant pasienter behandlet med oral olanzapin, sammenlignet med placebobehandlede pasienter (henholdsvis 3,5 % mot 1,5 %). Den økte mortaliteten var ikke assosiert med olanzapindosen (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller varighet av behandlingen. Risikofaktorer som kan predisponere for økt mortalitet i denne pasientpopulasjonen er: alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og dehydrering, lungesykdom (f.eks. lungebetennelse med eller uten aspirasjon) eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Den økte mortaliteten blant pasienter behandlet med oral olanzapin sammenlignet med placebobehandlede var imidlertid uavhengig av disse risikofaktorene.

I de samme kliniske studier ble cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE, f.eks. hjerneslag, transitorisk iskemisk anfall), inkludert dødsfall rapportert. Det var en tredobling av forekomst av CVAE hos pasienter behandlet med oral olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % mot 0,4 %). Alle pasienter behandlet med oral olanzapin og placebo som fikk en CVAE, hadde pre-eksisterende risikofaktorer. Alder > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer for CVAE i forbindelse med olanzapinbehandling. Effekt av olanzapin ble ikke vist i disse studiene.

Parkinsons sykdom
Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo (se pkt. 4.8), og oral olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse forsøkene ble pasientene ved studiestart stabilisert på den laveste effektive dose av antiparkinson-legemidlet (dopaminagonist) og forble på det samme antiparkinson-legemidlet og samme doser gjennom hele studien. Oral olanzapin ble startet på 2,5 mg/døgn og titrert opp til maks. 15 mg/døgn, basert på utprøvers vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)
NMS er en potensielt livstruende tilstand som er forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også rapportert i forbindelse med oral olanzapin. De kliniske manifestasjonene av NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatininfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner av NMS, skal alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykemi og diabetes
Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller, er rapportert mindre vanlig (se pkt 4.8). I noen tilfeller er forutgående vektøkning rapportert, hvilket kan være en disponerende faktor. Hensiktsmessig klinisk overvåkning anbefales i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. blodsukkermåling ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter årlig. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZYPADHERA, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og diabetikere eller pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus bør kontrolleres regelmessig for forverring av glukosekontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig f.eks. ved oppstart, 4, 8 og 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert kvartal.

Lipidendringer
Uønskede lipidendringer er sett hos olanzapinbehandlede pasienter i placebokontrollerte studier (se pkt.4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZYPADHERA, bør observeres med hensyn på lipider i henhold til

retningslinjer for antipsykotika f.eks.ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet
Selv om olanzapin viste antikolinerg aktivitet *in vitro*, viste erfaring fra kliniske studier en lav forekomst av relaterte hendelser. Ettersom klinisk erfaring med olanzapin til pasienter med andre samtidige sykdommer er begrenset, tilrådes imidlertid forsiktighet ved forskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede tilstander.

Leverfunksjon
Forbigående, asymptomatiske økninger av leveraminotransferaser ALAT og ASAT har vært en vanlig observasjon, spesielt tidlig i behandlingen. Forsiktighet bør utvises og nøye oppfølging igangsettes hos pasienter med forhøyet ALAT og/eller ASAT, hos pasienter med tegn og symptomer på nedsatt leverfunksjon, hos pasienter med tilstander forbundet med begrenset leverfunksjon og hos pasienter som behandles med potensielle hepatotoksiske legemidler. I tilfeller hvor hepatitt (inkludert hepatocellulær eller kolestatisk leverskade) diagnostiseres bør olanzapinbehandlingen seponeres.

Nøytropeni
Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocytt- og/eller nøytrofiltall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargsdepresjon/toksisitet, hos pasienter med benmargsdepresjon forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller kjemoterapi, og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom. Nøytropeni er vanlig rapportert når olanzapin gis sammen med valproat (se pkt. 4.8).

Avslutning av behandling
Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme eller oppkast er rapportert i sjeldne tilfeller (≥0,01% og <0,1%) ved brå seponering av oral olanzapin.

QT-intervall
I kliniske studier hos pasienter behandlet med oral olanzapin, var QT_c -forlengelse av klinisk betydning (Fridericia QT-korreksjon [QT_c F] ≥ 500 millisekunder [msek] på noe tidspunkt etter baseline hos pasienter med baseline QT_c F < 500 millisek) mindre vanlig (0,1 % -1 %). Det var ingen signifikant forskjell i relaterte hjerte-episoder sammenlignet med placebo. I kliniske studier med ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning eller ZYPADHERA var olanzapin ikke assosiert med vedvarende økning i absolutt QT eller i QT_c intervall. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QT_c -intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme
Forbigående interaksjon mellom venøs tromboembolisme (VTE) og olanzapinbehandling er rapportert som mindre vanlig bivirkning (≥ 0,1 % og < 1 %). Årsakssammenheng mellom forekomst av venøs tromboembolisme og behandling med olanzapin er ikke vist. Imidlertid skal alle mulige risikofaktorer for venøs tromboembolisme, f.eks immobilisering av pasienter, identifiseres og forebyggende tiltak iverksettes, ettersom schizofrenipasienter ofte har ervervede risikofaktorer for VTE.

Generell effekt på sentralnervesystemet
Som følge av olanzapins primære effekt på sentralnervesystemet, bør man utvise forsiktighet når legemidlet tas i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Kramper
Olanzapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall, eller som er utsatt for faktorer som kan nedsette krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert som mindre vanlig hos

pasienter som behandles med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene var tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall rapportert.

Tardiv dyskinesi
I sammenlignende orale studier av opp til ett års varighet var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid ved lengre behandlingsvarighet. Hvis det forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin, bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres eller endog oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon
Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med oral olanzapin. Det anbefales at blodtrykket måles jevnlig på pasienter over 65 år.

Plutselig hjertestans
Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av plutselig hjertestans hos pasienter som behandles med olanzapin. I en retrospektiv kohort observasjonsstudie var risikoen for antatt plutselig hjertestans hos pasienter behandlet med olanzapin omtrent to ganger risikoen for pasienter som ikke brukte antipsykotika. I studien var risikoen for olanzapin sammenlignbar med risikoen for atypiske antipsykotika, inkludert i en poolet analyse.

Pediatrisk populasjon
Olanzapin er ikke indisert for bruk ved behandling av barn og ungdom. Studier hos pasienter i alderen 13-17 år viste flere uønskede reaksjoner, bl.a. vektøkning, forandringer i metabolske parametere og økte prolaktinnivåer(se pkt. 4.8 og 5.1).

Bruk hos eldre pasienter (>75 år)
Informasjon om bruk av ZYPADHERA hos pasienter >75 år foreligger ikke. Som følge av biokjemiske og fysiologiske endringer og reduksjon av muskelmasse, anbefales ikke bruk av denne formuleringen hos denne undergruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får legemidler som kan forårsake hypotensjon eller sedasjon.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin
Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2 kan substanser som spesifikt induserer eller inhiberer dette isoenzymet, påvirke farmakokinetikken til olanzapin.

Induksjon av CYP1A2:
Metabolismen av olanzapin kan induseres av røyking og karbamazepin, som kan medføre reduserte konsentrasjoner av olanzapin. Kun mild til moderat økning i olanzapinclearance er observert. De kliniske konsekvenser er trolig begrensede, men klinisk monitorering anbefales og en økning i olanzapindosen kan vurderes hvis nødvendig (se avsnitt 4.2).

Inhibering av CYP1A2:
Fluvoksamin, en spesifikk CYP1A2 inhibitor, er vist å inhibere metabolismen av olanzapin signifikant. Gjennomsnittlig økning i C_{max} når olanzapin ble inntatt etter fluvoksamin var 54 % hos kvinnelige ikke-røykere og 77 % hos mannlige røykere. Gjennomsnittlig økning i AUC for olanzapin var henholdvis 52 % og 108 %. En lavere startdose olanzapin bør vurderes hos pasienter som bruker fluvoksamin eller andre CYP1A2 inhibitorer, som f.eks. ciprofloksacin. En reduksjon i olanzapindosen bør vurderes dersom det startes behandling med en CYP1A2 inhibitor.

Fluoksetin (en CYP2D6 inhibitor), enkeltdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin er ikke funnet å påvirke farmakokinetikken til olanzapin signifikant.

Olanzapins potensielle innvirkning på andre legemidler:
Olanzapin kan motvirke effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Det er derfor ikke forventet spesielle interaksjoner verifisert ved *in vivo* studier, hvor det ikke ble funnet inhibering av metabolismen til følgende aktive substanser: trisykliske antidepressiva (representerer hovedsakelig CYP2D6 reaksjonsveien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaksjon når det ble administrert samtidig med litium eller biperiden.

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på at det er nødvendig å justere valproatdoseringen etter introduksjon av kombinasjonsbehandling med olanzapin.

Generell CNS aktivitet
Forsiktighet skal utvises hos pasienter som konsumerer alkohol eller mottar legemidler som kan forårsake nedsatt aktivitet av sentralnervesystemet.

Samtidig bruk av olanzapin og anti-Parkinson legemidler hos pasienter med Parkinsons sykdom og demens anbefales ikke (se pkt. 4.4).

QT_c intervall
Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke QT_c intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ingen tilstrekkelige eller velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter bør rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med olanzapin. Siden erfaring med mennesker er begrenset, bør imidlertid olanzapin kun brukes av gravide hvis den potensielle fordelen rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert olanzapin) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming
I en studie av oral olanzapin hos ammende, friske kvinner ble olanzapin utskilt i brystmelk. Gjennomsnittlig eksponering av barnet (mg/kg) ved ”steady state”, ble estimert til å være 1,8 % av morens olanzapindose (mg/kg). Pasientene bør rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet
Effekten på fertilitet er ikke kjent (se pkt 5.3 for preklinisk informasjon).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier av effekt på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Siden olanzapin kan forårsake somnolens og svimmelhet, bør pasientene rådes til å vise forsiktighet ved bilkjøring og ved bruk av maskiner.

Etter hver injeksjon bør pasienter rådes til ikke å kjøre eller bruke maskiner resten av dagen på grunn av mulighet for et postinjeksjonsyndrom som kan føre til symptomer svarende til en olazapinoverdose (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Bivirkninger sett med olanzapinpamoate

Postinjeksjonsyndrom reaksjoner har forekommet med ZYPADHERA og har gitt symptomer tilsvarende en olanzapinoverdose (se pkt 4.2 og 4.4). Kliniske tegn og symptomer omfattet symptomer på sedasjon (varierer fra mild sedasjon til koma) og /eller delirium (inkludert forvirring, desorientering, opphisselse, angst og annen kognitiv svekkelse). Andre noterte symptomer inkluderer ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggresjon, svimmelhet, svakhet, hypertensjon og krampe.

Andre bivirkninger observert hos pasienter behandlet med ZYPADHERA var tilsvarende de som ble sett med oral olanzapin. Sedasjon (ZYPADHERA 8,2 %, placebo 2,0 %,) var den eneste bivirkningen som ble rapportert med statistisk signifikant høyere frekvens enn placebo i kliniske studier med ZYPADHERA. Av alle pasienter behandlet med ZYPADHERA ble sedasjon rapportert hos 4,7 % av pasientene.

I kliniske studier med ZYPADHERA var insidens av bivirkninger relatert til injeksjonsstedet ca. 8 %. Den vanligst rapporterte bivirkning relatert til injeksjonsstedet var smerte (5 %). Andre rapporterte bivirkninger var (etter synkende frekvens): Hudnoduler, erytem, uspesifikke reaksjoner på injeksjonsstedet, irritasjon, ødem, blåmerke, blødning, følelsesløshet. Disse hendelsene oppsto hos 0,1 til 1,1 % av pasientene.

I en gjennomgang av sikkerhetsdata fra kliniske studier og spontanrapporterte bivirkninger etter markedsføring ble absess på injeksjonsstedet sjelden (≥ 1/10 000 to < 1/1000) rapportert.

Bivirkninger sett med olanzapin

Bivirkningene nedenfor er observert etter administrering av olanzapin.

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyede prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, feber, leddsmerter, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapportering og i kliniske utprøvinger. Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili Leukopeni[10] Nøytropeni[10]		Trombocytopeni[11]	
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Hypersensitivitet[1][1]		

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				
Vektøkning[1]	Forhøyede kolesterolnivåer[2,3] Forhøyede glukosenivåer[4] Forhøyede triglyseridnivåer[2,5] Glukosuri Økt appetitt	Utvikling eller forverring av diabetes av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4)[11]	Hypotermi[12]	
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi[6] Parkinsonisme[6] Dyskinesi[6]	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall[11] Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser)[11] Tardiv dyskinesi[11] Amnesi[9] Dysartri	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4)[12] Seponeringssymptomer[7, 12]	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT_c-forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/ fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4)[11]	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon[10]		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse[9]		
Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørrhet.	Abdominal distensjon[9]	Pankreatitt[11]	
Sykdommer i lever og galleveier				
	Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av		Hepatitt (inkludert hepatocellu	

	leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt.4.4)		lær, kolestatisk eller blandet leverskade)[11]	
Hud- og underhudssykdommer				
	Utslett	Fotosensibilitets-reaksjon Alopesi		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
	Artralgi[9]		Rabdomyolyse[11]	
Sykdommer i nyre og urinveier				
		Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm[11]		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				
				Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
	Erektil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ brystforstørrelse hos menn	Priapisme[12]	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni Utmattethet Ødem Feber[10] Smerter på injeksjonsstedet		Absess på injeksjons-stedet	
Undersøkelser				
Forhøyede plasmaprolaktinnivåer[8]	Forhøyet alkalisk fosfatase[10] Høy kreatinfosfokinase[11] Høy Gamma glutamyltransferase[10] Høy urinsyre[10]	Forhøyet total bilirubin		

[1] Klinisk signifikant vektøkning ble observert i alle baseline kroppsmasseindeks- (BMI-) kategorier. Etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager), var vektøkning ≥ 7 % av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), ≥ 15 % var vanlig (4,2 %) og ≥ 25 % var mindre vanlig (0,8 %). Ved langtidsbehandling (minst 48 uker) var vektøkning ≥ 7 %, ≥ 15 % og ≥ 25 % av baseline kroppsvekt svært vanlig (henholdsvis 64,4 %, 31,7 % og 12,3 %).

[2] Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider) var større hos pasienter uten tegn på lipiddysregulering ved baseline.

[3] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 5,17 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 6,2 mmol/l). Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/l) til høye verdier (≥ 6,2 mmol/l) var svært vanlig.

[4] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 5,56 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Forandringer i fastende glukose fra borderline ved baseline (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlig.

[5] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 1,69 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 2,26 mmol/l). Forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline (≥ 1,69 mmol/l - < 2,26 mmol/l) til høye verdier (≥ 2,26 mmol/l) var svært vanlig.

[6] I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos pasienter behandlet med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Pasienter behandlet med olanzapin hadde en lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljert informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

[7] Akutte symptomer som f.eks. svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme og oppkast er rapportert ved brå seponering av olanzapin.

[8] I kliniske studier på opptil 12 uker, oversteg plasmaprolaktinnivået den øvre grensen for normalområdet hos omtrent 30 % av pasientene som ble behandlet med olanzapin og hadde normal baseline prolaktinverdi. Majoriteten av disse pasientene hadde en mild økning og ble værende under to ganger øvre granse av normalverdien.

[9] Bivirkning identifisert fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

[10] Som vurdert fra målte verdier fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

[11] Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring hvor frekvensen er bestemt ved å benytte Olanzapin integrerte database.

[12] Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring med en frekvens som er estimert av det øvre sjiktet av 95% konfidensintervallet ved å benytte Olanzapin integrerte database.

<u>Langtidseksponering (minst 48 uker)</u>
Andelen av pasienter som hadde ugunstig, klinisk signifikant endring i vektøkning, glukose, total/LDL/HDL kolesterol eller triglyserid, økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte terapi i 9-12 måneder ble hastighet av økning i gjennomsnittlig blodglukose redusert etter ca. 6 måneder.

<u>Ytterligere informasjon om spesielle grupper</u>
I kliniske studier med demente eldre pasienter, var olanzapinbehandling assosiert med høyere mortalitet og hyppigere forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger ved bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormal gange og fall. Vanlige observasjoner var lungebetennelse, forhøyet kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens.

I kliniske studier hos pasienter med legemiddelindusert (dopaminagonist) psykose assosiert med Parkinsons sykdom, ble en forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo.

I en klinisk utprøvning hos pasienter med bipolar mani, resulterte kombinasjonsbehandling med valproat og olanzapin, i en nøytropeni-insidens på 4,1 %. En potensiell medvirkende faktor kunne være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økte

verdier (> 10 %) av tremor, munntørrhet, økt appetit og vektøkning. Talevansker ble også rapportert som vanlige tilfeller. Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproeks, observerte man en økning i kroppsvekt fra baseline på ≥ 7 % hos 17,4 % av pasientene i løpet av akuttbehandlingen (opp til 6 uker). Olanzapin langtidsbehandling (opptil 12 mnd) for forebygging av nye episoder hos pasienter med bipolar lidelse, var assosiert med en økning på ≥ 7 % fra kroppsvekten ved baseline hos 39,9 % av pasientene.

Pediatrisk populasjon
Olanzapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdom under 18 år. Selv om det ikke er utført noen kliniske studier som har hatt til hensikt å sammenligne ungdom med voksne, er data fra ungdomsutprøvingene sammenlignet med data fra voksenutprøvingene.

Tabellen som følger oppsummerer bivirkningene rapportert med høyere frekvens hos ungdomspasienter (alder 13-17 år) enn hos voksne pasienter eller bivirkninger kun observert i korttids kliniske utprøvinger i ungdomspasienter. Klinisk signifikant vektøkning (≥ 7 %) ser ut til å opptre hyppigere i ungdomsgruppen sammenlignet med voksne utsatt for sammenlignbar eksponering. Størrelsen på vektøkning og andel ungdom som hadde klinisk signifikant vektøkning, var større ved langtidseksponering (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer *Svært vanlige:* Vektøkning[13], forhøyede triglyseridnivåer[14], økt appetitt. *Vanlige:* Forhøyede kolesterolnivåer[15]
Nevrologiske sykdommer *Svært vanlige:* Sedasjon (inkludert: hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer *Vanlige:* Munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier *Svært vanlige:* Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser *Svært vanlige:* Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøyede plasmaprolaktinnivåer[16].

[13] Ved korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning ≥ 7 % fra baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), ≥ 15 % fra baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og ≥ 25 % var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker) økte baselinevekt hos ungdom ≥ 7 % for 89,4 %, ≥ 15 % for 55,3 % og 29,1 % for ≥ 25 %. Hos ungdomspasientene var vektøkning størst hos pasienter som var overvektige eller fete ved baseline.

[14] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 1,016 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 1,467 mmol/l) og forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline (≥ 1,016 mmol/l - < 1,467 mmol/l) til høye verdier (≥ 1,467 mmol/l).

[15] Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra normale ved baseline (< 4,39 mmol/l) til høye verdier (≥ 5,17 mmol/l) var vanlig observasjon. Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline (≥ 4,39 - < 5,17 mmol/l) til høye verdier (≥ 5,17 mmol/l) var svært vanlig.

[16] Forhøyede plasmaprolaktinnivåer ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Dersom det observeres tegn og symptomer på overdose forenlig med postinjeksjonsyndrom, skal passende støttebehandlende tiltak iverksettes (se 4.4).

Selv om overdose er mindre sannsynlig ved parenteral enn ved oral administrasjon av legemidler, presenteres referanseinformasjon om overdose ved oral olanzapin nedenfor:

Tegn og symptomer
Svært vanlige symptomer ved overdose (insidens > 10 %) inkluderer takykardi, agitasjon/aggressivitet, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer, redusert bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinsk signifikante følger av overdose inkluderer delirium, konvulsjon, koma, mulig neuroleptisk malignt syndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi (< 2 % av overdosetilfellene) og sirkulatorisk kollaps. Dødelig utgang er rapportert for akutte overdoser så lavt som 450 mg, men overlevelse er også rapportert ved akutt overdose på 2 g oral olanzapin.

Behandling
Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin. Symptomatisk behandling og monitorering av vitale organfunksjoner bør startes avhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt. Frie luftveier skal sikres og opprettholdes. Bruk ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonistaktivitet, fordi beta-stimulering kan forverre hypotensjon. Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og monitorering bør fortsette til pasienten kommer seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepiner, ATC kode: N05A H03

Farmakodynamiske effekter
Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende legemiddel som viser en bred farmakologisk profil som involverer en rekke reseptorsystemer.

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet (K_i < 100 nM) for serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, kolinerge muskarinerge reseptorer M_1-M_5, α_1-adrenerge reseptorer og histamin H_1 reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT-, dopamin- og kolinerg-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin $5HT_2$ enn til dopamin D_2-reseptorene i *in vitro*-studier, og større $5HT_2$-aktivitet enn D_2-aktivitet i *in vivo*-modeller. Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, mens effekten på de striatale banene (A9) involvert i motoriske funksjoner var liten. Olanzapin reduserte en betinget unnvikelsesrespons (conditioned avoidance response), en test som indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser enn de som utløser katalepsi, en effekt som indikerer motoriske bivirkninger. I motsetning til visse andre antipsykotika, øker olanzapin responsen i en "angstdempende" test.

I en positron emisjon tomografi (PET)-studie hos pasienter behandlet med ZYPADHERA (300 mg/4 uker), var gjennomsnitt D_2 reseptorbinding 60 % eller høyere ved slutten av en 6 måneders periode; et nivå tilsvarende det som ble funnet under behandling med oral olanzapin.

Klinisk effekt

Effekten av ZYPADHERA i behandling og vedlikeholdsbehandling av schizofreni er tilsvarende effekten av den orale formuleringen av olanzapin.

Totalt 1469 schizofrene pasienter ble inkludert i 2 pivotale studier:
Den første, en 8-uker, placebokontrollert studie hos voksne pasienter (n=404) som hadde akutte psykotiske symptomer. Pasientene ble randomisert til å motta ZYPADHERA-injeksjoner 405 mg hver 4. uke, 300 mg hver 2. uke, 210 mg hver 2. uke eller placebo hver 2. uke. Tilleggsbehandling med orale antipsykotika var ikke tillatt. Total Positiv og Negativ Symptomskore (PANSS) viste signifikant bedring fra baseline (baseline gjennomsnittlig Total PANSS 101) til endepunkt (gjennomsnittlig endring var -22,57, -26,32,-22,49 respektive) med hver dose ZYPADHERA (405 mg hver 4. uke, 300 mg hver 2. uke, 210 mg hver 2. uke) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig endring -8,51). Iflg. studievisits indikerte gjennomsnittlig endring fra baseline til endepunkt i PANSS totalskår ved dag 3, at pasienter i behandlingsgruppen 300 mg/2 uker og 405 mg/4 uker hadde statistisk signifikant større reduksjon i PANSS totalskår sammenlignet med placebo (-8,6, 8,2 og 5,2 respektive). Alle 3 ZYPADHERA behandlingsgrupper viste statistisk signifikant større bedring enn placebo ved slutten av uke 1. Disse resultatene støtter effekt av ZYPADHERA ved 8 ukers behandling og effekt av legemidlet observert så tidlig som 1 uke etter start av behandling med ZYPADHERA.

Den andre, en langtidsstudie hos klinisk stabile pasienter (n=1065) (baseline gjennomsnitt PANSS totalskår 54,33 til 57,75) som til å begynne med ble behandlet med oral olanzapin i 4 til 8 uker og deretter fortsatte med enten oral olanzapin eller ZYPADHERA i 24 uker. Tilleggsbehandling med orale antipsykotika var ikke tillatt. ZYPADHERA behandlingsgrupper på 150 mg og 300 mg hver andre uke (dosene ble samlet for analyse) og 405 mg hver 4. uke var ikke underlegne kombinerte doser på 10, 15 og 20 mg olanzapin (dosene ble samlet for analyse). Dette ble målt ved grad av eksaserbasjon av schizofrenisymptomer (respektive eksaserbasjonsrater var 10 %, 10 %, 7 %). Eksaserbasjon ble målt ved forverring av faktorer i PANSS-utledet BPRS positivskala og hospitalisering som følge av forverring av positive psykotiske symptomer. Den kombinerte gruppen 150 mg og 300 mg/2. uke var ikke underlegen gruppen 405 mg/4. uke (eksaserbasjonsrater 10 % i hver gruppe) ved 24 uker etter randomisering.

Pediatrisk populasjon
ZYPADHERA er ikke studert hos barn. Kontrollerte effektdatahos ungdom (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttids-effektstudier ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolar I-lidelse (3 uker), som omfattet færre enn 200 ungdommer. Oral olanzapin ble brukt som en fleksibel dose med start på 2,5 mg, og strakk seg opp til 20 mg/dag. I løpet av behandlingen med olanzapin la ungdommene på seg signifikant mer enn voksne. Omfanget av forandringer i fastende totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større blant ungdommer enn hos voksne. Det foreligger ikke kontrollerte data vedrørende opprettholdelse av effekt ellerlangtidssikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8). Informasjon om langtidssikkerhet er primært begrenset til åpne, ikke kontrollerte data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er 10-N-glukuronid. Cytokrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrar til dannelsen av N-desmetyl og 2-hydroksymetyl metabolittene som begge viste signifikant mindre farmakologisk aktivitet *in vivo* enn olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktiviteten stammer fra uomdannet olanzapin.

Etter en enkel IM-injeksjon med ZYPADHERA starter en langsom oppløsning av olanzapinpamoatsaltet i muskelvevet og gir en jevn frisetting av olanzapin i mer enn fire uker. Frisettingen blir gradvis mindre innen åtte til tolv uker. Det er ikke behov for tilleggsbehandling med antipsykotika ved start av ZYPADHERA-behandling (se pkt. 4.2)

Kombinasjonen av frisettingsprofil og doseringsregime (IM-injeksjon hver andre eller fjerde uke) resulterer i vedvarende plasmakonsentrasjoner av olanzapin. Plasmakonsentrasjonene forblir målbare i

flere måneder etter hver injeksjon med ZYPADHERA. Halveringstiden for olanzapin etter ZYPADHERA injeksjon er 30 dager, sammenlignet med 30 timer etter oral administrering. Absorpsjon og eliminasjon er fullstendig ca. seks til åtte måneder etter siste injeksjon.

Distribusjon
Oral olanzapin distribueres raskt. Olanzapins plasmaproteinbinding er cirka 93 % i konsentrasjonsintervallet fra 7 til 1000 ng/ml. I plasma er olanzapin hovedsakelig bundet til albumin og alfa-1-syre-glykoprotein.

Etter gjentatte IM injeksjoner av 150 til 300 mg ZYPADHERA hver andre uke, lå 10.- til 90.-percentilen av steady-state plasmakonsentrasjoner av olanzapin mellom 4,2 og 73,2 ng/ml. Plasmakonsentrasjonene observert i doseringsintervallet 150 mg hver fjerde uke til 300 mg hver andre uke illustrerer økt systemisk olanzapineksponering med økende ZYPADHERA-doser. I de tre første måneders behandling med ZYPADHERA, ble akkumulering av olanzapin observert, men det var ikke ytterligere akkumulering ved langtidsbruk (12 måneder) hos pasienter med injeksjon med inntil 300 mg hver andre uke.

Eliminasjon
Plasmaclearance etter oral olanzapin er lavere hos kvinner (18,9 l/time) versus menn (27,3 l/time) og hos ikke-røykere (18,6 l/time) versus røykere (27,7 l/time). Lignende farmakokinetiske forskjeller mellom menn og kvinner, og røykere og ikke-røykere ble observert i kliniske studier av ZYPADHERA. Imidlertid er betydningen av forskjellene i clearance grunnet kjønn og røyking liten i forhold til den generelle interindividuelle variasjonen.

Eldre
Spesifikke undersøkelser av eldre behandlet med ZYPADHERA er ikke utført. ZYPADHERA ikke er anbefalt til behandling av den eldre populasjon (65 år og eldre) uten at et veltolerert og effektivt oralt doseringsregime er etablert. Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden var forlenget (51,8 versus 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 versus 18,2 l/time) hos friske eldre (65 år og eldre) versus yngre forsøkspersoner. Den farmakokinetiske variasjonen hos eldre er innenfor området hos yngre. Hos 44 schizofrene pasienter > 65 år, var en dosering fra 5 til 20 mg/dag ikke forbundet med klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Nedsatt nyrefunksjon
Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min) versus friske frivillige gitt olanzapin oralt. En masse-balanse studie viste at cirka 57 % av radiomerket olanzapin ble gjenfunnet i urinen, hovedsakelig som metabolitter. Selv om pasienter med nedsatt nyrefunksjon ikke ble undersøkt med ZYPADHERA-behandling, anbefales det at et veltolerert og effektivt oralt doseringsregime etableres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon før behandling med ZYPADHERA startes (se pkt. 4.2).

Røykere
Hos røykere med lett nedsatt leverfunksjon gitt olanzapin oralt var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden (39,3 timer) forlenget og clearance (18,0 l/time) redusert, sammenlignet med friske, ikke-røykende forsøkspersoner (henholdsvis 48,8 timer og 14,1 l/time). Selv om pasienter med nedsatt leverfunksjon ikke ble undersøkt med ZYPADHERA-behandling, anbefales det at et veltolerert og effektivt oralt doseringsregime etableres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon før behandling med ZYPADHERA startes (se pkt. 4.2).

I en studie av oral olanzapin gitt kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner fantes det ingen forskjeller i de farmakokinetiske parametrene hos de tre populasjonene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Preklinisk sikkerhetsstudier ble gjennomført med olanzapinpamoatmonohydrat. Hovedfunnene i flerdose-toksisitetsstudier (rotte, hund), i en 2-årig rotte-karsinogenisitetstudie, og i reproduksjonstoksisitetstudier (rotte, kanin) var begrenset til reaksjoner på injeksjonsstedet der NOAEL ikke kunne fastslås. Ingen nye toksiske effekter fra systemisk eksponering kunne identifiseres. Imidlertid var systemiske konsentrasjoner i disse studiene generelt lavere enn konsentrasjoner sett ved effektnivå i orale studier. Informasjon for oral olanzapin gis for referanse.

Akutt (enkeltdose) toksisitet
Tegn på toksisitet etter oral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente antipsykotika: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, spyttsekresjon og hemmet vektøkning. De mediane letale doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunder tolererte orale enkeltdoser på opp til 100 mg/kg uten mortalitet. Kliniske tegn omfattet sedasjon, ataksi, tremor, økt hjertefrekvens, anstrengt respirasjon, miose og anoreksi. Hos aper medførte orale enkeltdoser på inntil 100 mg/kg til utmattelse, og høyere doser medførte halvt bevisstløs tilstand.

Toksisitet ved flerdose
I studier på mus med opp til tre måneders varighet, og på rotter og hunder med opp til ett års varighet, var CNS depresjon, antikolinerge effekter og perifere hematologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Toleranse overfor CNS-depresjon ble utviklet. Vekstparametre minket med høye doser. Reversible virkninger som var i overenstemmelse med forhøyet prolaktin hos rotter, omfattet redusert vekt av ovarier og uterus og morfologiske forandringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet: Påvirkning av de hematologiske parametrene ble observert i hver dyreart, inkludert doseavhengig reduksjon av sirkulerende leukocytter hos mus og ikke-spesifikk reduksjon av sirkulerende leukocytter hos rotter. Det ble imidlertid ikke observert tegn på benmargscytotoksisitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos enkelte hunder behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapineksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som får en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen uønsket effekt på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduksjonstoksisitet
Olanzapin viste ingen teratogene effekter. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Østralperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose), og reproduksjonsparametrene ble påvirket hos rotter som fikk 3 mg/kg (9 ganger maksimal human dose). Hos avkommet til rotter som hadde fått olanzapin, ble det observert forsinkelser i fosterutviklingen og et forbigående nedsatt aktivitetsnivå hos avkommet.

Mutagenitet
Oral olanzapin var ikke mutagent eller klastogent i en rekke standardtester som omfattet bakterielle mutasjonstester og *in vitro* og orale *in vivo* tester på pattedyr.

Karsinogenitet
På grunnlag av resultater fra orale studier med mus og rotter ble det konkludert med at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:
Ingen

Fortynningsvæske:
Karmellosenatrium
Mannitol
Polysorbat 80

Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksyd (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn det som er nevnt i pkt 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

I hetteglass etter tilberedning: 24 timer. Dersom legemidlet ikke brukes straks, skal det ristes grundig for å blande suspensjonen igjen. Suspensjonen skal brukes umiddelbart etter at den er trukket opp i sprøyte.

Kjemisk og fysisk stabilitet av suspensjonen i hetteglass i 24 timer ved 20-25 °C er vist. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og betingelser før bruk brukerens ansvar, og skal normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 20-25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

210 mg pulver: Type I glass, hetteglass. Bromobutyl gummipropp med rustfarget forsegling.
3 ml fortynningsvæske: Type 1 glass, hetteglass. Butyl gummipropp med fiolett forsegling.
En kartong inneholder et hetteglass med pulver og et hetteglass med fortynningsvæske, en Hypodermic 3 ml sprøyte med fast 19-gauge, 38 mm kanyle med sikkerhetshette, en 19-gauge, 38 mm Hypodermic kanyle med sikkerhetshette og to 19-gauge, 50 mm Hypodermic kanyler med sikkerhetshette.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

KUN TIL DYP INTRAMUSKULÆR GLUTEAL INJEKSJON.
SKAL IKKE ADMINISTRERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

<u>Tilberedning</u>

TRINN 1: Klargjøring av materiell

Bruk av hansker anbefales da ZYPADHERA kan være hudirriterende.

ZYPADHERA pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon, skal kun tilberedes med fortynningsvæsken som følger med i pakningen. Bruk standard aseptisk teknikk for tilberedning av parenterale produkter.

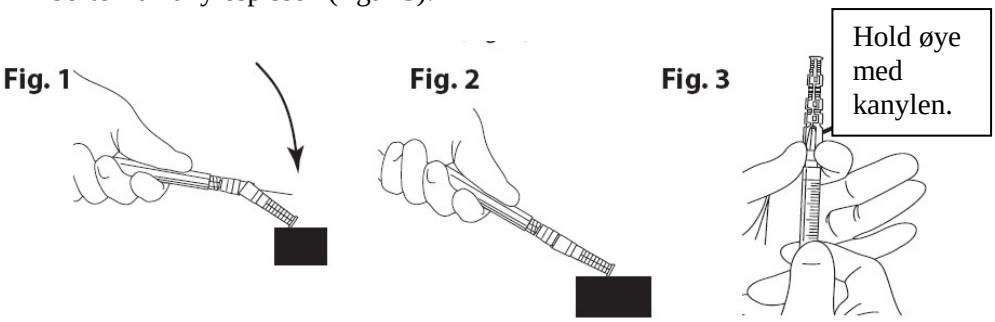
TRINN 2: Beregning av mengde fortynningsvæske for tilberedning
Denne tabellen viser mengde fortynningsvæske som skal benyttes for tilberedning av ZYPADHERA pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

ZYPADHERA styrke på hetteglass (mg)	Mengde fortynningsvæske som skal tilsettes (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Det er viktig å være klar over at det er mer fortynningsvæske i hetteglasset enn det som behøves for tilberedning.

TRINN 3: Tilberedning av ZYPADHERA

1. Løsne pulveret ved å knipse forsiktig på hetteglasset.
2. Åpne Hypodermic sprøyte og kanyle med sikkerhetshette. Trekk av folien og ta ut utstyret. Fest en sprøyte (hvis den ikke allerede sitter på) til Luerkoblingen på utstyret med en lett skrubevegelse. Fest kanylen fast på utstyret ved å trykke og så vri med klokken; sikkherhetshetten kan så trekkes rett av kanylen. Dersom instruksjonene ikke følges, kan det føre til skade fra sprøytestikk.
3. Trekk opp i sprøyten den aktuelle mengde fortynningsvæske (beregnet i trinn 2).
4. Injiser fortynningsvæsken i hetteglasset med pulver.
5. Trekk ut luft for å utjevne trykket i hetteglasset.
6. Fjern kanylen mens hetteglasset holdes rett opp og ned for å forhindre at fortynningsvæske renner ut.
7. Sett på sikkerhetshetten. Bruk enhåndsteknikk ved å FORSIKTIG presse sikkerhetshetten mot et flatt underlag. MENS SIKKHERHETSHETTEN PRESSES (figur 1) MOT UNDERLAGET, SETTES KANYLEN INN I SIKKERHETSHETTEN MED FAST GREP (figur 2).
8. Se etter at kanylen er stukket helt inn i sikkerhetshetten (figur 3). Når kanylen med sikkerhetshette skal fjernes fra sprøyten, må det kun gjøres ved en spesiell prosedyre. Den fjernes ved å ta tak i Luerfestet på sikkerhetshetten med tommel og pekefinger mens man holder de andre fingrene borte fra kanylespissen (figur 3).



9. Hetteglasset bankes fast mot hardt underlag flere ganger til pulveret ikke lenger kan ses. Beskytt underlaget slik at det ikke blir for hardt. (Se figur A)

Figur A: For å blande; bank fast mot underlaget

10. Kontroller at det ikke er klumper i hetteglasset. Pulver som ikke er suspendert ses som gule, tørre klumper som festes på glassveggen. Ytterligere banking kan være nødvendig dersom det fortsatt er klumper (se figur B).

Ikke suspendert: synlige klumper Suspendert: ingen klumper

Figur B: Sjekk for ikke suspendert pulver og gjenta bankingen hvis nødvendig.

11. Ryst hetteglasset grundig til suspensjonen ser glatt ut, med jevn farge. Suspensjonen skal være gul og blakket (se figur C).

Figur C: Ryst hetteglasset kraftig

Dersom det dannes skum, la hetteglasset stå til skummet forsvinner. Dersom produktet ikke benyttes umiddelbart, skal det rystes kraftig for å suspendere. Tilberedt ZYPADHERA er stabilt inntil 24 timer i hetteglasset.

<u>Administrering</u>

TRINN 1: Injeksjon av ZYPADHERA

Denne tabellen viser mengde ZYPADHERA suspensjon som skal injiseres. Suspensjonkonsentrasjon er 150 mg/ml olanzapin.

Dose (mg)	Mengde som skal injiseres (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Avgjør hvilken kanyle som skal benyttes til administrering. For overvektige pasienter anbefales å brukes 50 mm:
   - Dersom 50 mm kanyle brukes til injeksjonen festes 38 mm kanyle med sikkerhetshette til sprøyten for å trekke opp det nødvendige volum av suspensjonen
   - Dersom 38 mm kanyle brukes til injeksjonen festes 50 mm kanyle med sikkerhetshette til sprøyten for å trekke opp det nødvendige volum av suspensjonen
2. Trekk sakte opp ønsket mengde. Noe overskudd vil bli igjen i hetteglaset.
3. Sett på sikkerhetshetten og fjern kanylen fra sprøyten.
4. Fest 50 mm eller 38 mm (den som passer pasienten) kanyle med sikkerhetshette til sprøyten før injeksjon. Suspensjonen skal injiseres umiddelbart etter at den er trukket opp fra hetteglasset.
5. Velg og gjør klar injeksjonsstedet for gluteal injeksjon. MÅ IKKE INJISERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.
6. Etter at kanylen er stukket inn, aspireres i noen sekunder for å være sikker på at det ikke kommer opp blod. Dersom blod trekkes opp i sprøyten, skal sprøyten og dosen kastes og det gjøres ny tilberedning og administreringsprosedyre. Injeksjonen skal gjøres med jevnt, sammenhengende trykk.

INJEKSJONSSTEDET SKAL IKKE MASSERES.

7. Fest sikkerhetshetten (figur 1 og 2).

8. Kast hetteglass, sprøyte, brukte kanyler, ekstra kanyle og ubrukt fortynningsvæske ifølge gjeldende kliniske prosedyrer. Hetteglasset er kun til engangsbruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/479/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2008
Dato for siste fornyelse: 26.august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (Eurpean Medicines Agency, EMA): http://www.ema.europa.eu

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPADHERA 300 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder olanzapinpamoatmonohydrat tilsvarende 300 mg olanzapin. Etter tilberedning inneholder hver ml suspensjon 150 mg olanzapin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske (fortynningsvæske) til depotinjeksjonsvæske, suspensjon:

Pulver: gult pulver.

Fortynningsvæske: klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne som er tilstrekkelig stabilisert under akuttbehandling med oral olanzapin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ZYPADHERA 300 mg pulver og fortynningsvæske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon må ikke forveksles med olanzapin 10 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Dosering
For å fastslå tolerabilitet og respons skal behandling initieres med oral olanzapin før administrering av ZYPADHERA.

For å bestemme første dose av ZYPADHERA bør doseringsskjema i tabell 1 overveies brukt for alle pasienter.

Tabell 1 Anbefalt doseringsskjema for forholdet mellom oral olanzapin og ZYPADHERA

Target oral olanzapindose	Anbefalt startdose for ZYPADHERA	Vedlikeholdsdose etter 2 måneders ZYPADHERA-behandling
10 mg/dag	210 mg/2 uker eller 405 mg/4 uker	150 mg/2 uker eller 300 mg/4 uker
15 mg/dag	300 mg/2 uker	210 mg/2 uker eller 405 mg/4 uker
20 mg/dag	300 mg/2 uker	300 mg/2 uker

Dosejustering
Pasienter skal følges nøye for tegn på tilbakefall i første til andre måned av behandlingen. Ved antipsykotisk behandling kan bedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter bør følges nøye i denne perioden. Under behandlingen kan dosen tilpasses på basis av individuell klinisk status. Etter klinisk revurdering kan dosen tilpasses innen området 150 mg til 300 mg hver andre uke eller 300 mg til 405 mg hver fjerde uke (tabell 1).

Tilleggsbehandling
Tillegg av oral olanzapin var ikke tillatt i de dobbelt-blinde kliniske studiene. Dersom oral olanzapin er indisert, skal total dose fra begge formuleringer ikke overstige den korresponderende maksimale orale olanzapindosen på 20 mg/dag.

Bytte til andre antipsykotiske legemidler
Det foreligger ikke systematisk innhentede data for å bytte pasienter fra ZYPADHERA til andre antipsykotiske legemidler. Den langsomme oppløsning av olanzapinpamoatsaltet gir en langsom vedvarende frisetting av olanzapin som er fullført seks til åtte måneder etter siste injeksjon. Som følge av dette er overvåking av lege, spesielt de 2 første månedene etter avsluttet ZYPADHERA-behandling, nødvendig når bytte til et annet antipsykotisk legemiddel er vurdert av medisinske årsaker.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter
ZYPADHERA er ikke systematisk undersøkt hos eldre pasienter (> 65 år).
ZYPADHERA anbefales ikke til eldre populasjon, med mindre et veltolerert og effektivt oralt olanzapin-doseregime er etablert. En lavere startdose (150 mg/4 uker) er ikke rutinemessig indisert, men bør overveies hos pasienter 65 år og over, når kliniske faktorer tilsier dette (se pkt. 4.4). Oppstart av behandling med ZYPADHERA hos pasienter > 75 år anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon
Med mindre et veltolerert og effektivt oralt olanzapin-doseregime er etablert hos slike pasienter, skal ZYPADHERA ikke benyttes. En lavere startdose (150 mg/4 uker) bør overveies hos slike pasienter.
I tilfeller av moderat nedsatt leverfunksjon (cirrhose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosen være 150 mg hver 4. uke og kun økes med forsiktighet.

Røykere
Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere. Røyking kan indusere olanzapinmetabolisme. Klinisk overvåkning er anbefalt, og en økning i olanzapindosen kan vurderes hvis det er nødvendig (se pkt. 4.5).

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere dosen. Opptrapping av dosen, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av ZYPADHERA hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelig data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

KUN TIL INTRAMSUSKULÆR BRUK. SKAL IKKE ADMINISTRERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTAN T (se pkt. 4.4).

ZYPADHERA skal kun administreres ved dyp intramuskulær gluteal injeksjon av helsepersonell som er trenet i relevant injeksjonsteknikk. Injeksjon skal foretas under forhold som gir mulighet for postinjeksjon-observasjon og som har tilgang på medisinsk behandling i tilfelle overdose.

Etter hver injeksjon skal pasienter observeres av kvalifisert personale i minst 3 timer for tegn og symptomer som tyder på olanzapinoverdose, i lokaler som har mulighet for medisinsk behandling. Idet pasienten forlater lokalet skal det fastslås at pasienten er våken, kan orientere seg og at det ikke er tegn eller symptomer på overdose. Dersom det er mistanke om overdose, skal nøye medisinsk overvåkning og kontroll fortsette inntil eksaminasjon indikerer at tegn og symptomer har opphørt (se pkt. 4.4). Observasjonstiden på 3 timer bør forlenges som kinisk relevant for pasienter som viser tegn og symptomer på overdose av olanzapin.

Se pkt 6.6 for bruksanvisning.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen flere av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.
Pasienter med kjent risiko for trangvinklet glaukom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er spesielt viktig at korrekt injeksjonsteknikk benyttes for å unngå utilsiktet intravaskulær eller subkutan injeksjon (se pkt. 6.6).

Bruk hos pasienter som er i akutt agitasjonsfase eller alvorlig psykotisk fase
For å sikre rask symptomkontroll skal ZYPADHERA ikke benyttes til behandling av pasienter med schizofreni som befinner seg i akutt agitasjonsfase eller alvorlig psykotisk fase.

Postinjeksjonsyndrom
I kliniske studier før markedsføring, ble reaksjoner forenlig med tegn og symptomer på olanzapinoverdose rapportert hos pasienter etter injeksjon av ZYPADHERA. Dette skjedde ved <0,1 % av injeksjonene og hos ca. 2 % av pasientene. De fleste av disse pasientene utviklet symptomer på sedasjon (fra mild alvorlighetsgrad til koma) og/eller delirium (inkludert forvirring, desorientering, agitasjon, angst og annen kognitiv svekkelse). Andre registrerte symptomer inkluderer ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggresjon, svimmelhet, svakhet, hypertensjon og kramper. I de fleste tilfeller oppsto begynnende tegn og symptomer relatert til denne reaksjonen innen 1 time etter injeksjon, og i alle tilfeller ble fullstendig recovery oppnådd innen 24-72 timer etter injeksjon. Reaksjoner oppsto sjelden (< 1 av 1000 injeksjoner) mellom 1 og 3 timer, og svært sjelden (<1 av 10 000 injeksjoner) etter 3 timer. Pasienter bør gjøres oppmerksomme på mulig risiko og behov for observasjon i 3 timer i lokaler med mulighet for medisinsk behandling hver gang ZYPADHERA administreres. Rapporterte tilfeller av postinjeksjonsyndrom etter ZYPADHERA fikk markedsføringstillatelse har generelt vært i samsvar med det som ble sett i kliniske studier.

Etter hver injeksjon skalpasienter observeres av kvalifisert helsepersonell i lokaler med mulighet for medisinsk behandling i minst 3 timer for tegn og symptomer på olanzapinoverdose.

Idet pasienten forlater lokalet skal det fastslås at pasienten er våken, kan orientere seg og at det ikke er tegn og symptomer på overdose. Dersom overdose mistenkes, skal nøye medisinsk overvåkning og kontroll fortsette inntil undersøkelse indikerer at tegn og symptomer er over. Observasjonstiden på 3 timer bør forlenges for pasienter som viser tegn og symptomer på overdose av olanzapin hvis det er klinisk hensiktsmessig.

Pasienter skal informeres om at de resten av dagen etter injeksjon må være oppmerksomme på tegn og symptomer på overdose som en postinjeksjonhendelse, de må ha mulighet for å skaffe hjelp om nødvendig og skal ikke kjøre bil eller betjene maskiner. (se pkt. 4.7).

Dersom bruk av parenterale benzodiazepiner er essensielt for å håndtere bivirkninger etter injeksjon, anbefales nøye evaluering av klinisk status for økt sedasjon og kardiorespiratorisk depresjon (se pkt. 4.5).

Uønskede medisinske hendelser relatert til injeksjonsstedet
Den mest vanlig rapporterte bivirkning relatert til injeksjonssted var smerte. De fleste av disse reaksjonene ble rapportert å være av mild eller moderat alvorlighet. Ved bivirkninger knyttet til injeksjonsstedet, skal passende tiltak iverksettes for å håndtere dette (se pkt. 4.8).

Demensrelatert psykose og/eller atferdsforstyrrelser
Olanzapin er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med demensrelatert psykose og/eller atferdsforstyrrelser på grunn av økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult. I

placebokontrollerte kliniske studier (6 – 12 ukers varighet) hos eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller atferdsforstyrrelser var det en dobling i mortalitet blant pasienter behandlet med oral olanzapin, sammenlignet med placebobehandlede pasienter (henholdsvis 3,5 % mot 1,5 %). Den økte mortaliteten var ikke assosiert med olanzapindosen (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller varighet av behandlingen. Risikofaktorer som kan predisponere for økt mortalitet i denne pasientpopulasjonen er: alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og dehydrering, lungesykdom (f.eks. lungebetennelse med eller uten aspirasjon) eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Den økte mortaliteten blant pasienter behandlet med oral olanzapin sammenlignet med placebobehandlede var imidlertid uavhengig av disse risikofaktorene.

I de samme kliniske studier ble cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE, f.eks. hjerneslag, transitorisk iskemisk anfall), inkludert dødsfall rapportert. Det var en tredobling av forekomst av CVAE hos pasienter behandlet med oral olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % mot 0,4 %). Alle pasienter behandlet med oral olanzapin og placebo som fikk en CVAE, hadde pre-eksisterende risikofaktorer. Alder > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer for CVAE i forbindelse med olanzapinbehandling. Effekt av olanzapin ble ikke vist i disse studiene.

Parkinsons sykdom

Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo (se pkt. 4.8), og oral olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse forsøkene ble pasientene ved studiestart stabilisert på den laveste effektive dose av antiparkinson-legemidlet (dopaminagonist) og forble på det samme antiparkinson-legemidlet og samme doser gjennom hele studien. Oral olanzapin ble startet på 2,5 mg/døgn og titrert opp til maks. 15 mg/døgn, basert på utprøvers vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potensielt livstruende tilstand som er forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også rapportert i forbindelse med oral olanzapin. De kliniske manifestasjonene av NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatininfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner av NMS, skal alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykemi og diabetes

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller, er rapportert mindre vanlig (se pkt 4.8). I noen tilfeller er forutgående vektøkning rapportert, hvilket kan være en disponerende faktor. Hensiktsmessig klinisk overvåkning anbefales i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. blodsukkermåling ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter årlig. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZYPADHERA, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og diabetikere eller pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus bør kontrolleres regelmessig for forverring av glukosekontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig. f.eks. ved oppstart, 4, 8 og 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert kvartal.

Lipidendringer

Uønskede lipidendringer er sett hos olanzapinbehandlede pasienter i placebokontrollerte studier (se pkt.4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZYPADHERA, bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks.ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet
Selv om olanzapin viste antikolinerg aktivitet *in vitro*, viste erfaring fra kliniske studier en lav forekomst av relaterte hendelser. Ettersom klinisk erfaring med olanzapin til pasienter med andre samtidige sykdommer er begrenset, tilrådes imidlertid forsiktighet ved forskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede tilstander.

Leverfunksjon
Forbigående, asymptomatiske økninger av leveraminotransferaser ALAT og ASAT har vært en vanlig observasjon, spesielt tidlig i behandlingen. Forsiktighet bør utvises og nøye oppfølging igangsettes hos pasienter med forhøyet ALAT og/eller ASAT, hos pasienter med tegn og symptomer på nedsatt leverfunksjon, hos pasienter med tilstander forbundet med begrenset leverfunksjon og hos pasienter som behandles med potensielle hepatotoksiske legemidler. I tilfeller hvor hepatitt (inkludert hepatocellulær eller kolestatisk leverskade) diagnostiseres bør olanzapinbehandlingen seponeres.

Nøytropeni
Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocytt- og/eller nøytrofiltall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargsdepresjon/toksisitet, hos pasienter med benmargsdepresjon forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller kjemoterapi, og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom. Nøytropeni er vanlig rapportert når olanzapin gis sammen med valproat (se pkt. 4.8).

Avslutning av behandling
Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme eller oppkast er rapportert i sjeldne tilfeller (≥0,01% and <0,1%) ved brå seponering av oral olanzapin.

QT-intervall
I kliniske studier hos pasienter behandlet med oral olanzapin, var QT_c -forlengelse av klinisk betydning (Fridericia QT-korreksjon [QT_c F] ≥ 500 millisekunder [msek] på noe tidspunkt etter baseline hos pasienter med baseline QTcF < 500 millisek) mindre vanlig (0,1 % -1 %). Det var ingen signifikant forskjell i relaterte hjerte-episoder sammenlignet med placebo. I kliniske studier med ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning eller ZYPADHERA var olanzapin ikke assosiert med vedvarende økning i absolutt QT eller i QT_c intervall. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QT_c -intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme
Forbigående interaksjon mellom venøs tromboembolisme (VTE) og olanzapinbehandling er rapportert som mindre vanlig bivirkning (≥ 0,1 % og < 1 %). Årsakssammenheng mellom forekomst av venøs tromboembolisme og behandling med olanzapin er ikke vist. Imidlertid skal alle mulige risikofaktorer for venøs tromboembolisme, f.eks immobilisering av pasienter, identifiseres og forebyggende tiltak iverksettes, ettersom schizofrenipasienter ofte har ervervede risikofaktorer for VTE.

Generell effekt på sentralnervesystemet
Som følge av olanzapins primære effekt på sentralnervesystemet, bør man utvise forsiktighet når legemidlet tas i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Kramper
Olanzapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall, eller som er utsatt for faktorer som kan nedsette krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert som mindre vanlig hos pasienter som behandles med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene var tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall rapportert.

Tardiv dyskinesi

I sammenlignende orale studier av opp til ett års varighet var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid ved lengre behandlingsvarighet. Hvis det forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin, bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres eller endog oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon
Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med oral olanzapin. Det anbefales at blodtrykket måles jevnlig på pasienter over 65 år.

Plutselig hjertestans
Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av plutselig hjertestans hos pasienter som behandles med olanzapin. I en retrospektiv kohort observasjonsstudie var risikoen for antatt plutselig hjertestans hos pasienter behandlet med olanzapin omtrent to ganger risikoen for pasienter som ikke brukte antipsykotika. I studien var risikoen for olanzapin sammenlignbar med risikoen for atypiske antipsykotika, inkludert i en poolet analyse.

Pediatrisk populasjon
Olanzapin er ikke indisert for bruk ved behandling av barn og ungdom. Studier hos pasienter i alderen 13-17 år viste flere uønskede reaksjoner, bl.a. vektøkning, forandringer i metabolske parametere og økte prolaktinnivåer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Bruk hos eldre pasienter (>75 år)
Informasjon om bruk av ZYPADHERA hos pasienter >75 år foreligger ikke. Som følge av biokjemiske og fysiologiske endringer og reduksjon av muskelmasse, anbefales ikke bruk av denne formuleringen hos denne undergruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får legemidler som kan forårsake hypotensjon eller sedasjon.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin
Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2 kan substanser som spesifikt induserer eller inhiberer dette isoenzymet, påvirke farmakokinetikken til olanzapin.

Induksjon av CYP1A2:
Metabolismen av olanzapin kan induseres av røyking og karbamazepin, som kan medføre reduserte konsentrasjoner av olanzapin. Kun mild til moderat økning i olanzapinclearance er observert. De kliniske konsekvenser er trolig begrensede, men klinisk monitorering anbefales og en økning i olanzapindosen kan vurderes hvis nødvendig (se avsnitt 4.2).

Inhibering av CYP1A2:
Fluvoksamin, en spesifikk CYP1A2 inhibitor, er vist å inhibere metabolismen av olanzapin signifikant. Gjennomsnittlig økning i C_{max} når olanzapin ble inntatt etter fluvoksamin var 54 % hos kvinnelige ikke-røykere og 77 % hos mannlige røykere. Gjennomsnittlig økning i AUC for olanzapin var henholdvis 52 % og 108 %. En lavere startdose olanzapin bør vurderes hos pasienter som bruker fluvoksamin eller andre CYP1A2 inhibitorer, som f.eks. ciprofloksacin. En reduksjon i olanzapindosen bør vurderes dersom det startes behandling med en CYP1A2 inhibitor.

Fluoksetin (en CYP2D6 inhibitor), enkeltdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin er ikke funnet å påvirke farmakokinetikken til olanzapin signifikant.

Olanzapins potensielle innvirkning på andre legemidler:
Olanzapin kan motvirke effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Det er derfor ikke forventet spesielle interaksjoner verifisert ved *in vivo* studier, hvor det ikke ble funnet inhibering av metabolismen til følgende aktive substanser: trisykliske antidepressiva (representerer hovedsakelig CYP2D6 reaksjonsveien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaksjon når det ble administrert samtidig med litium eller biperiden.

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på at det er nødvendig å justere valproatdoseringen etter introduksjon av kombinasjonsbehandling med olanzapin.

Generell CNS aktivitet
Forsiktighet skal utvises hos pasienter som konsumerer alkohol eller mottar legemidler som kan forårsake nedsatt aktivitet av sentralnervesystemet.

Samtidig bruk av olanzapin og anti-Parkinson legemidler hos pasienter med Parkinsons sykdom og demens anbefales ikke (se pkt. 4.4).

QT_c intervall
Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke QT_c intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ingen tilstrekkelige eller velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter bør rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med olanzapin. Siden erfaring med mennesker er begrenset, bør imidlertid olanzapin kun brukes av gravide hvis den potensielle fordelen rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert olanzapin) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming
I en studie av oral olanzapin hos ammende, friske kvinner ble olanzapin utskilt i brystmelk. Gjennomsnittlig eksponering av barnet (mg/kg) ved ”steady state”, ble estimert til å være 1,8 % av morens olanzapindose (mg/kg). Pasientene bør rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet
Effekten på fertilitet er ikke kjent (se pkt 5.3 for preklinisk informasjon).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier av effekt på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Siden olanzapin kan forårsake somnolens og svimmelhet, bør pasientene rådes til å vise forsiktighet ved bilkjøring og ved bruk av maskiner.

Etter hver injeksjon bør pasienter rådes til ikke å kjøre eller bruke maskiner resten av dagen på grunn av mulighet for et postinjeksjonsyndrom som kan føre til symptomer svarende til en olazapinoverdose (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Bivirkninger sett med olanzapinpamoate

Postinjeksjonsyndrom reaksjoner har forekommet med ZYPADHERA og har gitt symptomer tilsvarende en olanzapinoverdose (se pkt 4.2 og 4.4). Kliniske tegn og symptomer omfattet symptomer på sedasjon (varierer fra mild sedasjon til koma) og /eller delirium (inkludert forvirring, desorientering, opphisselse, angst og annen kognitiv svekkelse). Andre noterte symptomer inkluderer ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggresjon, svimmelhet, svakhet, hypertensjon og krampe.

Andre bivirkninger observert hos pasienter behandlet med ZYPADHERA var tilsvarende de som ble sett med oral olanzapin. Sedasjon (ZYPADHERA 8,2 %, placebo 2,0 %,) var den eneste bivirkningen som ble rapportert med statistisk signifikant høyere frekvens enn placebo i kliniske studier med ZYPADHERA. Av alle pasienter behandlet med ZYPADHERA ble sedasjon rapportert hos 4,7 % av pasientene.

I kliniske studier med ZYPADHERA var insidens av bivirkninger relatert til injeksjonsstedet ca. 8 %. Den vanligst rapporterte bivirkning relatert til injeksjonsstedet var smerte (5 %). Andre rapporterte bivirkninger var (etter synkende frekvens): Hudnoduler, erytem, uspesifikke reaksjoner på injeksjonsstedet, irritasjon, ødem, blåmerke, blødning, følelsesløshet. Disse hendelsene oppsto hos 0,1 til 1,1 % av pasientene.

I en gjennomgang av sikkerhetsdata fra kliniske studier og spontanrapporterte bivirkninger etter markedsføring ble absess på injeksjonsstedet sjelden (≥ 1/10 000 to < 1/1000) rapportert.

Bivirkninger sett med olanzapin

Bivirkningene nedenfor er observert etter administrering av olanzapin.

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyede prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, feber, leddsmerter, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapportering og i kliniske utprøvinger. Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili Leukopeni[10] Nøytropeni[10]		Trombocytopeni[11]	
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Hypersensitivitet[1][1]		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				
Vektøkning[1]	Forhøyede kolesterolnivåer[2,3] Forhøyede glukosenivåer[4]	Utvikling eller forverring av diabetes av og til assosiert med	Hypotermi[1][2]	

	Forhøyede triglyseridnivåer [2,5] Glukosuri Økt appetitt	ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4)[11]		
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi[6] Parkinsonisme[6] Dyskinesi[6]	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall[11] Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser) [11] Tardiv dyskinesi[11] Amnesi[9] Dysartri	Malignt neuroleptik asyndrom (se pkt. 4.4) [12] Seponering ssymptome r[7, 12]	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT_c-forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4) [11]	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon[10]		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse[9]		
Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørrhet.	Abdominal distensjon[9]	Pankreatitt[11]	
Sykdommer i lever og galleveier				
	Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt.4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) [11]	

Hud- og underhudssykdommer				
	Utslett	Fotosensibilitets-reaksjon Alopesi		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
	Artralgi[9]		Rabdomyolyse[11]	
Sykdommer i nyre og urinveier				
		Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm[11]		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				
				Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
	Erektil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ brystforstørrelse hos menn	Priapisme[12]	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni Utmattethet Ødem Feber[10] Smerter på injeksjonsstedet		Absess på injeksjonsstedet	
Undersøkelser				
Forhøyede plasmaprolaktinnivåer[8]	Forhøyet alkalisk fosfatase[10] Høy kreatinfosfokinase[11] Høy Gamma glutamyltransferase[10] Høy urinsyre[10]	Forhøyet total bilirubin		

[1] Klinisk signifikant vektøkning ble observert i alle baseline kroppsmasseindeks- (BMI-) kategorier. Etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager), var vektøkning ≥ 7 % av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), ≥ 15 % var vanlig (4,2 %) og ≥ 25 % var mindre vanlig (0,8 %). Ved langtidsbehandling (minst 48 uker) var vektøkning ≥ 7 %, ≥ 15 % og ≥ 25 % av baseline kroppsvekt svært vanlig (henholdsvis 64,4 %, 31,7 % og 12,3 %).

[2] Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider) var større hos pasienter uten tegn på lipiddysregulering ved baseline.

[3] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 5,17 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 6,2 mmol/l). Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/l) til høye verdier (≥ 6,2 mmol/l) var svært vanlig.

[4] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 5,56 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Forandringer i fastende glukose fra borderline ved baseline (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlig.

[5] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 1,69 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 2,26 mmol/l). Forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline (≥ 1,69 mmol/l - < 2,26 mmol/l) til høye verdier (≥ 2,26 mmol/l) var svært vanlig.

[6] I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos pasienter behandlet med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Pasienter behandlet med olanzapin hadde en lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljert informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

[7] Akutte symptomer som f.eks. svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme og oppkast er rapportert ved brå seponering av olanzapin.

[8] I kliniske studier på opptil 12 uker, oversteg plasmaprolaktinnivået den øvre grensen for normalområdet hos omtrent 30 % av pasientene som ble behandlet med olanzapin og hadde normal baseline prolaktinverdi. Majoriteten av disse pasientene hadde en mild økning og ble værende under to ganger øvre granse av normalverdien.

[9] Bivirkning identifisert fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

[10] Som vurdert fra målte verdier fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

[11] Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring hvor frekvensen er bestemt ved å benytte Olanzapin integrerte database.

[12] Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring med en frekvens som er estimert av det øvre sjiktet av 95% konfidensintervallet ved å benytte Olanzapin integrerte database.

Langtidseksponering (minst 48 uker)
Andelen av pasienter som hadde ugunstig, klinisk signifikant endring i vektøkning, glukose, total/LDL/HDL kolesterol eller triglyserid, økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte terapi i 9-12 måneder ble hastighet av økning i gjennomsnittlig blodglukose redusert etter ca. 6 måneder.

Ytterligere informasjon om spesielle grupper
I kliniske studier med demente eldre pasienter, var olanzapinbehandling assosiert med høyere mortalitet og hyppigere forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger ved bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormal gange og fall. Vanlige observasjoner var lungebetennelse, forhøyet kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens.

I kliniske studier hos pasienter med legemiddelindusert (dopaminagonist) psykose assosiert med Parkinsons sykdom, ble en forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo.

I en klinisk utprøvning hos pasienter med bipolar mani, resulterte kombinasjonsbehandling med valproat og olanzapin, i en nøytropeni-insidens på 4,1 %. En potensiell medvirkende faktor kunne være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økte verdier (> 10 %) av tremor, munntørrhet, økt appetit og vektøkning. Talevansker ble også rapportert som vanlige tilfeller. Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproeks, observerte man en økning i kroppsvekt fra baseline på ≥ 7 % hos 17,4 % av pasientene i løpet av akuttbehandlingen (opp til 6 uker). Olanzapin langtidsbehandling (opptil 12 mnd) for forebygging av nye episoder hos pasienter med bipolar lidelse, var assosiert med en økning på ≥ 7 % fra kroppsvekten ved baseline hos 39,9 % av pasientene.

Pediatrisk populasjon
Olanzapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdom under 18 år. Selv om det ikke er utført noen kliniske studier som har hatt til hensikt å sammenligne ungdom med voksne, er data fra ungdomsutprøvingene sammenlignet med data fra voksenutprøvingene.

Tabellen som følger oppsummerer bivirkningene rapportert med høyere frekvens hos ungdomspasienter (alder 13-17 år) enn hos voksne pasienter eller bivirkninger kun observert i korttids kliniske utprøvinger i ungdomspasienter. Klinisk signifikant vektøkning (≥ 7 %) ser ut til å opptre hyppigere i ungdomsgruppen sammenlignet med voksne utsatt for sammenlignbar eksponering. Størrelsen på vektøkning og andel ungdom som hadde klinisk signifikant vektøkning, var større ved langtidseksponering (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer *Svært vanlige:* Vektøkning[13], forhøyede triglyseridnivåer[14], økt appetitt. *Vanlige:* Forhøyede kolesterolnivåer[15]
Nevrologiske sykdommer *Svært vanlige:* Sedasjon (inkludert: hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer *Vanlige:* Munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier *Svært vanlige:* Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser *Svært vanlige:* Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøyede plasmaprolaktinnivåer[16].

[13] Ved korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning ≥ 7 % fra baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), ≥ 15 % fra baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og ≥ 25 % var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker) økte baselinevekt hos ungdom ≥ 7 % for 89,4 %, ≥ 15 % for 55,3 % og 29,1 % for ≥ 25 %. Hos ungdomspasientene var vektøkning størst hos pasienter som var overvektige eller fete ved baseline.

[14] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 1,016 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 1,467 mmol/l) og forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline (≥ 1,016 mmol/l - < 1,467 mmol/l) til høye verdier (≥ 1,467 mmol/l).

[15] Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra normale ved baseline (< 4,39 mmol/l) til høye verdier (≥ 5,17 mmol/l) var vanlig observasjon. Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline (≥ 4,39 - < 5,17 mmol/l) til høye verdier (≥ 5,17 mmol/l) var svært vanlig.

[16] Forhøyede plasmaprolaktinnivåer ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Dersom det observeres tegn og symptomer på overdose forenlig med postinjeksjonsyndrom, skal passende støttebehandlende tiltak iverksettes (se 4.4).

Selv om overdose er mindre sannsynlig ved parenteral enn ved oral administrasjon av legemidler, presenteres referanseinformasjon om overdose ved oral olanzapin nedenfor:

Tegn og symptomer
Svært vanlige symptomer ved overdose (insidens > 10 %) inkluderer takykardi, agitasjon/aggressivitet, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer, redusert bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinsk signifikante følger av overdose inkluderer delirium, konvulsjon, koma, mulig neuroleptisk malignt syndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi (< 2 % av overdosetilfellene) og sirkulatorisk kollaps. Dødelig utgang er rapportert for akutte overdoser så lavt som 450 mg, men overlevelse er også rapportert ved akutt overdose på 2 g oral olanzapin.

Behandling
Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin. Symptomatisk behandling og monitorering av vitale organfunksjoner bør startes avhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt. Frie luftveier skal sikres og opprettholdes. Bruk ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonistaktivitet, fordi beta-stimulering kan forverre hypotensjon. Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og monitorering bør fortsette til pasienten kommer seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepiner, ATC kode: N05A H03

Farmakodynamiske effekter
Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende legemiddel som viser en bred farmakologisk profil som involverer en rekke reseptorsystemer.

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet (K_i < 100 nM) for serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, kolinerge muskarinerge reseptorer M_1-M_5, α_1-adrenerge reseptorer og histamin H_1 reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT-, dopamin- og kolinerg-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin $5HT_2$ enn til dopamin D_2-reseptorene i *in vitro*-studier, og større 5HT2-aktivitet enn D_2-aktivitet i *in vivo*-modeller. Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, mens effekten på de striatale banene (A9) involvert i motoriske funksjoner var liten. Olanzapin reduserte en betinget unnvikelsesrespons (conditioned avoidance response), en test som indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser enn de som utløser katalepsi, en effekt som indikerer motoriske bivirkninger. I motsetning til visse andre antipsykotika, øker olanzapin responsen i en "angstdempende" test.

I en positron emisjon tomografi (PET)-studie hos pasienter behandlet med ZYPADHERA (300 mg/4 uker), var gjennomsnitt D_2 reseptorbinding 60 % eller høyere ved slutten av en 6 måneders periode; et nivå tilsvarende det som ble funnet under behandling med oral olanzapin.

Klinisk effekt
Effekten av ZYPADHERA i behandling og vedlikeholdsbehandling av schizofreni er tilsvarende effekten av den orale formuleringen av olanzapin.

Totalt 1469 schizofrene pasienter ble inkludert i 2 pivotale studier:
Den første, en 8-uker, placebokontrollert studie hos voksne pasienter (n=404) som hadde akutte psykotiske symptomer. Pasientene ble randomisert til å motta ZYPADHERA-injeksjoner 405 mg hver 4. uke, 300 mg hver 2. uke, 210 mg hver 2. uke eller placebo hver 2. uke. Tilleggsbehandling med orale antipsykotika var ikke tillatt. Total Positiv og Negativ Symptomskore (PANSS) viste signifikant

bedring fra baseline (baseline gjennomsnittlig Total PANSS 101) til endepunkt (gjennomsnittlig endring var -22,57, -26,32,-22,49 respektive) med hver dose ZYPADHERA (405 mg hver 4. uke, 300 mg hver 2. uke, 210 mg hver 2. uke) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig endring -8,51). Iflg. studievisits indikerte gjennomsnittlig endring fra baseline til endepunkt i PANSS totalskår ved dag 3, at pasienter i behandlingsgruppen 300 mg/2 uker og 405 mg/4 uker hadde statistisk signifikant større reduksjon i PANSS totalskår sammenlignet med placebo (-8,6, 8,2 og 5,2 respektive). Alle 3 ZYPADHERA behandlingsgrupper viste statistisk signifikant større bedring enn placebo ved slutten av uke 1. Disse resultatene støtter effekt av ZYPADHERA ved 8 ukers behandling og effekt av legemidlet observert så tidlig som 1 uke etter start av behandling med ZYPADHERA.

Den andre, en langtidsstudie hos klinisk stabile pasienter (n=1065) (baseline gjennomsnitt PANSS totalskår 54,33 til 57,75) som til å begynne med ble behandlet med oral olanzapin i 4 til 8 uker og deretter fortsatte med enten oral olanzapin eller ZYPADHERA i 24 uker. Tilleggsbehandling med orale antipsykotika var ikke tillatt. ZYPADHERA behandlingsgrupper på 150 mg og 300 mg hver andre uke (dosene ble samlet for analyse) og 405 mg hver 4. uke var ikke underlegne kombinerte doser på 10, 15 og 20 mg olanzapin (dosene ble samlet for analyse). Dette ble målt ved grad av eksaserbasjon av schizofrenisymptomer (respektive eksaserbasjonsrater var 10 %, 10 %, 7 %). Eksaserbasjon ble målt ved forverring av faktorer i PANSS-utledet BPRS positivskala og hospitalisering som følge av forverring av positive psykotiske symptomer. Den kombinerte gruppen 150 mg og 300 mg/2. uke var ikke underlegen gruppen 405 mg/4. uke (eksaserbasjonsrater 10 % i hver gruppe) ved 24 uker etter randomisering.

Pediatrisk populasjon
ZYPADHERA er ikke studert hos barn. Kontrollerte effektdata hos ungdom (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttids-effektstudier ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolar I-lidelse (3 uker), som omfattet færre enn 200 ungdommer. Oral olanzapin ble brukt som en fleksibel dose med start på 2,5 mg, og strakk seg opp til 20 mg/dag. I løpet av behandlingen med olanzapin, la ungdommene på seg signifikant mer enn voksne. Omfanget av forandringer i fastende totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større blant ungdommer enn hos voksne. Det foreligger ikke kontrollerte data vedrørende opprettholdelse av effekt ellerlangtidssikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8). Informasjon om langtidssikkerhet er primært begrenset til åpne, ikke kontrollerte data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er 10-N-glukuronid. Cytokrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrar til dannelsen av N-desmetyl og 2-hydroksymetyl metabolittene som begge viste signifikant mindre farmakologisk aktivitet *in vivo* enn olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktiviteten stammer fra uomdannet olanzapin.

Etter en enkel IM-injeksjon med ZYPADHERA starter en langsom oppløsning av olanzapinpamoatsaltet i muskelvevet og gir en jevn frisetting av olanzapin i mer enn fire uker. Frisettingen blir gradvis mindre innen åtte til tolv uker. Det er ikke behov for tilleggsbehandling med antipsykotika ved start av ZYPADHERA-behandling (se pkt. 4.2)

Kombinasjonen av frisettingsprofil og doseringsregime (IM-injeksjon hver andre eller fjerde uke) resulterer i vedvarende plasmakonsentrasjoner av olanzapin. Plasmakonsentrasjonene forblir målbare i flere måneder etter hver injeksjon med ZYPADHERA. Halveringstiden for olanzapin etter ZYPADHERA injeksjon er 30 dager, sammenlignet med 30 timer etter oral administrering. Absorpsjon og eliminasjon er fullstendig ca. seks til åtte måneder etter siste injeksjon.

Distribusjon
Oral olanzapin distribueres raskt. Olanzapins plasmaproteinbinding er cirka 93 % i konsentrasjonsintervallet fra 7 til 1000 ng/ml. I plasma er olanzapin hovedsakelig bundet til albumin og alfa-1-syre-glykoprotein.

Etter gjentatte IM injeksjoner av 150 til 300 mg ZYPADHERA hver andre uke, lå 10.- til 90.-percentilen av steady-state plasmakonsentrasjoner av olanzapin mellom 4,2 og 73,2 ng/ml. Plasmakonsentrasjonene observert i doseringsintervallet 150 mg hver fjerde uke til 300 mg hver andre uke illustrerer økt systemisk olanzapineksponering med økende ZYPADHERA-doser. I de tre første måneders behandling med ZYPADHERA, ble akkumulering av olanzapin observert, men det var ikke ytterligere akkumulering ved langtidsbruk (12 måneder) hos pasienter med injeksjon med inntil 300 mg hver andre uke.

Eliminasjon
Plasmaclearance etter oral olanzapin er lavere hos kvinner (18,9 l/time) versus menn (27,3 l/time) og hos ikke-røykere (18,6 l/time) versus røykere (27,7 l/time). Lignende farmakokinetiske forskjeller mellom menn og kvinner, og røykere og ikke-røykere ble observert i kliniske studier av ZYPADHERA. Imidlertid er betydningen av forskjellene i clearance grunnet kjønn og røyking liten i forhold til den generelle interindividuelle variasjonen.

Eldre
Spesifikke undersøkelser av eldre behandlet med ZYPADHERA er ikke utført. ZYPADHERA er ikke anbefalt til behandling av den eldre populasjon (65 år og eldre) uten at et veltolerert og effektivt oralt doseringsregime er etablert. Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden var forlenget (51,8 versus 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 versus 18,2 l/time) hos friske eldre (65 år og eldre) versus yngre forsøkspersoner. Den farmakokinetiske variasjonen hos eldre er innenfor området hos yngre. Hos 44 schizofrene pasienter > 65 år, var en dosering fra 5 til 20 mg/dag ikke forbundet med klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Nedsatt nyrefunksjon
Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min) versus friske frivillige gitt olanzapin oralt. En masse-balanse studie viste at cirka 57 % av radiomerket olanzapin ble gjenfunnet i urinen, hovedsakelig som metabolitter. Selv om pasienter med nedsatt nyrefunksjon ikke ble undersøkt med ZYPADHERA-behandling, anbefales det at et veltolerert og effektivt oralt doseringsregime etableres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon før behandling med ZYPADHERA startes (se pkt. 4.2).

Røykere
Hos røykere med lett nedsatt leverfunksjon gitt olanzapin oralt var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden (39,3 timer) forlenget og clearance (18,0 l/time) redusert, sammenlignet med friske, ikke-røykende forsøkspersoner (henholdsvis 48,8 timer og 14,1 l/time). Selv om pasienter med nedsatt leverfunksjon ikke ble undersøkt med ZYPADHERA-behandling, anbefales det at et veltolerert og effektivt oralt doseringsregime etableres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon før behandling med ZYPADHERA startes (se pkt. 4.2).

I en studie av oral olanzapin gitt kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner fantes det ingen forskjeller i de farmakokinetiske parametrene hos de tre populasjonene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Preklinisk sikkerhetsstudier ble gjennomført med olanzapinpamoatmonohydrat. Hovedfunnene i flerdose-toksisitetsstudier (rotte, hund), i en 2-årig rotte- karsinogenisitetstudie, og i reproduksjonstoksisitetstudier (rotte, kanin) var begrenset til reaksjoner på injeksjonsstedet der NOAEL ikke kunne fastslås. Ingen nye toksiske effekter fra systemisk eksponering kunne identifiseres. Imidlertid var systemiske konsentrasjoner i disse studiene generelt lavere enn konsentrasjoner sett ved effektnivå i orale studier. Informasjon for oral olanzapin gis for referanse.

Akutt (enkeltdose) toksisitet
Tegn på toksisitet etter oral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente antipsykotika: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, spyttsekresjon og hemmet vektøkning. De mediane letale doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunder tolererte orale enkeltdoser på opp til 100 mg/kg uten mortalitet. Kliniske tegn omfattet sedasjon, ataksi, tremor, økt hjertefrekvens, anstrengt respirasjon, miose og anoreksi. Hos aper medførte orale enkeltdoser på inntil 100 mg/kg til utmattelse, og høyere doser medførte halvt bevisstløs tilstand.

Toksisitet ved flerdose
I studier på mus med opp til tre måneders varighet, og på rotter og hunder med opp til ett års varighet, var CNS depresjon, antikolinerge effekter og perifere hematologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Toleranse overfor CNS-depresjon ble utviklet. Vekstparametre minket med høye doser. Reversible virkninger som var i overenstemmelse med forhøyet prolaktin hos rotter, omfattet redusert vekt av ovarier og uterus og morfologiske forandringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet: Påvirkning av de hematologiske parametrene ble observert i hver dyreart, inkludert doseavhengig reduksjon av sirkulerende leukocytter hos mus og ikke-spesifikk reduksjon av sirkulerende leukocytter hos rotter. Det ble imidlertid ikke observert tegn på benmargscytotoksisitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos enkelte hunder behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapineksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som får en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen uønsket effekt på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduksjonstoksisitet
Olanzapin viste ingen teratogene effekter. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Østralperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose), og reproduksjonsparametrene ble påvirket hos rotter som fikk 3 mg/kg (9 ganger maksimal human dose). Hos avkommet til rotter som hadde fått olanzapin, ble det observert forsinkelser i fosterutviklingen og et forbigående nedsatt aktivitetsnivå hos avkommet.

Mutagenitet
Oral olanzapin var ikke mutagent eller klastogent i en rekke standardtester som omfattet bakterielle mutasjonstester og *in vitro* og orale *in vivo* tester på pattedyr.

Karsinogenitet
På grunnlag av resultater fra orale studier med mus og rotter ble det konkludert med at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:
Ingen.

Fortynningsvæske:
Karmellosenatrium

Mannitol
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksyd (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn det som er nevnt i pkt 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

I hetteglass etter tilberedning: 24 timer. Dersom legemidlet ikke brukes straks, skal det ristes grundig for å blande suspensjonen igjen. Suspensjonen skal brukes umiddelbart etter at den er trukket opp i sprøyte.

Kjemisk og fysisk stabilitet av suspensjonen i hetteglass i 24 timer ved 20-25 °C er vist. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og betingelser før bruk brukerens, ansvar og skal normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 20-25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

300 mg pulver: Type I glass, hetteglass. Bromobutyl gummipropp med olivenfarget forsegling.
3 ml fortynningsvæske: Type 1 glass hetteglass. Butyl gummipropp med fiolett forsegling.
En kartong inneholder et hetteglass med pulver og et hetteglass med fortynningsvæske, en Hypodermic 3 ml sprøyte med fast 19-gauge, 38 mm kanyle med sikkerhetshette, en 19-gauge, 38 mm Hypodermic kanyle med sikkerhetshette og to 19-gauge, 50 mm Hypodermic kanyler med sikkerhetshette.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

KUN TIL DYP INTRAMUSKULÆR GLUTEAL INJEKSJON.
SKAL IKKE ADMINISTRERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

<u>Tilberedning</u>

TRINN 1: Klargjøring av materiell
Bruk av hansker anbefales da ZYPADHERA kan være hudirriterende.

ZYPADHERA pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon, skal kun tilberedes med fortynningsvæsken som følger med i pakningen. Bruk standard aseptisk teknikk for tilberedning av parenterale produkter.

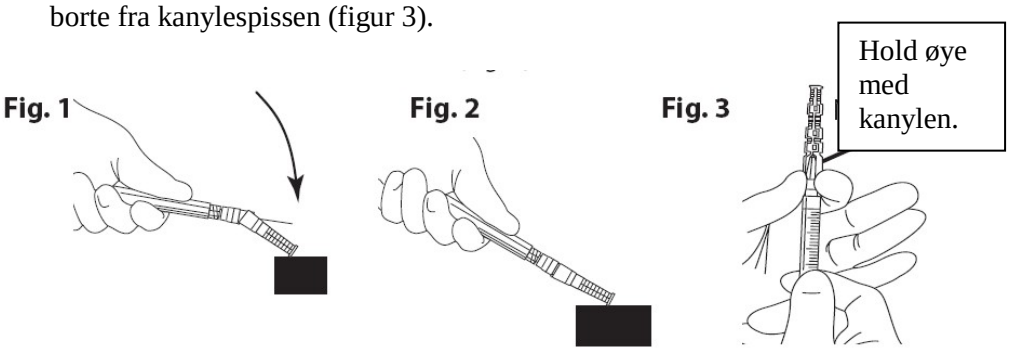
TRINN 2: Beregning av mengde fortynningsvæske for tilberedning
Denne tabellen viser mengde fortynningsvæske som skal benyttes for tilberedning av ZYPADHERA pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

ZYPADHERA styrke på hetteglass (mg)	Mengde fortynningsvæske som skal tilsettes (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Det er viktig å være klar over at det er mer fortynningsvæske i hetteglasset enn det som behøves for tilberedning.

TRINN 3: Tilberedning av ZYPADHERA

1. Løsne pulveret ved å knipse forsiktig på hetteglasset.
2. Åpne Hypodermic sprøyte og kanyle med sikkerhetshette. Trekk av folien og ta ut utstyret. Fest en sprøyte (hvis den ikke allerede sitter på) til Luerkoblingen på utstyret med en lett skrubevegelse. Fest kanylen fast på utstyret ved å trykke og så vri med klokken; sikkherhetshetten kan så trekkes rett av kanylen. Dersom instruksjonene ikke følges, kan det føre til skade fra sprøytestikk.
3. Trekk opp i sprøyten den aktuelle mengde fortynningsvæske (beregnet i trinn 2).
4. Injiser fortynningsvæsken i hetteglasset med pulver.
5. Trekk ut luft for å utjevne trykket i hetteglasset.
6. Fjern kanylen mens hetteglasset holdes rett opp og ned for å forhindre at fortynningsvæske renner ut.
7. Sett på sikkerhetshetten. Bruk enhåndsteknikk ved å FORSIKTIG presse sikkerhetshetten mot et flatt underlag. MENS SIKKHERHETSHETTEN PRESSES (figur 1) MOT UNDERLAGET, SETTES KANYLEN INN I SIKKERHETSHETTEN MED FAST GREP (figur 2).
8. Se etter at kanylen er stukket helt inn i sikkerhetshetten . Når kanylen med sikkerhetshette skal fjernes fra sprøyten, må det kun gjøres ved en spesiell prosedyre. Den fjernes ved å ta tak i Luerfestet på sikkerhetshetten med tommel og pekefinger mens man holder de andre fingrene borte fra kanylespissen (figur 3).



9. Hetteglasset bankes fast mot hardt underlag flere ganger til pulveret ikke lenger kan ses. Beskytt underlaget slik at det ikke blir for hardt. (Se figur A)

Figur A: For å blande; bank fast mot underlaget

10. Kontroller at det ikke er klumper i hetteglasset. Pulver som ikke er suspendert ses som gule, tørre klumper som festes på glassveggen. Ytterligere banking kan være nødvendig dersom det fortsatt er klumper (se figur B).

Ikke suspendert: synlige klumper Suspendert: ingen klumper

Figur B: Sjekk for ikke suspendert pulver og gjenta bankingen hvis nødvendig.

11. Ryst hetteglasset grundig til suspensjonen ser glatt ut, med jevn farge. Suspensjonen skal være gul og blakket (se figur C).

Figur C: Ryst hetteglasset kraftig

Dersom det dannes skum, la hetteglasset stå til skummet forsvinner. Dersom produktet ikke benyttes umiddelbart, skal det rystes kraftig for å suspendere. Tilberedt ZYPADHERA er stabilt inntil 24 timer i hetteglasset.

Administrering

TRINN 1: Injeksjon av ZYPADHERA

Denne tabellen viser mengde ZYPADHERA suspensjon som skal injiseres. Suspensjonkonsentrasjon er 150 mg/ml olanzapin.

Dose (mg)	Mengde som skal injiseres (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Avgjør hvilken kanyle som skal benyttes til administrering. For overvektige pasienter anbefales å brukes 50 mm :

- Dersom 50 mm kanyle brukes til injeksjonen festes 38 mm kanyle med sikkerhetshette til sprøyten for å trekke opp det nødvendige volum av suspensjonen
- Dersom 38 mm kanyle brukes til injeksjonen festes 50 mm kanyle med sikkerhetshette til sprøyten for å trekke opp det nødvendige volum av suspensjonen.

2. Trekk sakte opp ønsket mengde. Noe overskudd vil bli igjen i hetteglaset.
3. Sett på sikkerhetshetten og fjern kanylen fra sprøyten.
4. Fest 50 mm eller 38 mm (den som passer pasienten) kanyle med sikkerhetshette til sprøyten før injeksjon. Suspensjonen skal injiseres umiddelbart etter at den er trukket opp fra hetteglasset.
5. Velg og gjør klar injeksjonsstedet for gluteal injeksjon. MÅ IKKE INJISERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.
6. Etter at kanylen er stukket inn, aspireres i noen sekunder for å være sikker på at det ikke kommer opp blod. Dersom blod trekkes opp i sprøyten, skal sprøyten og dosen kastes og det gjøres ny tilberedning og administreringsprosedyre. Injeksjonen skal gjøres med jevnt, sammenhengende trykk.

INJEKSJONSSTEDET SKAL IKKE MASSERES.

7. Fest sikkerhetshetten (figur 1 og 2).
8. Kast hetteglass, sprøyte, brukte kanyler, ekstra kanyle og ubrukt fortynningsvæske ifølge gjeldende kliniske prosedyrer. Hetteglasset er kun til engangsbruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/479/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2008
Dato for siste fornyelse: 26.august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (Eurpean Medicines Agency, EMA): http://www.ema.europa.eu

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPADHERA 405 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder olanzapinpamoatmonohydrat tilsvarende 405 mg olanzapin. Etter tilberedning inneholder hver ml suspensjon 150 mg olanzapin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske (fortynningsvæske) til depotinjeksjonsvæske, suspensjon:

Pulver: gult pulver.

Fortynningsvæske: klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne som er tilstrekkelig stabilisert under akuttbehandling med oral olanzapin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ZYPADHERA 405 mg pulver og fortynningsvæske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon må ikke forveksles med olanzapin 10 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Dosering

For å fastslå tolerabilitet og respons skal behandling initieres med oral olanzapin før administrering av ZYPADHERA.

For å bestemme første dose av ZYPADHERA bør doseringsskjema i tabell 1 overveies brukt for alle pasienter.

Tabell 1 Anbefalt doseringsskjema for forholdet mellom oral olanzapin og ZYPADHERA

Target oral olanzapindose	Anbefalt startdose for ZYPADHERA	Vedlikeholdsdose etter 2 måneders ZYPADHERA-behandling
10 mg/dag	210 mg/2 uker eller 405 mg/4 uker	150 mg/2 uker eller 300 mg/4 uker
15 mg/dag	300 mg/2 uker	210 mg/2 uker eller 405 mg/4 uker
20 mg/dag	300 mg/2 uker	300 mg/2 uker

Dosejustering

Pasienter skal følges nøye for tegn på tilbakefall i første til andre måned av behandlingen. Ved antipsykotisk behandling kan bedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter bør følges nøye i denne perioden. Under behandlingen kan dosen tilpasses på basis av individuell klinisk status. Etter klinisk revurdering kan dosen tilpasses innen området 150 mg til 300 mg hver andre uke eller 300 mg til 405 mg hver fjerde uke (tabell 1).

Tilleggsbehandling
Tillegg av oral olanzapin var ikke tillatt i de dobbelt-blinde kliniske studiene. Dersom oral olanzapin er indisert, skal total dose fra begge formuleringer ikke overstige den korresponderende maksimale orale olanzapindosen på 20 mg/dag.

Bytte til andre antipsykotiske legemidler
Det foreligger ikke systematisk innhentede data for å bytte pasienter fra ZYPADHERA til andre antipsykotiske legemidler. Den langsomme oppløsning av olanzapinpamoatsaltet gir en langsom vedvarende frisetting av olanzapin som er fullført seks til åtte måneder etter siste injeksjon. Som følge av dette er overvåking av lege, spesielt de 2 første månedene etter avsluttet ZYPADHERA-behandling, nødvendig når bytte til et annet antipsykotisk legemiddel er vurdert av medisinske årsaker.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter
ZYPADHERA er ikke systematisk undersøkt hos eldre pasienter (> 65 år).
ZYPADHERA anbefales ikke til eldre populasjon, med mindre et veltolerert og effektivt oralt olanzapin-doseregime er etablert. En lavere startdose (150 mg/4 uker) er ikke rutinemessig indisert, men bør overveies hos pasienter 65 år og over, når kliniske faktorer tilsier dette (se pkt. 4.4). Oppstart av behandling med ZYPADHERA hos pasienter > 75 år anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon
Med mindre et veltolerert og effektivt oralt olanzapin-doseregime er etablert hos slike pasienter, skal ZYPADHERA ikke benyttes. En lavere startdose (150 mg/4 uker) bør overveies hos slike pasienter. I tilfeller av moderat nedsatt leverfunksjon (cirrhose, Child-Pugh klasse A eller B) bør startdosen være 150 mg hver 4. uke og kun økes med forsiktighet.

Røykere
Det er ikke nødvendig med rutinemessig endring av startdosen og doseringsområdet hos ikke-røykere i forhold til røykere. Røyking kan indusere olanzapinmetabolisme. Klinisk overvåkning er anbefalt, og en økning i olanzapindose kan vurderes hvis det er nødvendig (se pkt. 4.5).

Når mer enn én parameter som kan føre til langsommere metabolisme er tilstede (kvinner, eldre, ikke-røykere), bør man vurdere å redusere dosen. Opptrapping av dosen, når indisert, bør utføres med forsiktighet hos slike pasienter.

Pediatrisk populasjon
Sikkerheten og effekten av ZYPADHERA hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelig data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

KUN TIL INTRAMSUSKULÆR BRUK. SKAL IKKE ADMINISTRERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT (se pkt. 4.4).

ZYPADHERA skal kun administreres ved dyp intramuskulær gluteal injeksjon av helsepersonell som er trenet i relevant injeksjonsteknikk. Injeksjon skal foretas under forhold som gir mulighet for postinjeksjon-observasjon og som har tilgang på medisinsk behandling i tilfelle overdose.

Etter hver injeksjon skal pasienter observeres av kvalifisert personale i minst 3 timer for tegn og symptomer som tyder på olanzapinoverdose, i lokaler som har mulighet for medisinsk behandling.Idet

pasienten forlater lokalet skal det fastslås at pasienten er våken, kan orientere seg og at det ikke er tegn eller symptomer på overdose. Dersom det er mistanke om overdose, skal nøye medisinsk overvåkning og kontroll fortsette inntil eksaminasjon indikerer at tegn og symptomer har opphørt (se pkt. 4.4). Observasjonstiden på 3 timer bør forlenges som klinisk relevant for pasienter som viser tegn og symptomer på overdose av olanzapin.

Se pkt 6.6 for bruksanvisning.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Pasienter med kjent risiko for trangvinklet glaukom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er spesielt viktig at korrekt injeksjonsteknikk benyttes for å unngå utilsiktet intravaskulær eller subkutan injeksjon (se pkt. 6.6).

Bruk hos pasienter som er i akutt agitasjonsfase eller alvorlig psykotisk fase
For å sikre rask symptomkontroll skal ZYPADHERA ikke benyttes til behandling av pasienter med schizofreni som befinner seg i akutt agitasjonsfase eller alvorlig psykotisk fase.

Postinjeksjonsyndrom
I kliniske studier før markedsføring, ble reaksjoner forenlig med tegn og symptomer på olanzapinoverdose rapportert hos pasienter etter injeksjon av ZYPADHERA. Dette skjedde ved <0,1 % av injeksjonene og hos ca. 2 % av pasientene. De fleste av disse pasientene utviklet symptomer på sedasjon (fra mild alvorlighetsgrad til koma) og/eller delirium (inkludert forvirring, desorientering, agitasjon, angst og annen kognitiv svekkelse). Andre registrerte symptomer inkluderer ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggresjon, svimmelhet, svakhet, hypertensjon og kramper. I de fleste tilfeller oppsto begynnende tegn og symptomer relatert til denne reaksjonen innen 1 time etter injeksjon, og i alle tilfeller ble fullstendig recovery oppnådd innen 24-72 timer etter injeksjon. Reaksjoner oppsto sjelden (< 1 av 1000 injeksjoner) mellom 1 og 3 timer, og svært sjelden (<1 av 10 000 injeksjoner) etter 3 timer. Pasienter bør gjøres oppmerksomme på mulig risiko og behov for observasjon i 3 timer i lokaler med mulighet for medisinsk behandling hver gang ZYPADHERA administreres. Rapporterte tilfeller av postinjeksjonsyndrom etter ZYPADHERA fikk markedsføringstillatelse har generelt vært i samsvar med det som ble sett i kliniske studier.

Etter hver injeksjon skalpasienter observeres av kvalifisert helsepersonell i lokaler med mulighet for medisinsk behandling i minst 3 timer for tegn og symptomer på olanzapinoverdose.

Idet pasienten forlater lokalet skal det fastslås at pasienten er våken, kan orientere seg og at det ikke er tegn og symptomer på overdose. Dersom overdose mistenkes, skal nøye medisinsk overvåkning og kontroll fortsette inntil undersøkelse indikerer at tegn og symptomer er over. Observasjonstiden på 3 timer bør forlenges for pasienter som viser tegn og symptomer på overdose av olanzapin hvis det er klinisk hensiktsmessig.

Pasienter skal informeres om at de resten av dagen etter injeksjon må være oppmerksomme på tegn og symptomer på overdose som en postinjeksjonhendelse, de må ha mulighet for å skaffe hjelp om nødvendig og skal ikke kjøre bil eller betjene maskiner. (se pkt. 4.7).

Dersom bruk av parenterale benzodiazepiner er essensielt for å håndtere bivirkninger etter injeksjon, anbefales nøye evaluering av klinisk status for økt sedasjon og kardiorespiratorisk depresjon (se pkt. 4.5).

Uønskede medisinske hendelser relatert til injeksjonsstedet

Den mest vanlig rapporterte bivirkning relatert til injeksjonssted var smerte. De fleste av disse reaksjonene ble rapportert å være av mild eller moderat alvorlighet. Ved bivirkninger knyttet til injeksjonsstedet, skal passende tiltak iverksettes for å håndtere dette (se pkt. 4.8).

Demensrelatert psykose og/eller atferdsforstyrrelser
Olanzapin er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med demensrelatert psykose og/eller atferdsforstyrrelser på grunn av. økt mortalitet og risiko for cerebrovaskulære insult. I placebokontrollerte kliniske studier (6 – 12 ukers varighet) hos eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78 år) med demensrelatert psykose og/eller atferdsforstyrrelser var det en dobling i mortalitet blant pasienter behandlet med oral olanzapin, sammenlignet med placebobehandlede pasienter (henholdsvis 3,5 % mot 1,5 %). Den økte mortaliteten var ikke assosiert med olanzapindosen (gjennomsnittlig daglig dose 4,4 mg) eller varighet av behandlingen. Risikofaktorer som kan predisponere for økt mortalitet i denne pasientpopulasjonen er: alder > 65 år, dysfagi, sedasjon, feilernæring og dehydrering, lungesykdom (f.eks. lungebetennelse med eller uten aspirasjon) eller samtidig bruk av benzodiazepiner. Den økte mortaliteten blant pasienter behandlet med oral olanzapin sammenlignet med placebobehandlede var imidlertid uavhengig av disse risikofaktorene.

I de samme kliniske studier ble cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE, f.eks. hjerneslag, transitorisk iskemisk anfall), inkludert dødsfall rapportert. Det var en tredobling av forekomst av CVAE hos pasienter behandlet med oral olanzapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % mot 0,4 %). Alle pasienter behandlet med oral olanzapin og placebo som fikk en CVAE, hadde pre-eksisterende risikofaktorer. Alder > 75 år og vaskulær/blandet demens ble funnet å være risikofaktorer for CVAE i forbindelse med olanzapinbehandling. Effekt av olanzapin ble ikke vist i disse studiene.

Parkinsons sykdom
Bruk av olanzapin i behandling av dopaminagonistassosiert psykose hos pasienter med Parkinsons sykdom anbefales ikke. I kliniske studier ble forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo (se pkt. 4.8), og oral olanzapin var ikke mer effektiv enn placebo i behandling av psykotiske symptomer. I disse forsøkene ble pasientene ved studiestart stabilisert på den laveste effektive dose av antiparkinson-legemidlet (dopaminagonist) og forble på det samme antiparkinson-legemidlet og samme doser gjennom hele studien. Oral olanzapin ble startet på 2,5 mg/døgn og titrert opp til maks. 15 mg/døgn, basert på utprøvers vurdering.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)
NMS er en potensielt livstruende tilstand som er forbundet med antipsykotiske legemidler. Sjeldne tilfeller rapportert som NMS er også rapportert i forbindelse med oral olanzapin. De kliniske manifestasjonene av NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Ytterligere tegn kan inkludere forhøyet kreatininfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner av NMS, skal alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

Hyperglykemi og diabetes
Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller, er rapportert mindre vanlig (se pkt 4.8). I noen tilfeller er forutgående vektøkning rapportert, hvilket kan være en disponerende faktor. Hensiktsmessig klinisk overvåkning anbefales i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks. blodsukkermåling ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter årlig. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZYPADHERA, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og diabetikere eller pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus bør kontrolleres regelmessig for forverring av glukosekontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig. f.eks. ved oppstart, 4, 8 og 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert kvartal.

Lipidendringer

Uønskede lipidendringer er sett hos olanzapinbehandlede pasienter i placebokontrollerte studier (se pkt.4.8). Lipidendringer bør behandles klinisk relevant, spesielt hos dyslipidemiske pasienter og pasienter med risikofaktorer for utvikling av lipidsykdommer. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert ZYPADHERA, bør observeres med hensyn på lipider i henhold til retningslinjer for antipsykotika f.eks.ved oppstart, 12 uker etter olanzapin behandlingsstart og deretter hvert 5. år.

Antikolinerg aktivitet
Selv om olanzapin viste antikolinerg aktivitet *in vitro*, viste erfaring fra kliniske studier en lav forekomst av relaterte hendelser. Ettersom klinisk erfaring med olanzapin til pasienter med andre samtidige sykdommer er begrenset, tilrådes imidlertid forsiktighet ved forskrivning til pasienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslektede tilstander.

Leverfunksjon
Forbigående, asymptomatiske økninger av leveraminotransferaser ALAT og ASAT har vært en vanlig observasjon, spesielt tidlig i behandlingen. Forsiktighet bør utvises og nøye oppfølging igangsettes hos pasienter med forhøyet ALAT og/eller ASAT, hos pasienter med tegn og symptomer på nedsatt leverfunksjon, hos pasienter med tilstander forbundet med begrenset leverfunksjon og hos pasienter som behandles med potensielle hepatotoksiske legemidler. I tilfeller hvor hepatitt (inkludert hepatocellulær eller kolestatisk leverskade) diagnostiseres bør olanzapinbehandlingen seponeres.

Nøytropeni
Forsiktighet bør utvises hos pasienter med lavt leukocytt- og/eller nøytrofiltall uansett årsak, hos pasienter som behandles med legemidler kjent for å forårsake nøytropeni, hos pasienter med tidligere legemiddelindusert benmargsdepresjon/toksisitet, hos pasienter med benmargsdepresjon forårsaket av samtidig sykdom, strålebehandling eller kjemoterapi, og hos pasienter med hypereosinofile tilstander eller myeloproliferativ sykdom. Nøytropeni er vanlig rapportert når olanzapin gis sammen med valproat (se pkt. 4.8).

Avslutning av behandling
Akutte symptomer som svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme eller oppkast er rapportert i sjeldne tilfeller (≥0,01 % and <0,1 %) ved brå seponering av oral olanzapin.

QT-intervall
I kliniske studier hos pasienter behandlet med oral olanzapin, var QT_c -forlengelse av klinisk betydning (Fridericia QT-korreksjon [QT_c F] ≥ 500 millisekunder [msek] på noe tidspunkt etter baseline hos pasienter med baseline QT_c F < 500 millisek) mindre vanlig (0,1 % -1 %). Det var ingen signifikant forskjell i relaterte hjerte-episoder sammenlignet med placebo. I kliniske studier med ZYPREXA pulver til injeksjonsvæske, oppløsning eller ZYPADHERA var olanzapin ikke assosiert med vedvarende økning i absolutt QT eller i QT_c intervall. Man skal likevel utvise forsiktighet når olanzapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QT_c -intervallet, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

Tromboembolisme
Forbigående interaksjon mellom venøs tromboembolisme (VTE) og olanzapinbehandling er rapportert som mindre vanlig bivirkning (≥ 0,1 % og < 1 %). Årsakssammenheng mellom forekomst av venøs tromboembolisme og behandling med olanzapin er ikke vist. Imidlertid skal alle mulige risikofaktorer for venøs tromboembolisme, f.eks immobilisering av pasienter, identifiseres og forebyggende tiltak iverksettes, ettersom schizofrenipasienter ofte har ervervede risikofaktorer for VTE.

Generell effekt på sentralnervesystemet
Som følge av olanzapins primære effekt på sentralnervesystemet, bør man utvise forsiktighet når legemidlet tas i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol. Fordi olanzapin viser dopaminantagonisme *in vitro*, kan olanzapin hemme effekten av direkte eller indirekte dopaminagonister.

Kramper
Olanzapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfall, eller som er utsatt for faktorer som kan nedsette krampeterskelen. Krampeanfall er rapportert som mindre vanlig hos pasienter som behandles med olanzapin. I de fleste av disse tilfellene var tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall rapportert.

Tardiv dyskinesi
I sammenlignende orale studier av opp til ett års varighet var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst av behandlingsrelatert dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øker imidlertid ved lengre behandlingsvarighet. Hvis det forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient under behandling med olanzapin, bør dosereduksjon eller seponering overveies. Disse symptomene kan temporært forverres eller endog oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Postural hypotensjon
Postural hypotensjon ble i enkelte tilfeller observert hos eldre i kliniske studier med oral olanzapin. Det anbefales at blodtrykket måles jevnlig på pasienter over 65 år.

Plutselig hjertestans
Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av plutselig hjertestans hos pasienter som behandles med olanzapin. I en retrospektiv kohort observasjonsstudie var risikoen for antatt plutselig hjertestans hos pasienter behandlet med olanzapin omtrent to ganger risikoen for pasienter som ikke brukte antipsykotika. I studien var risikoen for olanzapin sammenlignbar med risikoen for atypiske antipsykotika, inkludert i en poolet analyse.

Pediatrisk populasjon
Olanzapin er ikke indisert for bruk ved behandling av barn og ungdom. Studier hos pasienter i alderen 13-17 år viste flere uønskede reaksjoner, bl.a. vektøkning, forandringer i metabolske parametere og økte prolaktinnivåer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Bruk hos eldre pasienter (>75 år)
Informasjon om bruk av ZYPADHERA hos pasienter >75 år foreligger ikke. Som følge av biokjemiske og fysiologiske endringer og reduksjon av muskelmasse, anbefales ikke bruk av denne formuleringen hos denne undergruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får legemidler som kan forårsake hypotensjon eller sedasjon.

Potensielle interaksjoner som påvirker olanzapin
Ettersom olanzapin metaboliseres av CYP1A2 kan substanser som spesifikt induserer eller inhiberer dette isoenzymet, påvirke farmakokinetikken til olanzapin.

Induksjon av CYP1A2:
Metabolismen av olanzapin kan induseres av røyking og karbamazepin, som kan medføre reduserte konsentrasjoner av olanzapin. Kun mild til moderat økning i olanzapinclearance er observert. De kliniske konsekvenser er trolig begrensede, men klinisk monitorering anbefales og en økning i olanzapindosen kan vurderes hvis nødvendig (se avsnitt 4.2).

Inhibering av CYP1A2:

Fluvoksamin, en spesifikk CYP1A2 inhibitor, er vist å inhibere metabolismen av olanzapin signifikant. Gjennomsnittlig økning i C_{max} når olanzapin ble inntatt etter fluvoksamin var 54 % hos kvinnelige ikke-røykere og 77 % hos mannlige røykere. Gjennomsnittlig økning i AUC for olanzapin var henholdvis 52 % og 108 %. En lavere startdose olanzapin bør vurderes hos pasienter som bruker fluvoksamin eller andre CYP1A2 inhibitorer, som f.eks. ciprofloksacin. En reduksjon i olanzapindosen bør vurderes dersom det startes behandling med en CYP1A2 inhibitor.

Fluoksetin (en CYP2D6 inhibitor), enkeltdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin er ikke funnet å påvirke farmakokinetikken til olanzapin signifikant.

Olanzapins potensielle innvirkning på andre legemidler:
Olanzapin kan motvirke effekten av direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin hemmer ikke de viktigste CYP450 isoenzymer *in vitro* (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Det er derfor ikke forventet spesielle interaksjoner verifisert ved *in vivo* studier, hvor det ikke ble funnet inhibering av metabolismen til følgende aktive substanser: trisykliske antidepressiva (representerer hovedsakelig CYP2D6 reaksjonsveien), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaksjon når det ble administrert samtidig med litium eller biperiden.

Terapeutisk monitorering av valproatnivået i plasma tyder ikke på at det er nødvendig å justere valproatdoseringen etter introduksjon av kombinasjonsbehandling med olanzapin.

Generell CNS aktivitet
Forsiktighet skal utvises hos pasienter som konsumerer alkohol eller mottar legemidler som kan forårsake nedsatt aktivitet av sentralnervesystemet.

Samtidig bruk av olanzapin og anti-Parkinson legemidler hos pasienter med Parkinsons sykdom og demens anbefales ikke (se pkt. 4.4).

QT_c intervall
Forsiktighet skal utvises dersom olanzapin blir gitt samtidig med legemidler kjent for å øke QT_c intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ingen tilstrekkelige eller velkontrollerte studier med gravide kvinner. Pasienter bør rådes til å informere lege hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med olanzapin. Siden erfaring med mennesker er begrenset, bør imidlertid olanzapin kun brukes av gravide hvis den potensielle fordelen rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert olanzapin) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming
I en studie av oral olanzapin hos ammende, friske kvinner ble olanzapin utskilt i brystmelk. Gjennomsnittlig eksponering av barnet (mg/kg) ved ”steady state”, ble estimert til å være 1,8 % av morens olanzapindose (mg/kg). Pasientene bør rådes til å ikke amme hvis de tar olanzapin.

Fertilitet
Effekten på fertilitet er ikke kjent (se pkt 5.3 for preklinisk informasjon)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier av effekt på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Siden olanzapin kan forårsake somnolens og svimmelhet, bør pasientene rådes til å vise forsiktighet ved bilkjøring og ved bruk av maskiner.

Etter hver injeksjon bør pasienter rådes til ikke å kjøre eller bruke maskiner resten av dagen på grunn av mulighet for et postinjeksjonsyndrom som kan føre til symptomer svarende til en olazapinoverdose (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Bivirkninger sett med olanzapinpamoate

Postinjeksjonsyndrom reaksjoner har forekommet med ZYPADHERA og har gitt symptomer tilsvarende en olanzapinoverdose (se pkt 4.2 og 4.4). Kliniske tegn og symptomer omfattet symptomer på sedasjon (varierer fra mild sedasjon til koma) og /eller delirium (inkludert forvirring, desorientering, opphisselse, angst og annen kognitiv svekkelse). Andre noterte symptomer inkluderer ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggresjon, svimmelhet, svakhet, hypertensjon og krampe.

Andre bivirkninger observert hos pasienter behandlet med ZYPADHERA var tilsvarende de som ble sett med oral olanzapin. Sedasjon (ZYPADHERA 8,2 %, placebo 2,0 %,) var den eneste bivirkningen som ble rapportert med statistisk signifikant høyere frekvens enn placebo i kliniske studier med ZYPADHERA. Av alle pasienter behandlet med ZYPADHERA ble sedasjon rapportert hos 4,7 % av pasientene.

I kliniske studier med ZYPADHERA var insidens av bivirkninger relatert til injeksjonsstedet ca. 8 %. Den vanligst rapporterte bivirkning relatert til injeksjonsstedet var smerte (5 %). Andre rapporterte bivirkninger var (etter synkende frekvens): Hudnoduler, erytem, uspesifikke reaksjoner på injeksjonsstedet, irritasjon, ødem, blåmerke, blødning, følelsesløshet. Disse hendelsene oppsto hos 0,1 til 1,1 % av pasientene.

I en gjennomgang av sikkerhetsdata fra kliniske studier og spontanrapporterte bivirkninger etter markedsføring ble absess på injeksjonsstedet sjelden (≥ 1/10 000 to < 1/1000) rapportert.

Bivirkninger sett med olanzapin

Bivirkningene nedenfor er observert etter administrering av olanzapin.

Voksne

De hyppigst (sett i ≥ 1 % av pasientene) rapporterte bivirkninger assosiert med bruk av olanzapin i kliniske utprøvinger var somnolens, vektøkning, eosinofili, forhøyede prolaktin-, kolesterol-, glukose- og triglyseridnivåer (se pkt. 4.4), glukosuri, økt appetitt, svimmelhet, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, nøytropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, antikolinerge effekter, forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), utslett, asteni, utmattethet, feber, leddsmerter, økt alkalisk fosfatase, høy gamma glutamyltransferase, høy urinsyre, høy kreatinkinase og ødem.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og laboratorieundersøkelser observert fra spontanrapportering og i kliniske utprøvinger. Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
	Eosinofili Leukopeni[10] Nøytropeni[10]		Trombocytopeni[11]	
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Hypersensitivitet[11]		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				
Vektøkning[1]	Forhøyede kolesterolnivåer[2,3] Forhøyede glukosenivåer[4] Forhøyede triglyseridnivåer[2,5] Glukosuri Økt appetitt	Utvikling eller forverring av diabetes av og til assosiert med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt 4.4)[11]	Hypotermi[12]	
Nevrologiske sykdommer				
Somnolens	Svimmelhet Akatisi[6] Parkinsonisme[6] Dyskinesi[6]	Krampeanfall hvor det i de fleste tilfellene var rapportert om tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall[11] Dystoni (inkludert ufrivillige øyebevegelser)[11] Tardiv dyskinesi[11] Amnesi[9] Dysartri	Malignt neuroleptik asyndrom (se pkt. 4.4)[12] Seponeringssymptomer[7, 12]	
Hjertesykdommer				
		Bradykardi QT_c-forlengelse (se pkt. 4.4)	Ventrikulær takykardi/fibrillasjon, plutselig død (se pkt. 4.4)[11]	
Karsykdommer				
Ortostatisk hypotensjon[10]		Tromboembolisme (inkludert lunge-emboli og dyp venetrombose) (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
		Epistakse[9]		

Gastrointestinale sykdommer				
	Milde, forbigående antikolinerge effekter inkludert forstoppelse og munntørrhet.	Abdominal distensjon[9]	Pankreatitt[11]	
Sykdommer i lever og galleveier				
	Forbigående, asymptomatiske forhøyelser av leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig tidlig i behandlingen (se pkt.4.4)		Hepatitt (inkludert hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade)[11]	
Hud- og underhudssykdommer				
	Utslett	Fotosensibilitets-reaksjon Alopesi		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
	Artralgi[9]		Rabdomyolyse[11]	
Sykdommer i nyre og urinveier				
		Urininkontinens Urinretensjon Svekket urinstrøm[11]		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				
				Seponeringssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
	Erektil dysfunksjon hos menn Redusert libido hos menn og kvinner	Amenoré Brystforstørrelse Galaktoré hos kvinner Gynekomasti/ brystforstørrelse hos menn	Priapisme[12]	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Asteni Utmattethet Ødem Feber[10] Smerter på injeksjonsstedet		Absess på injeksjonsstedet	
Undersøkelser				
Forhøyede plasmaprolaktinnivåer[8]	Forhøyet alkalisk fosfatase[10] Høy kreatinfosfokinase[11] Høy Gamma glutamyltransferase[10] Høy urinsyre[10]	Forhøyet total bilirubin		

[1] Klinisk signifikant vektøkning ble observert i alle baseline kroppsmasseindeks- (BMI-) kategorier. Etter korttidsbehandling (median varighet 47 dager), var vektøkning ≥ 7 % av baseline kroppsvekt var svært vanlig (22,2 %), ≥ 15 % var vanlig (4,2 %) og ≥ 25 % var mindre vanlig (0,8 %). Ved langtidsbehandling (minst 48 uker) var vektøkning ≥ 7 %, ≥ 15 % og ≥ 25 % av baseline kroppsvekt svært vanlig (henholdsvis 64,4 %, 31,7 % og 12,3 %).

[2] Gjennomsnittlig økning av fastende lipidverdier (totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider) var større hos pasienter uten tegn på lipiddysregulering ved baseline.

[3] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 5,17 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 6,2 mmol/l). Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/l) til høye verdier (≥ 6,2 mmol/l) var svært vanlig.

[4] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 5,56 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 7 mmol/l). Forandringer i fastende glukose fra borderline ved baseline (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) til høye verdier (≥ 7 mmol/l) var svært vanlig.

[5] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 1,69 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 2,26 mmol/l). Forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline (≥ 1,69 mmol/l - < 2,26 mmol/l) til høye verdier (≥ 2,26 mmol/l) var svært vanlig.

[6] I kliniske studier var insidensen av parkinsonisme og dystoni hos pasienter behandlet med olanzapin numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Pasienter behandlet med olanzapin hadde en lavere forekomst av parkinsonisme, akatisi og dystoni sammenlignet med titrerte doser av haloperidol. I fravær av detaljert informasjon om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevegelighetsforstyrrelser, kan det per i dag ikke konkluderes at olanzapin forårsaker mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyrimidale syndromer.

[7] Akutte symptomer som f.eks. svetting, søvnløshet, skjelving, uro, kvalme og oppkast er rapportert ved brå seponering av olanzapin.

[8] I kliniske studier på opptil 12 uker, oversteg plasmaprolaktinnivået den øvre grensen for normalområdet hos omtrent 30 % av pasientene som ble behandlet med olanzapin og hadde normal baseline prolaktinverdi. Majoriteten av disse pasientene hadde en mild økning og ble værende under to ganger øvre granse av normalverdien.

[9] Bivirkning identifisert fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

[10] Som vurdert fra målte verdier fra kliniske studier i Olanzapin integrerte database.

[11] Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring hvor frekvensen er bestemt ved å benytte Olanzapin integrerte database.

[12] Bivirkning identifisert fra spontanrapportering etter markedsføring med en frekvens som er estimert av det øvre sjiktet av 95% konfidensintervallet ved å benytte Olanzapin integrerte database.

<u>Langtidseksponering (minst 48 uker)</u>
Andelen av pasienter som hadde ugunstig, klinisk signifikant endring i vektøkning, glukose, total/LDL/HDL kolesterol eller triglyserid, økte over tid. Hos voksne pasienter som fullførte terapi i 9-12 måneder ble hastighet av økning i gjennomsnittlig blodglukose redusert etter ca. 6 måneder.

<u>Ytterligere informasjon om spesielle grupper</u>

I kliniske studier med demente eldre pasienter, var olanzapinbehandling assosiert med høyere mortalitet og hyppigere forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Svært vanlige bivirkninger ved bruk av olanzapin i denne pasientgruppen var unormal gange og fall. Vanlige observasjoner var lungebetennelse, forhøyet kroppstemperatur, letargi, erytem, synshallusinasjoner og urininkontinens.

I kliniske studier hos pasienter med legemiddelindusert (dopaminagonist) psykose assosiert med Parkinsons sykdom, ble en forverring av Parkinsonrelaterte symptomer og hallusinasjoner rapportert svært vanlig og hyppigere enn ved placebo.

I en klinisk utprøvning hos pasienter med bipolar mani, resulterte kombinasjonsbehandling med valproat og olanzapin, i en nøytropeni-insidens på 4,1 %. En potensiell medvirkende faktor kunne være høyt valproatnivå i plasma. Olanzapin administrert med litium eller valproat resulterte i økte verdier (> 10 %) av tremor, munntørrhet, økt appetit og vektøkning. Talevansker ble også rapportert som vanlige tilfeller. Under behandling med olanzapin i kombinasjon med litium eller divalproeks, observerte man en økning i kroppsvekt fra baseline på ≥ 7 % hos 17,4 % av pasientene i løpet av akuttbehandlingen (opp til 6 uker). Olanzapin langtidsbehandling (opptil 12 mnd) for forebygging av nye episoder hos pasienter med bipolar lidelse, var assosiert med en økning på ≥ 7 % fra kroppsvekten ved baseline hos 39,9 % av pasientene.

Pediatrisk populasjon
Olanzapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdom under 18 år. Selv om det ikke er utført noen kliniske studier som har hatt til hensikt å sammenligne ungdom med voksne, er data fra ungdomsutprøvingene sammenlignet med data fra voksenutprøvingene.

Tabellen som følger oppsummerer bivirkningene rapportert med høyere frekvens hos ungdomspasienter (alder 13-17 år) enn hos voksne pasienter eller bivirkninger kun observert i korttids kliniske utprøvinger i ungdomspasienter. Klinisk signifikant vektøkning (≥ 7 %) ser ut til å opptre hyppigere i ungdomsgruppen sammenlignet med voksne utsatt for sammenlignbar eksponering. Størrelsen på vektøkning og andel ungdom som hadde klinisk signifikant vektøkning, var større ved langtidseksponering (minst 24 uker) enn ved korttidseksponering.

Innen hver frekvensgruppe er rekkefølgen av bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensterminologien angitt er definert som følgende: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer *Svært vanlige:* Vektøkning[13], forhøyede triglyseridnivåer[14], økt appetitt. *Vanlige:* Forhøyede kolesterolnivåer[15]
Nevrologiske sykdommer *Svært vanlige:* Sedasjon (inkludert: hypersomni, letargi, somnolens).
Gastrointestinale sykdommer *Vanlige:* Munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier *Svært vanlige:* Økninger av leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).
Undersøkelser *Svært vanlige:* Redusert total bilirubin, økt GGT, forhøyede plasmaprolaktinnivåer[16].

[13] Ved korttidsbehandling (median varighet 22 dager) var vektøkning ≥ 7 % fra baseline kroppsvekt (kg) var svært vanlig (40,6 %), ≥ 15 % fra baseline kroppsvekt var vanlig (7,1 %) og ≥ 25 % var vanlig (2,5 %). Ved langtidseksponering (minst 24 uker) økte baselinevekt hos ungdom ≥ 7 % for 89,4 %, ≥ 15 % for 55,3 % og 29,1 % for ≥ 25 %. Hos ungdomspasientene var vektøkning størst hos pasienter som var overvektige eller fete ved baseline.

[14] Observert for fastende normalverdier ved baseline (< 1,016 mmol/l) som økte til høye verdier (≥ 1,467 mmol/l) og forandringer i fastende triglyserider fra borderline ved baseline (≥ 1,016 mmol/l - < 1,467 mmol/l) til høye verdier (≥ 1,467 mmol/l).

[15] Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra normale ved baseline (< 4,39 mmol/l) til høye verdier (≥ 5,17 mmol/l) var vanlig observasjon. Forandringer i fastende totalkolesterolverdier fra borderline ved baseline (≥ 4,39 - < 5,17 mmol/l) til høye verdier (≥ 5,17 mmol/l) var svært vanlig.

[16] Forhøyede plasmaprolaktinnivåer ble rapportert hos 47,4 % av ungdomspasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Dersom det observeres tegn og symptomer på overdose forenlig med postinjeksjonsyndrom, skal passende støttebehandlende tiltak iverksettes (se 4.4).

Selv om overdose er mindre sannsynlig ved parenteral enn ved oral administrasjon av legemidler, presenteres referanseinformasjon om overdose ved oral olanzapin nedenfor:

Tegn og symptomer
Svært vanlige symptomer ved overdose (insidens > 10 %) inkluderer takykardi, agitasjon/aggressivitet, dysartri, forskjellige ekstrapyramidale symptomer, redusert bevissthetsnivå varierende fra sedasjon til koma.

Andre medisinsk signifikante følger av overdose inkluderer delirium, konvulsjon, koma, mulig neuroleptisk malignt syndrom, respirasjonshemming, aspirasjon, hypertensjon eller hypotensjon, hjertearytmi (< 2 % av overdosetilfellene) og sirkulatorisk kollaps. Dødelig utgang er rapportert for akutte overdoser så lavt som 450 mg, men overlevelse er også rapportert ved akutt overdose på 2 g oral olanzapin.

Behandling
Det finnes ingen spesifikk antidot for olanzapin. Symptomatisk behandling og monitorering av vitale organfunksjoner bør startes avhengig av klinisk status, inkludert behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt. Frie luftveier skal sikres og opprettholdes. Bruk ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonistaktivitet, fordi beta-stimulering kan forverre hypotensjon. Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for å avdekke mulige arytmier. Tett medisinsk oppfølging og monitorering bør fortsette til pasienten kommer seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepiner, ATC kode: N05A H03

Farmakodynamiske effekter
Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende legemiddel som viser en bred farmakologisk profil som involverer en rekke reseptorsystemer.

I prekliniske studier viste olanzapin et spekter av reseptoraffinitet (K_i < 100 nM) for serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, dopamin D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, kolinerge muskarinerge reseptorer M_1-M_5, α_1-adrenerge reseptorer og histamin H_1 reseptorer. Dyreadferdsstudier med olanzapin indikerte 5HT-, dopamin- og kolinerg-antagonisme i overensstemmelse med reseptorbindingsprofilen. Olanzapin viste større affinitet til serotonin $5HT_2$ enn til dopamin D_2-reseptorene i *in vitro*-studier, og større 5HT2-

aktivitet enn D_2-aktivitet i *in vivo*-modeller. Elektrofysiologiske studier viste at olanzapin selektivt reduserte aktiviteten i de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, mens effekten på de striatale banene (A9) involvert i motoriske funksjoner var liten. Olanzapin reduserte en betinget unnvikelsesrespons (conditioned avoidance response), en test som indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser enn de som utløser katalepsi, en effekt som indikerer motoriske bivirkninger. I motsetning til visse andre antipsykotika, øker olanzapin responsen i en "angstdempende" test.

I en positron emisjon tomografi (PET)-studie hos pasienter behandlet med ZYPADHERA (300 mg/4 uker), var gjennomsnitt D_2 reseptorbinding 60 % eller høyere ved slutten av en 6 måneders periode; et nivå tilsvarende det som ble funnet under behandling med oral olanzapin.

Klinisk effekt
Effekten av ZYPADHERA i behandling og vedlikeholdsbehandling av schizofreni er tilsvarende effekten av den orale formuleringen av olanzapin.

Totalt 1469 schizofrene pasienter ble inkludert i 2 pivotale studier:
Den første, en 8-uker, placebokontrollert studie hos voksne pasienter (n=404) som hadde akutte psykotiske symptomer. Pasientene ble randomisert til å motta ZYPADHERA-injeksjoner 405 mg hver 4. uke, 300 mg hver 2. uke, 210 mg hver 2. uke eller placebo hver 2. uke. Tilleggsbehandling med orale antipsykotika var ikke tillatt. Total Positiv og Negativ Symptomskore (PANSS) viste signifikant bedring fra baseline (baseline gjennomsnittlig Total PANSS 101) til endepunkt (gjennomsnittlig endring var -22,57, -26,32,-22,49 respektive) med hver dose ZYPADHERA (405 mg hver 4. uke, 300 mg hver 2. uke, 210 mg hver 2. uke) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig endring -8,51). Iflg. studievisits indikerte gjennomsnittlig endring fra baseline til endepunkt i PANSS totalskår ved dag 3, at pasienter i behandlingsgruppen 300 mg/2 uker og 405 mg/4 uker hadde statistisk signifikant større reduksjon i PANSS totalskår sammenlignet med placebo (-8,6, 8,2 og 5,2 respektive). Alle 3 ZYPADHERA behandlingsgrupper viste statistisk signifikant større bedring enn placebo ved slutten av uke 1. Disse resultatene støtter effekt av ZYPADHERA ved 8 ukers behandling og effekt av legemidlet observert så tidlig som 1 uke etter start av behandling med ZYPADHERA.

Den andre, en langtidsstudie hos klinisk stabile pasienter (n=1065) (baseline gjennomsnitt PANSS totalskår 54,33 til 57,75) som til å begynne med ble behandlet med oral olanzapin i 4 til 8 uker og deretter fortsatte med enten oral olanzapin eller ZYPADHERA i 24 uker. Tilleggsbehandling med orale antipsykotika var ikke tillatt. ZYPADHERA behandlingsgrupper på 150 mg og 300 mg hver andre uke (dosene ble samlet for analyse) og 405 mg hver 4. uke var ikke underlegne kombinerte doser på 10, 15 og 20 mg olanzapin (dosene ble samlet for analyse). Dette ble målt ved grad av eksaserbasjon av schizofrenisymptomer (respektive eksaserbasjonsrater var 10 %, 10 %, 7 %). Eksaserbasjon ble målt ved forverring av faktorer i PANSS-utledet BPRS positivskala og hospitalisering som følge av forverring av positive psykotiske symptomer. Den kombinerte gruppen 150 mg og 300 mg/2. uke var ikke underlegen gruppen 405 mg/4. uke (eksaserbasjonsrater 10 % i hver gruppe) ved 24 uker etter randomisering.

Pediatrisk populasjon
ZYPADHERA er ikke studert hos barn. Kontrollerte effektdata hos ungdom (alderen 13 til 17 år) er begrenset til korttids-effektstudier ved schizofreni (6 uker) og mani assosiert med bipolar I-lidelse (3 uker), som omfattet færre enn 200 ungdommer. Oral olanzapin ble brukt som en fleksibel dose med start på 2,5 mg, og strakk seg opp til 20 mg/dag. I løpet av behandlingen med olanzapin la ungdommene på seg signifikant mer enn voksne. Omfanget av forandringer i fastende totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og prolaktin (se pkt. 4.4 og 4.8) var større blant ungdommer enn hos voksne. Det foreligger ikke kontrollerte data vedrørende opprettholdelse av effekt eller langtidssikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.8). Informasjon om langtidssikkerhet er primært begrenset til åpne, ikke kontrollerte data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er 10-N-glukuronid. Cytokrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrar til dannelsen av N-desmetyl og 2-hydroksymetyl metabolittene som begge viste signifikant mindre farmakologisk aktivitet *in vivo* enn olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktiviteten stammer fra uomdannet olanzapin.

Etter en enkel IM-injeksjon med ZYPADHERA starter en langsom oppløsning av olanzapinpamoatsaltet i muskelvevet og gir en jevn frisetting av olanzapin i mer enn fire uker. Frisettingen blir gradvis mindre innen åtte til tolv uker. Det er ikke behov for tilleggsbehandling med antipsykotika ved start av ZYPADHERA-behandling (se pkt. 4.2)

Kombinasjonen av frisettingsprofil og doseringsregime (IM-injeksjon hver andre eller fjerde uke) resulterer i vedvarende plasmakonsentrasjoner av olanzapin. Plasmakonsentrasjonene forblir målbare i flere måneder etter hver injeksjon med ZYPADHERA. Halveringstiden for olanzapin etter ZYPADHERA injeksjon er 30 dager sammenlignet med 30 timer etter oral administrering. Absorpsjon og eliminasjon er fullstendig ca. seks til åtte måneder etter siste injeksjon.

Distribusjon
Oral olanzapin distribueres raskt. Olanzapins plasmaproteinbinding er cirka 93 % i konsentrasjonsintervallet fra 7 til 1000 ng/ml. I plasma er olanzapin hovedsakelig bundet til albumin og alfa-1-syre-glykoprotein.

Etter gjentatte IM injeksjoner av 150 til 300 mg ZYPADHERA hver andre uke, lå 10.- til 90.-percentilen av steady-state plasmakonsentrasjoner av olanzapin mellom 4,2 og 73,2 ng/ml. Plasmakonsentrasjonene observert i doseringsintervallet 150 mg hver fjerde uke til 300 mg hver andre uke illustrerer økt systemisk olanzapineksponering med økende ZYPADHERA-doser. I de tre første måneders behandling med ZYPADHERA, ble akkumulering av olanzapin observert, men det var ikke ytterligere akkumulering ved langtidsbruk (12 måneder) hos pasienter med injeksjon med inntil 300 mg hver andre uke.

Eliminasjon
Plasmaclearance etter oral olanzapin er lavere hos kvinner (18,9 l/time) versus menn (27,3 l/time) og hos ikke-røykere (18,6 l/time) versus røykere (27,7 l/time). Lignende farmakokinetiske forskjeller mellom menn og kvinner, og røykere og ikke-røykere ble observert i kliniske studier av ZYPADHERA. Imidlertid er betydningen av forskjellene i clearance grunnet kjønn og røyking liten i forhold til den generelle interindividuelle variasjonen.

Eldre
Spesifikke undersøkelser av eldre behandlet med ZYPADHERA er ikke utført. ZYPADHERA er ikke anbefalt til behandling av den eldre populasjon (65 år og eldre) uten at et veltolerert og effektivt oralt doseringsregime er etablert. Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden var forlenget (51,8 versus 33,8 timer) og clearance var redusert (17,5 versus 18,2 l/time) hos friske eldre (65 år og eldre) versus yngre forsøkspersoner. Den farmakokinetiske variasjonen hos eldre er innenfor området hos yngre. Hos 44 schizofrene pasienter > 65 år, var en dosering fra 5 til 20 mg/dag ikke forbundet med klare forskjeller i bivirkningsprofil.

Nedsatt nyrefunksjon
Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min) versus friske frivillige gitt olanzapin oralt. En masse-balanse studie viste at cirka 57 % av radiomerket olanzapin ble gjenfunnet i urinen, hovedsakelig som metabolitter. Selv om pasienter med nedsatt nyrefunksjon ikke ble undersøkt med ZYPADHERA-behandling, anbefales det at et veltolerert og effektivt oralt doseringsregime etableres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon før behandling med ZYPADHERA startes (se pkt. 4.2).

Røykere

Hos røykere med lett nedsatt leverfunksjon gitt olanzapin oralt var den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden (39,3 timer) forlenget og clearance (18,0 l/time) redusert, sammenlignet med friske, ikke-røykende forsøkspersoner (henholdsvis 48,8 timer og 14,1 l/time). Selv om pasienter med nedsatt leverfunksjon ikke ble undersøkt med ZYPADHERA-behandling, anbefales det at et veltolerert og effektivt oralt doseringsregime etableres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon før behandling med ZYPADHERA startes (se pkt. 4.2).

I en studie av oral olanzapin gitt kaukasiske, japanske og kinesiske forsøkspersoner fantes det ingen forskjeller i de farmakokinetiske parametrene hos de tre populasjonene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Preklinisk sikkerhetsstudier ble gjennomført med olanzapinpamoatmonohydrat. Hovedfunnene i flerdose-toksisitetsstudier (rotte, hund), i en 2-årig rotte-karsinogenisitetstudie, og i reproduksjonstoksisitetstudier (rotte, kanin) var begrenset til reaksjoner på injeksjonsstedet der NOAEL ikke kunne fastslås. Ingen nye toksiske effekter fra systemisk eksponering kunne identifiseres. Imidlertid var systemiske konsentrasjoner i disse studiene generelt lavere enn konsentrasjoner sett ved effektnivå i orale studier. Informasjon for oral olanzapin gis for referanse.

Akutt (enkeltdose) toksisitet
Tegn på toksisitet etter oral administrering hos gnagere var karakteristisk for potente antipsykotika: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, spyttsekresjon og hemmet vektøkning. De mediane letale doser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunder tolererte orale enkeltdoser på opp til 100 mg/kg uten mortalitet. Kliniske tegn omfattet sedasjon, ataksi, tremor, økt hjertefrekvens, anstrengt respirasjon, miose og anoreksi. Hos aper medførte orale enkeltdoser på inntil 100 mg/kg til utmattelse, og høyere doser medførte halvt bevisstløs tilstand.

Toksisitet ved flerdose
I studier på mus med opp til tre måneders varighet, og på rotter og hunder med opp til ett års varighet, var CNS depresjon, antikolinerge effekter og perifere hematologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Toleranse overfor CNS-depresjon ble utviklet. Vekstparametre minket med høye doser. Reversible virkninger som var i overenstemmelse med forhøyet prolaktin hos rotter, omfattet redusert vekt av ovarier og uterus og morfologiske forandringer i vaginalt epitel og melkekjertler.

Hematologisk toksisitet: Påvirkning av de hematologiske parametrene ble observert i hver dyreart, inkludert doseavhengig reduksjon av sirkulerende leukocytter hos mus og ikke-spesifikk reduksjon av sirkulerende leukocytter hos rotter. Det ble imidlertid ikke observert tegn på benmargscytotoksisitet. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni eller anemi ble utviklet hos enkelte hunder behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapineksponering [AUC] er 12-15 ganger større enn hos mennesker som får en 12 mg dose). Hos hunder med cytopeni var det ingen uønsket effekt på stamceller og prolifererende celler i benmargen.

Reproduksjonstoksisitet
Olanzapin viste ingen teratogene effekter. Sedasjon påvirket parringsevnen hos hannrotter. Østralperioder ble påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 ganger maksimal human dose), og reproduksjonsparametrene ble påvirket hos rotter som fikk 3 mg/kg (9 ganger maksimal human dose). Hos avkommet til rotter som hadde fått olanzapin, ble det observert forsinkelser i fosterutviklingen og et forbigående nedsatt aktivitetsnivå hos avkommet.

Mutagenitet
Oral olanzapin var ikke mutagent eller klastogent i en rekke standardtester som omfattet bakterielle mutasjonstester og *in vitro* og orale *in vivo* tester på pattedyr.

Karsinogenitet
På grunnlag av resultater fra orale studier med mus og rotter ble det konkludert med at olanzapin ikke er karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:
Ingen.

Fortynningsvæske:
Karmellosenatrium
Mannitol
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksyd (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn det som er nevnt i pkt 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

I hetteglass etter tilberedning: 24 timer. Dersom legemidlet ikke brukes straks, skal det ristes grundig for å blande suspensjonen igjen. Suspensjonen skal brukes umiddelbart etter at den er trukket opp i sprøyte.

Kjemisk og fysisk stabilitet av suspensjonen i hetteglass i 24 timer ved 20-25 °C er vist. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og betingelser før bruk brukerens, ansvar og skal normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 20-25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

405 mg pulver: Type I glass, hetteglass. Bromobutyl gummipropp med blåfarget forsegling
3 ml fortynningsvæske: Type 1 glass, hetteglass. Butyl gummipropp med fiolett forsegling.
En kartong inneholder et hetteglass med pulver og et hetteglass med fortynningsvæske, en Hypodermic 3 ml sprøyte med fast 19-gauge, 38 mm kanyle med sikkerhetshette, en 19-gauge, 38 mm Hypodermic kanyle med sikkerhetshette og to 19-gauge, 50 mm Hypodermic kanyler med sikkerhetshette.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

KUN TIL DYP INTRAMUSKULÆR GLUTEAL INJEKSJON.
SKAL IKKE ADMINISTRERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

<u>Tilberedning</u>

TRINN 1: Klargjøring av materiell

Bruk av hansker anbefales da ZYPADHERA kan være hudirriterende.

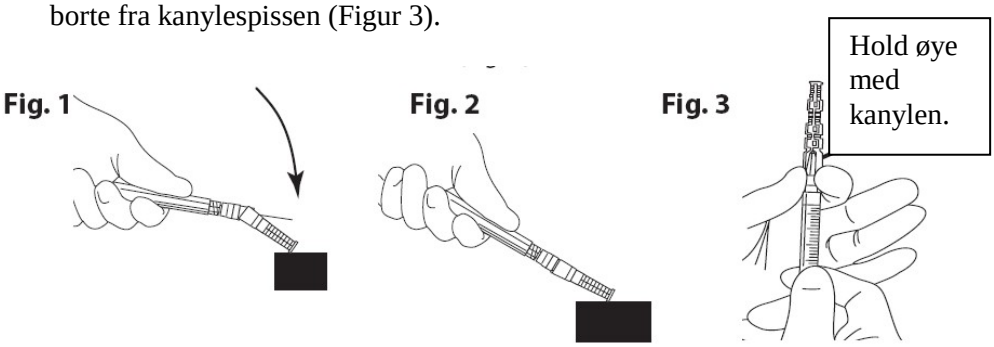
ZYPADHERA pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon, skal kun tilberedes med fortynningsvæsken som følger med i pakningen. Bruk standard aseptisk teknikk for tilberedning av parenterale produkter.

TRINN 2: Beregning av mengde fortynningsvæske for tilberedning
Denne tabellen viser mengde fortynningsvæske som skal benyttes for tilberedning av ZYPADHERA pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

ZYPADHERA styrke på hetteglass (mg)	Mengde fortynningsvæske som skal tilsettes (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Det er viktig å være klar over at det er mer fortynningsvæske i hetteglasset enn det som behøves for tilberedning.

TRINN 3: Tilberedning av ZYPADHERA
1. Løsne pulveret ved å knipse forsiktig på hetteglasset.
2. Åpne Hypodermic sprøyte og kanyle med sikkerhetshette. Trekk av folien og ta ut utstyret. Fest en sprøyte (hvis den ikke allerede sitter på) til Luerkoblingen på utstyret med en lett skrubevegelse. Fest kanylen fast på utstyret ved å trykke og så vri med klokken; sikkherhetshetten kan så trekkes rett av kanylen. Dersom instruksjonene ikke følges, kan det føre til skade fra sprøytestikk.
3. Trekk opp i sprøyten den aktuelle mengde fortynningsvæske (beregnet i trinn 2).
4. Injiser fortynningsvæsken i hetteglasset med pulver.
5. Trekk ut luft for å utjevne trykket i hetteglasset.
6. Fjern kanylen mens hetteglasset holdes rett opp og ned for å forhindre at fortynningsvæske renner ut.
7. Sett på sikkerhetshetten. Bruk enhåndsteknikk ved å FORSIKTIG presse sikkerhetshetten mot et flatt underlag. MENS SIKKHERHETSHETTEN PRESSES (figur 1) MOT UNDERLAGET, SETTES KANYLEN INN I SIKKERHETSHETTEN MED FAST GREP (figur 2).
8. Se etter at kanylen er stukket helt inn i sikkerhetshetten . Når kanylen med sikkerhetshette skal fjernes fra sprøyten, må det kun gjøres ved en spesiell prosedyre. Den fjernes ved å ta tak i Luerfestet på sikkerhetshetten med tommel og pekefinger mens man holder de andre fingrene borte fra kanylespissen (Figur 3).



9. Hetteglasset bankes fast mot hardt underlag flere ganger til pulveret ikke lenger kan ses. Beskytt underlaget slik at det ikke blir for hardt. (Se figur A)

Figur A: For å blande; bank fast mot underlaget

10. Kontroller at det ikke er klumper i hetteglasset. Pulver som ikke er suspendert ses som gule, tørre klumper som festes på glassveggen. Ytterligere banking kan være nødvendig dersom det fortsatt er klumper (se figur B).

Ikke suspendert: synlige klumper Suspendert: ingen klumper

Figur B: Sjekk for ikke suspendert pulver og gjenta bankingen hvis nødvendig.

11. Ryst hetteglasset grundig til suspensjonen ser glatt ut, med jevn farge. Suspensjonen skal være gul og blakket (se figur C).

Figur C: Ryst hetteglasset kraftig

Dersom det dannes skum, la hetteglasset stå til skummet forsvinner. Dersom produktet ikke benyttes umiddelbart, skal det rystes kraftig for å suspendere. Tilberedt ZYPADHERA er stabilt inntil 24 timer i hetteglasset.

Administrering

TRINN 1: Injeksjon av ZYPADHERA

Denne tabellen viser mengde ZYPADHERA suspensjon som skal injiseres. Suspensjonkonsentrasjon er 150 mg/ml olanzapin.

Dose (mg)	Mengde som skal injiseres (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Avgjør hvilken kanyle som skal benyttes til administrering. For overvektige pasienter anbefales å brukes 50 mm:

- Dersom 50 mm kanyle brukes til injeksjonen festes 38 mm kanyle med sikkerhetshette til sprøyten for å trekke opp det nødvendige volum av suspensjonen
- Dersom 38 mm kanyle brukes til injeksjonen festes 50 mm kanyle med sikkerhetshette til sprøyten for å trekke opp det nødvendige volum av suspensjonen

2. Trekk sakte opp ønsket mengde. Noe overskudd vil bli igjen i hetteglaset.
3. Sett på sikkerhetshetten og fjern kanylen fra sprøyten.
4. Fest 50 mm eller 38 mm (den som passer pasienten) kanyle med sikkerhetshette til sprøyten før injeksjon. Suspensjonen skal injiseres umiddelbart etter at den er trukket opp fra hetteglasset.

5. Velg og gjør klar injeksjonsstedet for gluteal injeksjon. MÅ IKKE INJISERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.
6. Etter at kanylen er stukket inn, aspireres i noen sekunder for å være sikker på at det ikke kommer opp blod. Dersom blod trekkes opp i sprøyten, skal sprøyten og dosen kastes og det gjøres ny tilberedning og administreringsprosedyre. Injeksjonen skal gjøres med jevnt, sammenhengende trykk.

INJEKSJONSSTEDET SKAL IKKE MASSERES.

7. Fest sikkerhetshetten (figur 1 og 2).
8. Kast hetteglass, sprøyte, brukte kanyler, ekstra kanyle og ubrukt fortynningsvæske ifølge gjeldende kliniske prosedyrer. Hetteglasset er kun til engangsbruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/479/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2008
Dato for siste fornyelse: 26.august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (Eurpean Medicines Agency, EMA): http://www.ema.europa.eu

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Et opplæringsprogram for helsepersonell(leger-sykepleiere-farmasøyter) skal omhandle,

1) Beskrivelse av postinjeksjonssyndrom
- Opplæring vedrørende de to intramuskulære formuleringene av olanzapin inkludert forskjeller i pakningene
- Beskrivelse av tilberedning og korrekt administreringsteknikk
- Anbefaling om 3-timers observasjonsperiode hos helsepersonell etter injeksjon
- Anbefaling om at idet pasienten forlater lokalet, skal det fastslås at pasienten er våken, kan orientere seg og at det ikke er tegn eller symptomer på overdose
- Anbefaling om at oberservasjonstiden på 3 timer bør forlenges for pasienter som viser tegn og symptomer på overdose av olanzapin hvis det er klinisk hensiktsmessig.
- Anbefaling om at pasienter skal informeres om at for resten av dagen etter injeksjon skal de ikke kjøre eller betjene maskiner, skal være på vakt for tegn og symptomer på postinjeksjonsyndromet, og må ha mulighet for assistanse dersom det blir nødvendig

- Beskrivelse av de mest vanlige symptomer rapportert ved olanzapinoverdose knyttet til klinisk manifestasjon ved postinjeksjonsyndrom
- Anbefaling vedrørende riktig oppfølging inntil hendelsen er over, dersom en slik hendelse skulle oppstå

2) Anbefaling for kontroll av pasienten for glucose, lipider og vekt.

- Arbeide for bevissthet omkring riktig metabolsk kontroll ved distribusjon av publiserte antipsykotiske retningslinjer som er i bruk.

Et pasientkort skal deles ut til alle pasienter inkludert:

- Beskrivelse av postinjeksjonsyndrom
- Anbefaling om 3-timers observasjonsperiode hos helsepersonell etter injeksjon
- Anbefaling om at pasienter skal informeres om at for resten av dagen etter injeksjon skal de ikke kjøre eller betjene maskiner, skal være på vakt for tegn og symptomer på postinjeksjonsyndromet, og må ha mulighet for assistanse dersom det blir nødvendig
- Beskrivelse av de mest vanlige symptomer rapportert ved olanzapinoverdose knyttet til klinisk manifestasjon ved postinjeksjonsyndrom
- Anbefaling vedrørende riktig oppfølging inntil hendelsen er over, dersom en slik hendelse skulle oppstå

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong ZYPADHERA 210 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPADHERA 210 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Olanzapinpamoatmonohydrat tilsvarende 210 mg olanzapin. Etter tilberedning: 150 mg/ml olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i fortynningsvæsken er karmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Ett hetteglass med pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.
Ett hetteglass med 3 ml fortynningsvæske.
En Hypodermic sprøyte og kanyle med sikkerhetshette.
Tre Hypodermic kanyler med sikkerhetshette.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intramuskulær bruk.
Skal ikke administreres intravenøst eller subkutant.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Hetteglass med suspensjon etter tilberedning: 24 timer.
Suspensjonen bør brukes umiddelbart etter overførsel fra hetteglass til sprøyte.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/479/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass etikett ZYPADHERA 210 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ZYPADHERA 210 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
olanzapin
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

210 mg

6. Annet

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong ZYPADHERA 300 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPADHERA 300 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Olanzapinpamoatmonohydrat tilsvarende 300 mg olanzapin. Etter tilberedning: 150 mg/ml olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i fortynningsvæsken er karmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Ett hetteglass med pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.
Ett hetteglass med 3 ml fortynningsvæske.
En Hypodermic sprøyte og kanyle med sikkerhetshette.
Tre Hypodermic kanyler med sikkerhetshette.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intramuskulær bruk.
Skal ikke administreres intravenøst eller subkutant.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Hetteglass med suspensjon etter tilberedning: 24 timer.
Suspensjonen bør brukes umiddelbart etter overførsel fra hetteglass til sprøyte.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/479/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass etikett ZYPADHERA 300 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ZYPADHERA 300 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
olanzapin
i.m

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg

6. Annet

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong ZYPADHERA 405 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYPADHERA 405 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
olanzapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Olanzapin pamoat monohydrat tilsvarende 405 mg olanzapin. Etter tilberedning: 150 mg/ml olanzapin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i fortynningsvæsken er karmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Ett hetteglass med pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.
Ett hetteglass med 3 ml fortynningsvæske.
En Hypodermic sprøyte og kanyle med sikkerhetshette.
Tre Hypodermic kanyler med sikkerhetshette.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intramuskulær bruk.
Skal ikke administreres intravenøst eller subkutant.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Hetteglass med suspensjon etter tilberedning: 24 timer.
Suspensjonen bør brukes umiddelbart etter overførsel fra hetteglass til sprøyte.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/479/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass etikett ZYPADHERA 405 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ZYPADHERA 405 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
olanzapin
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

405 mg

6. Annet

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
Hetteglass etikett
Fortynningsvæske til ZYPADHERA

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Fortynningsvæske til ZYPADHERA
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ZYPADHERA 210 mg, Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
ZYPADHERA 300 mg, Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
ZYPADHERA 405 mg, Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

olanzapin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ZYPADHERA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis ZYPADHERA
3. Hvordan du gis ZYPADHERA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ZYPADHERA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ZYPADHERA er, og hva det brukes mot

ZYPADHERA inneholder virkestoffet olanzapin. ZYPADHERA tilhører en gruppe legemidler kalt antipsykotika og brukes i behandlingen av schizofreni; en sykdom med symptomer som å høre, se eller føle ting som ikke eksisterer, vrangforestillinger, ualminnelig mistenksomhet og tilbakeholdenhet. Mennesker med denne lidelsen kan også føle seg deprimerte, nervøse eller spente.

ZYPADHERA er ment for voksne pasienter som er tilstrekkelig stabilisert ved behandling med oral olanzapin.

2. Hva du må vite før du gis ZYPADHERA

Du skal ikke gis ZYPADHERA
- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor olanzapin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet i avsnitt 6). **En allergisk reaksjon** kan arte seg som utslett, kløe, hevelse i ansikt eller lepper eller kortpustethet. Hvis dette skjer deg, skal du kontakte sykepleieren eller legen din.
- hvis du tidligere har fått vite at du har øyeproblemer som visse typer glaukom (forhøyet trykk i øyet).

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller sykepleier før du gis ZYPADHERA

- ***En sjelden, men alvorlig reaksjon kan forekomme etter hver injeksjon.***
  ZYPADHERA kan noen ganger komme inn i blodbanen for raskt. Dersom dette skjer, kan du etter injeksjon få symptomene som er listet opp nedenfor. I noen tilfeller kan disse symptomene føre til bevisstløshet.

  - Ekstrem søvnighet
  - Svimmelhet
  - Forvirring
  - Desorientering

- Irritabilitet
- Aggresjon
- Vanskelig for å snakke
- Vanskelig for å gå
- Kramper
- Angst
- Økning i blodtrykk
- Svakhet
- Muskelstivhet eller risting

Disse symptomene forsvinner vanligvis innen 24 til 72 timer etter injeksjonen. I minst 3 timer etter hver injeksjon vil du være til observasjon hos helsepersonell for de ovennevnte symptomene.

Du kan få symptomene mer enn 3 timer etter injeksjonen, selv om dette er usannsynlig. Dersom dette skjer, skal du kontakte legen din eller sykepleier umiddelbart. På grunn av denne risikoen skal du ikke kjøre eller bruke maskiner resten av dagen etter hver injeksjon.

- Dersom du føler deg svimmel eller holder på å besvime etter injeksjonen, skal du fortelle dette til lege eller sykepleier. Du vil antakelig ha behov for å ligge ned til du føler deg bedre. Legen eller sykepleieren kan også ønske å måle blodtrykket og pulsen din.
- Bruk av ZYPADHERA hos **eldre demente pasienter** anbefales ikke, ettersom det kan gi alvorlige bivirkninger.
- Denne type legemidler kan svært sjeldent forårsake uvanlige bevegelser spesielt i ansikt og tunge, en kombinasjon av feber, hurtigere pust, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet. Hvis dette oppstår etter at du har fått ZYPADHERA, skal du kontakte legen din eller sykepleier umiddelbart.
- Vektøkning er sett hos pasienter som tar ZYPADHERA. Vekt bør kontrolleres regelmessig i samarbeid med legen din. Vurder henvisning til en ernæringsfysiolog eller hjelp med en diettplan om nødvendig.
- Høye blodsukkerverdier og høye verdier av fettstoffer i blodet (triglyserider og kolesterol) er sett hos pasienter som tar ZYPADHERA. Legen din bør ta blodprøver for å kontollere blodsukkeret og nivået av visse fettstoffer før du starter med ZYPADHERA og regelmessig under behandlingen.
- Fortell lege din om det dersom du eller noen i familien din har hatt blodpropp ettersom legemidler som dette har vært forbundet med blodproppdannelse.

Dersom du lider av noen av følgende sykdommer, skal du informere legen din så snart som mulig:

- Slag eller lite drypp (midlertidig symptom på slag)
- Parkinsons sykdom
- Prostataproblemer
- Tilstoppet tarm (paralytisk ileus)
- Lever- eller nyresykdom
- Blodsykdommer
- Nylig har hatt et hjerteinfarkt, eller hjertesykdom, syk sinus-syndrom (sick sinus syndrome, unormal hjerterytme), ustabil angina eller lider av lavt blodtrykk.
- Diabetes
- Kramper

Som en rutinemessig forholdsregel, bør blodtrykket kontrolleres av legen din hvis du er **over 65 år**.

Start av behandling med ZYPADHERA anbefales ikke dersom du er over 75 år.

Barn og ungdom
ZYPADHERA er ikke beregnet til pasienter under 18 år.

Andre legemidler og ZYPADHERA
Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller kan komme til å bruke andre legemidler., Vær spesielt nøye med å fortelle legen din om du bruker:

- legemidler mot Parkinsons sykdom.
- karbamazepin (et antiepileptikum og stemningsstabilisator), fluvoksamin (et antidepressivum) eller ciprofloksacin (et antibiotikum). Det kan være nødvendig å endre ZYPADHERA-dosen din.

Du kan komme til å føle deg døsig dersom du tar ZYPADHERA samtidig med antidepressiva, legemidler som anvendes til behandling av angst eller søvnløshet (beroligende medisin).

ZYPADHERA sammen med alkohol
Ikke drikk noen form for alkohol under behandling med ZYPADHERA. Hvis alkohol og ZYPADHERA tas samtidig, kan du bli døsig.

Graviditet og amming
Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
Du bør ikke gis denne injeksjonen dersom du ammer, ettersom små mengder olanzapin kan gå over i morsmelk.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt ZYPADHERA i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene bør du kontakte legen din.

Kjøring og bruk av maskiner
Ikke kjør eller bruk maskiner resten av dagen etter hver injeksjon.

3. Hvordan ZYPADHERA gis

Legen din vil avgjøre hvor mye ZYPADHERA du trenger og hvor ofte du trenger injeksjonen. ZYPADHERA gis i doser på 150 mg til 300 mg hver andre uke eller 300 mg til 405 mg hver fjerde uke.

ZYPADHERA leveres som et pulver. Lege eller sykepleier vil blande en suspensjon som kan injiseres i setemuskelen din.

Dersom du tar for mye av ZYPADHERA
Dette legemidlet gis under medisinsk overvåkning og det er derfor usannsynlig at du vil få for mye.

Pasienter som har fått mer ZYPADHERA enn de skulle, har merket følgende symptomer:

- Raske hjerteslag, opprørthet/aggressivitet, problemer med å snakke, uvanlige bevegelser (spesielt i ansikt og tunge) og redusert bevissthetsnivå.

Andre symptomer kan være:

- Akutt forvirring, krampeanfall (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, hurtigere pust, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet, sakte pust, innånding, høyt blodtrykk eller lavt blodtrykk, unormal hjerterytme.

Ta umiddelbart kontakt med lege eller sykehus dersom du opplever noen av de ovennevnte symptomene.

Dersom du har glemt å ta ZYPADHERA
Du skal ikke avbryte behandling selv om du føler deg bedre. Det er viktig å fortsette behandlingen med ZYPADHERA så lenge legen har fortalt deg.

Dersom du glemmer en injeksjon bør du kontakte legen din og avtale neste injeksjon så fort som mulig.

Spør lege eller sykehus dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever:

- ekstrem søvnighet, svimmelhet, forvirring, desorientering, vanskelig for å snakke, vanskelig for å gå, muskelstivhet eller rystelse, svakhet, irritabilitet, aggresjon, angst, økning i blodtrykk eller kramper. Disse tegnene og symptomeme kan noen ganger oppstå som følge av at ZYPADHERA går over i blodbanen for raskt (en vanlig bivirkning som kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer); kan føre til bevisstløshet.
- uvanlige bevegelser hovedsaklig i ansikt og tunge (en vanlig bivirkning som kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer).
- blodpropp i vener (mindre vanlig bivirkning som kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerte og rødhet i benet), Blodpropper kan transporteres i blodårene til lungene og gi brystsmerte og problemer med å puste. Dersom du merker noen av disse symptomene, ta straks kontakt med lege.
- en kombinasjon av feber, hurtig pust, svetting, muskelstivhet og døsighet eller søvnighet (hyppighet av denne bivirkningen kan ikke beregnes utifra tilgjengelige data).

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) ved bruk av ZYPADHERA omfatter søvnighet og smerte på injeksjonsstedet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer) ved bruk av ZYPADHERA omfatter infeksjon på injeksjonsstedet.

I tillegg er følgende bivirkninger sett hos pasienter når olanzapin er gitt peroralt, men de kan også inntreffe etter administrering av ZYPADHERA.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer) omfatter vektøkning og økning av prolaktininnhold i blodet. Noen mennesker kan føle seg svimle eller besvime (med lav hjerterytme) i starten av behandlingen, spesielt når de reiser seg fra liggende eller sittende stilling. Dette vil som regel gå over av seg selv, men om det ikke forsvinner, skal du snakke med legen din.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) omfatter nivåendringer av enkelte blodceller, sirkulerende fettstoffer og tidlig i behandlingen midlertidig økning i leverenzymer, forhøyet blodsukker og urinsukker, økning i nivåer av urinsyre og kreatinkinase i blodet, øket sultfølelse, svimmelhet, rastløshet, skjelving, uvanlige bevegelser (dyskinesier), forstoppelse, tørrhet i munnen, utslett, følelse av svakhet, ekstrem tretthet, vannansamling som fører til hevelse i hender, ankler eller føtter, feber, leddsmerter og seksualproblemer som nedsatt sexlyst hos menn og kvinner eller ereksjonsproblemer hos menn.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil1 av 100 personer) omfatter overfølsomhet (f.eks hevelse i munn og hals, kløe og utslett), diabetes eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma, kramper, vanligvis i tilfeller med tidligere krampeanfall (epilepsi), muskelstivhet eller rykninger (inkludert øyebevegelser), problemer med å snakke, langsom hjerterytme, følsomhet for sollys, neseblødning, oppblåst mage, hukommelsestap eller glemsomhet, urinlekkasje, vannlatingsproblemer, hårtap, fravær eller mindre menstruasjonsperioder og endringer i brystene hos menn eller kvinner slik som unormal produksjon av brystmelk eller unormal vekst.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer) omfatter

senket normal kroppstemperatur, unormal hjerterytme, plutselig, uforklarlig død, betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker alvorlig magesmerte, feber og sykdom, leverlidelse som viser seg som gulfarging av huden og de hvite deler av øyet, muskellidelse i form av uforklarlig verking og smerte, forlenget og/eller smertefull ereksjon.

Ved bruk av olanzapin kan eldre demente pasienter være utsatt for hjerneslag, lungebetennelse, urininkontinens, fall, ekstrem tretthet, synshallusinasjoner, forhøyet kroppstemperatur, rødhet i huden og problemer med å gå. Enkelte dødsfall er rapportert i denne gruppen.

Hos pasienter med Parkinsons sykdom, kan olanzapin forverre symptomene.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ZYPADHERA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

ZYPADHERA skal ikke injiseres etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Suspensjonen er kjemisk og fysisk stabil i hetteglasset i 24 timer ved 20-25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaring før bruk brukers ansvar, og skal normalt ikke være mer enn 24 timer ved 20-25 °C. Ikke bruk dette produktet hvis du oppdager misfarging eller andre synlige tegn på forringelse.

Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart, bør det rystes kraftig for å blande på nytt. Suspensjonen bør brukes umiddelbart etter overførsel fra hetteglass til sprøyte.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som ikke er nødvendig lenger. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ZYPADHERA

Virkestoff er olanzapin.
ZYPADHERA 210 mg: Hvert hetteglass inneholder olanzapinpamoatmonohydrat tilsvarende 210 mg olanzapin,
ZYPADHERA 300 mg: Hvert hetteglass inneholder olanzapinpamoatmonohydrat tilsvarende 300 mg olanzapin
ZYPADHERA 405 mg: Hvert hetteglass inneholder olanzapinpamoatmonohydrat tilsvarende 405 mg olanzapin.
Etter tilberedning: 1 ml suspensjon inneholder 150 mg/ml olanzapin.

Innholdstoffene i fortynningsvæsken er karmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid.

Hvordan ZYPADHERA ser ut og innholdet i pakningen

ZYPADHERA pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon leveres som et gult pulver i et klart hetteglass. Ved hjelp av hetteglasset med ZYPADHERA (klar, fargeløs til lett gul oppløsning i et klart hetteglass), vil legen din eller sykepleier lage i stand en suspensjon som skal gis som en injeksjon.

ZYPADHERA er pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon. En eske inneholder ett hetteglass med pulver til depot injeksjonsvæske, suspensjon og ett hetteglass med 3 ml fortynningsvæske, en sprøyte med fast kanyle med sikkerhetshette, 19 gauge, 38 mm, og tre separate kanyler med sikkerhetshette; en 19 gauge, 38 mm kanyle og to 19 gauge, 50 mm kanyler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: + 372 6817 280

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

España
Lilly S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France
Lilly France 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.

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

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

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab

Tel: + 39 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited, pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Puh/Tel: + 358 (0) 9 8545 250

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: (mm YYYY)

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (Eurpean Medicines Agency, EMA): http://www.ema.europa.eu

---

(Perforering slik at informasjon til helsepersonell kan rives av)

INSTRUKSJONER FOR TILBEREDNING OG ADMINISTRERING

ZYPADHERA olanzapin Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

KUN TIL DYP INTRAMUSKULÆR GLUTEAL INJEKSJON.
SKAL IKKE ADMINISTRERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.

Tilberedning
TRINN 1: Klargjøring av materiell
Pakningen inneholder:

- Hetteglass med ZYPADHERA pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
- Hetteglass med fortynningsvæske for ZYPADHERA
- En Hypodermic sprøyte og kanyle med sikkerhetshette (Hypodermic device).
- En 19-gauge, 38 mm Hypodermic kanyle med sikkerhetshette
- To 19-gauge, 50 mm Hypodermic kanyler med sikkerhetshette
- Pakningsvedlegg
- Instruksjoner for tilberedning og administrering (dette pakningsvedlegget)
- Hypodermic Device sikkerhetsinformasjon og instruksjon for bruk

Bruk av hansker anbefales da ZYPADHERA kan være hudirriterende.

ZYPADHERA pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon, skal kun tilberedes med fortynningsvæsken som følger med i pakningen. Bruk standard aseptisk teknikk for tilberedning av parenterale produkter.

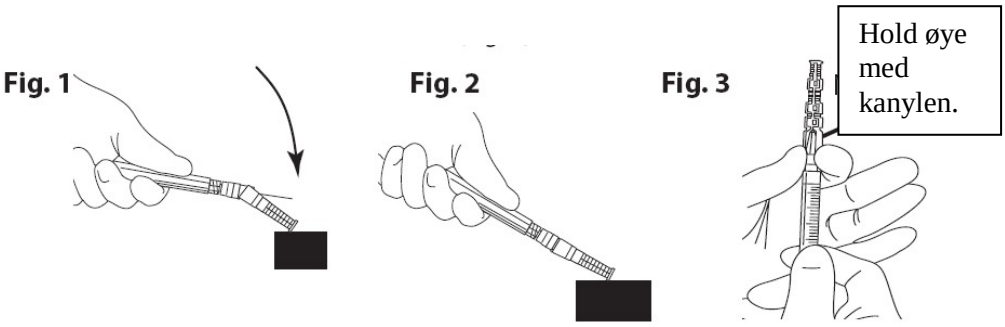
TRINN 2: Beregning av mengde fortynningsvæske for tilberedning
Denne tabellen viser mengde fortynningsvæske som skal benyttes for tilberedning av ZYPADHERA pulver til injeksjon, depotsuspensjon.

ZYPADHERA styrke på hetteglass (mg)	Mengde fortynningsvæske som skal tilsettes (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Det er viktig å være klar over at det er mer fortynningsvæske i hetteglasset enn det som behøves for tilberedning.

TRINN 3: Tilberedning av ZYPADHERA

1. Løsne pulveret ved å knipse forsiktig på hetteglasset.
2. Åpne Hypodermic sprøyte og kanyle med sikkerhetshette. Trekk av folien og ta ut utstyret. Fest en sprøyte (hvis den ikke allerede sitter på) til Luerkoblingen på utstyret med en lett skrubevegelse. Fest kanylen fast på utstyret ved å trykke og så vri med klokken; sikkherhetshetten kan så trekkes rett av kanylen. Dersom instruksjonene ikke følges, kan det føre til skade fra sprøytestikk.
3. Trekk opp i sprøyten den aktuelle mengde fortynningsvæske (beregnet i trinn 2).
4. Injiser fortynningsvæsken i hetteglasset med pulver.
5. Trekk ut luft for å utjevne trykket i hetteglasset.
6. Fjern kanylen mens hetteglasset holdes rett opp og ned for å forhindre at fortynningsvæske renner ut.
7. Sett på sikkerhetshetten. Bruk enhåndsteknikk ved å FORSIKTIG presse sikkerhetshetten mot et flatt underlag. MENS SIKKHERHETSHETTEN PRESSES (figur 1) MOT UNDERLAGET, SETTES KANYLEN INN I SIKKERHETSHETTEN MED FAST GREP (figur 2).
8. Se etter at kanylen er stukket helt inn i sikkerhetshetten. Når kanylen med sikkerhetshette skal fjernes fra sprøyten, må det kun gjøres ved en spesiell prosedyre. Den fjernes ved å ta tak i Luerfestet på sikkerhetshetten med tommel og pekefinger mens man holder de andre fingrene borte fra kanylespissen (figur 3).



9. Hetteglasset bankes fast mot hardt underlag flere ganger til pulveret ikke lenger kan ses. Beskytt underlaget slik at det ikke blir for hardt. (Se figur A)

Figur A: For å blande; bank fast mot underlaget

10. Kontroller at det ikke er klumper i hetteglasset. Pulver som ikke er suspendert ses som gule, tørre klumper som festes på glassveggen. Ytterligere banking kan være nødvendig dersom det fortsatt er klumper (se figur B).

Ikke suspendert: synlige klumper Suspendert: ingen klumper

Figur B: Sjekk for ikke suspendert pulver og gjenta bankingen hvis nødvendig.

11. Ryst hetteglasset grundig til suspensjonen ser glatt ut, med jevn farge. Suspensjonen skal være gul og blakket (se figur C).

Figur C: Ryst hetteglasset kraftig

Dersom det dannes skum, la hetteglasset stå til skummet forsvinner. Dersom produktet ikke benyttes umiddelbart, skal det rystes kraftig for å suspendere. Tilberedt ZYPADHERA er stabilt inntil 24 timer i hetteglasset.

Administrering

TRINN 1: Injeksjon av ZYPADHERA

Denne tabellen viser mengde ZYPADHERA suspensjon som skal injiseres. Suspensjonkonsentrasjon er 150 mg/ml olanzapin.

Dose (mg)	Mengde som skal injiseres (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Avgjør hvilken kanyle som skal benyttes til administrering. For overvektige pasienter anbefales å bruke 50 mm:

- Dersom 50 mm kanyle brukes til injeksjonen festes 38 mm kanyle med sikkerhetshette til sprøyten for å trekke opp det nødvendige volum av suspensjonen.
- Dersom 38 mm kanyle brukes til injeksjonen festes 50 mm kanyle med sikkerhetshette til sprøyten for å trekke opp det nødvendige volum av suspensjonen.

2. Trekk sakte opp ønsket mengde. Noe overskudd vil bli igjen i hetteglaset.
3. Sett på sikkerhetshetten og fjern kanylen fra sprøyten.
4. Fest 50 mm eller 38 mm (den som passer pasienten) kanyle med sikkerhetshette til sprøyten før injeksjon. Suspensjonen skal injiseres umiddelbart etter at den er trukket opp fra hetteglasset.
5. Velg og gjør klar injeksjonsstedet for gluteal injeksjon. MÅ IKKE INJISERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.
6. Etter at kanylen er stukket inn, aspireres i noen sekunder for å være sikker på at det ikke kommer opp blod. Dersom blod trekkes opp i sprøyten, skal sprøyten og dosen kastes og det gjøres ny tilberedning og administreringsprosedyre. Injeksjonen skal gjøres med jevnt, sammenhengende trykk.

INJEKSJONSSTEDET SKAL IKKE MASSERES.

7. Fest sikkerhetshetten (figur 1 og 2).
8. Kast hetteglass, sprøyte, brukte kanyler, ekstra kanyle og ubrukt fortynningsvæske ifølge gjeldende kliniske prosedyrer. Hetteglasset er kun til engangsbruk.