

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYPADHERA 210 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension  
ZYPADHERA 300 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension  
ZYPADHERA 405 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### ZYPADHERA 210 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

Hvert hætteglas indeholder olanzapinpamoatmonohydrat svarende til 210 mg olanzapin. Efter rekonstitution indeholder hver ml suspension 150 mg olanzapin.

### ZYPADHERA 300 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

Hvert hætteglas indeholder olanzapinpamoatmonohydrat svarende til 300 mg olanzapin. Efter rekonstitution indeholder hver ml suspension 150 mg olanzapin.

### ZYPADHERA 405 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

Hvert hætteglas indeholder olanzapinpamoatmonohydrat svarende til 405 mg olanzapin. Efter rekonstitution indeholder hver ml suspension 150 mg olanzapin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

Pulver: gult tørstof

Solvens: klar, farveløs til svagt gullig væske.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med skizofreni, som er tilstrækkelig stabiliseret med oral olanzapin ved akut behandling.

### 4.2 Dosering og administration

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg og 405 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension må ikke forveksles med olanzapin 10 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

#### Dosering

Patienten bør behandles initialt med oral olanzapin før administration af ZYPADHERA for at påvise tolerabilitet og respons.

For at finde frem til den første dosis af ZYPADHERA til alle patienter bør skemaet i Tabel 1 tages i betragtning.

**Tabel 1 Anbefalet doseringsskema mellem oral olanzapin og ZYPADHERA**

| Mål for oral olanzapindosis | Anbefalet startdosis af ZYPADHERA | Vedligeholdelsesdosis efter behandling i 2 måneder med ZYPADHERA |
|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| 10 mg/dag                   | 210 mg/2 uger eller 405 mg/4 uger | 150 mg/2 uger eller 300 mg/4 uger                                |
| 15 mg/dag                   | 300 mg/2 uger                     | 210 mg/2 uger eller 405 mg/4 uger                                |
| 20 mg/dag                   | 300 mg/2 uger                     | 300 mg/2 uger  |

#### *Dosisjustering*

Patienten bør monitoreres omhyggeligt for tegn på tilbagefald i de første en til to måneder af behandlingen. Under antipsykotisk behandling kan bedring i patientens kliniske tilstand vare fra flere dage til nogle uger. Patienten bør følges nøje i denne periode. Under behandling kan dosis efterfølgende justeres på basis af den individuelle kliniske status. Efter klinisk revurdering kan dosis justeres inden for området 150 mg til 300 mg hver 2. uge eller 300 mg til 450 mg hver 4. uge. (Tabel 1)

#### *Supplering*

Det var ikke tilladt at supplere med oral olanzapin i de dobbeltblindede kliniske studier. Hvis der er klinisk indikation for supplering med oral olanzapin, så bør den totale dosis af olanzapin fra begge lægemiddelformer ikke overstige den tilsvarende maksimale dosis for oral olanzapin på 20 mg/dag.

#### *Skift til andre antipsykotiske lægemidler*

Der er ingen systematisk indsamlede data, der specielt vedrører patienter, som skifter fra ZYPADHERA til andre antipsykotiske lægemidler. Når der skiftes til et andet antipsykotisk lægemiddel, er det nødvendigt og vurderet medicinsk hensigtsmæssigt med tilsyn af en læge særligt i de første 2 måneder efter ophør med ZYPADHERA. Dette skyldes den langsomme opløsning af olanzapinpamoatsaltet, som sikrer en langsom kontinuerlig frigivelse af olanzapin, der først er fuldstændig cirka seks til otte måneder efter sidste injektion.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

ZYPADHERA er ikke systematisk undersøgt hos ældre patienter (>65 år). ZYPADHERA bør ikke anvendes til behandling af den ældre population, før et veltålt og effektivt dosisregime for brug af oral olanzapin er fastsat. En lavere begyndelsesdosis (150 mg hver 4. uge) er ikke rutinemæssigt indiceret, men bør overvejes til patienter på 65 år og derover, når kliniske faktorer berettiger dertil. ZYPADHERA frarådes til behandling af patienter >75 år (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat nyre- og/eller leverfunktion*

ZYPADHERA bør ikke anvendes, før et veltålt og effektivt dosisregime for brug af oral olanzapin er fastsat til disse patienter. En lavere startdosis (150 mg hver 4. uge) bør overvejes til disse patienter. Ved moderat leverinsufficiens (cirrose, Child-Pugh Class A eller B) bør startdosis være 150 mg hver 4. uge og kun øges med forsigtighed.

##### *Rygere*

Det er ikke nødvendigt rutinemæssigt at ændre begyndelsesdosis og dosisforløb hos ikke-rygere i forhold til rygere. Metaboliseringen af olanzapin kan induceres ved rygning. Klinisk overvågning anbefales og en øget dosis af olanzapin kan overvejes, hvis nødvendigt (se pkt. 4.5).

Når mere end en parameter, som kan føre til nedsat metabolisme, er til stede (kvinder, ældre, ikke-rygere), bør det overvejes at reducere dosis. Hvis det er indiceret, bør dosisoptrapning foretages med forsigtighed hos disse patienter.

##### *Pædiatrisk population*

ZYPADHERAs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

## Administration

### **KUN TIL INTRAMUSKULÆR ANVENDELSE. MÅ IKKE ADMINISTRERES INTRAVEVØST ELLER SUBKUTANT. (Se pkt. 4.4)**

ZYPADHERA bør kun administreres som en dyb intramuskulær gluteal injektion af en sundhedsperson med øvelse i den hensigtsmæssige injektionsteknik og i lokaler, hvor observation efter injektion og adgang til fornøden lægelig behandling i tilfælde af en overdosis kan sikres.

Efter hver injektion bør patienten observeres i et sundhedscenter af tilstrækkeligt uddannet personale i mindst 3 timer for tegn og symptomer som ved overdosering med olanzapin. Umiddelbart inden patienten forlader sundhedscenteret, bør det sikres, at patienten er bevidsthedsklar, kan orientere sig og er uden nogen tegn og symptomer på overdosering. Hvis der er mistanke om overdosering, bør tæt medicinsk overvågning og monitorering fortsætte, indtil undersøgelser indikerer, at tegn og symptomer er forsvundet (se pkt. 4.4). For patienter, som udviser tegn eller symptomer forenelige med overdosering af olanzapin, bør observationsperioden på 3 timer forlænges ud fra klinisk relevans.

Instruktion vedrørende brug se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Patienter med kendt risiko for snærvinklet glaukom.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der skal udvises særlig forsigtighed med brug af hensigtsmæssig injektionsteknik for at undgå utilsigtet intravaskulær eller subkutan injektion (se pkt. 6.6).

#### Brug til patienter som er i en akut agiteret eller svært psykotisk tilstand

ZYPADHERA bør ikke anvendes til behandling af patienter med skizofreni, som er i en akut agiteret eller svært psykotisk tilstand, hvor øjeblikkelig symptomkontrol er påkrævet.

#### Postinjektionssyndrom

Under præmarketing kliniske forsøg blev reaktioner, der præsenterede tegn og symptomer som ved overdosering med olanzapin, rapporteret hos patienter efter en injektion af ZYPADHERA. Disse reaktioner opstod ved < 0,1 % af injektionerne og hos omkring 2 % af patienterne. De fleste af disse patienter udviklede symptomer på sedation (fra mild sedation til koma) og/eller delirium (herunder forvirring, desorientering, ophidselse/uro, angst og anden kognitiv svækkelse). Andre symptomer inkluderer ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggression, svimmelhed, svaghed, hypertension eller krampe. I de fleste tilfælde havde de initiale tegn og symptomer relateret til denne reaktion vist sig inden for 1 time efter injektionen, og i alle tilfælde blev fuldstændig bedring rapporteret inden for 24-72 timer efter injektionen. Reaktioner forekom sjældent (<1 af 1.000 injektioner) mellem 1 og 3 timer, og meget sjældent (<1 af 10.000 injektioner) efter 3 timer. Patienterne bør informeres om denne potentielle risiko og behovet for at blive observeret i 3 timer i et sundhedscenter, hver gang ZYPADHERA bliver administreret. Post-marketing indberetninger af postinjektionssyndrom efter markedsføringstilladelsen for ZYPADHERA stemmer generelt overens med erfaringerne fra kliniske studier.

Efter hver injektion bør patienterne observeres i et sundhedscenter af tilstrækkeligt uddannet personale i mindst 3 timer for tegn og symptomer som ved overdosering med olanzapin.

Umiddelbart inden patienten forlader sundhedscenteret, bør det bekræftes, at patienten er bevidsthedsklar, kan orientere sig og er uden nogen tegn og symptomer på overdosering. Hvis der er mistanke om overdosering, bør tæt medicinsk tilsyn og overvågning fortsætte, indtil undersøgelser

indikerer, at tegn og symptomer er forsvundet. For patienter, som udviser tegn eller symptomer forenelige med overdosering af olanzapin, bør observationsperioden på 3 timer forlænges ud fra klinisk relevans.

Patienterne bør mindes om, at de resten af dagen for injektionen rådes til at være opmærksomme på tegn og symptomer på overdosis sekundære til postinjektionsreaktioner, at kunne få assistance, hvis det er nødvendigt, og at de ikke bør køre eller betjene maskiner (se pkt. 4.7).

Hvis det er påkrævet at give benzodiazepiner parenteralt til behandling af postinjektionsreaktioner, tilrådes omhyggelig vurdering af den klinisk status for udtalt sedation og kardiorespiratorisk depression (se pkt. 4.5).

#### Bivirkningsreaktioner relateret til injektionsstedet

Den mest almindeligt rapporterede bivirkningsreaktion relateret til injektionsstedet var smerte. Hovedparten af disse reaktioner blev rapporteret til at være af ”mild” til ”moderat” alvorlighed. I de tilfælde, hvor en bivirkning relateret til injektionsstedet forekommer, bør der tages passende foranstaltninger til at behandle disse (se pkt. 4.8).

#### Demensrelaterede psykoser og/eller adfærdsforstyrrelser

Olanzapin bør ikke anvendes hos patienter med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelse på grund af øget mortalitet og risiko for cerebrovaskulære hændelser. I placebokontrollerede kliniske forsøg (af 6-12 ugers varighed) med ældre patienter (gennemsnitlig alder 78 år) med demensrelateret psykose og/eller adfærdsforstyrrelser var der en dobbelt så høj forekomst af dødsfald hos de oralt olanzapinbehandlede patienter i forhold til de placebobehandlede patienter (henholdsvis 3,5 % og 1,5 %). Den højere forekomst af dødsfald var ikke relateret til olanzapindosis (gennemsnitlig daglig dosis 4,4 mg) eller behandlingsvarighed. Risikofaktorer, som kan prædisponere denne patientpopulation til øget mortalitet, inkluderer alder >65 år, dysfagi, sedation, fejlernæring og dehydrering, pulmonale tilstande (f.eks. pneumoni, med eller uden aspiration) eller samtidig brug af benzodiazepiner. Forekomsten af dødsfald var dog højere hos oralt olanzapinbehandlede patienter end hos de patienter som blev behandlet med placebo, uafhængig af disse risikofaktorer.

I de samme kliniske forsøg blev cerebrovaskulære bivirkninger (f.eks. slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald), inklusive dem med dødelig udgang, rapporteret. Der var en tre gange så høj forekomst af cerebrovaskulære bivirkninger hos de patienter, som blev behandlet med oral olanzapin, sammenlignet med de patienter, som blev behandlet med placebo (henholdsvis 1,3 % og 0,4 %). Alle de patienter, som blev behandlet med oral olanzapin eller placebo og oplevede en cerebrovaskulær bivirkning, havde præeksisterende risikofaktorer. Alder >75 år og vaskulær/blandet demens blev identificeret som risikofaktorer for cerebrovaskulære bivirkninger i relation til olanzapinbehandling. Effekten af olanzapin blev ikke påvist i disse forsøg.

#### Parkinsons sygdom

Anvendelse af olanzapin til behandling af psykose relateret til en dopaminagonist hos patienter med Parkinsons sygdom kan ikke anbefales. I kliniske forsøg var rapportering af forværret Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindelig og hyppigere end for placebo (se pkt. 4.8), og oral olanzapin var ikke mere effektivt end placebo til behandling af psykotiske symptomer. I disse forsøg skulle patienterne initialt være stabiliserede på den lavest effektive dosis af antiparkinsonbehandling (dopaminagonist) og skulle forblive på den samme antiparkinsonbehandling og dosering under hele forsøget. Oral olanzapin blev initieret på 2,5 mg/dag og titreret til maksimalt 15 mg/dag, baseret på lægens vurdering.

### Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potentielt livstruende tilstand, som er forbundet med antipsykotika. Sjældne tilfælde af mulig NMS er også observeret i forbindelse med oral olanzapin. De kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, ændret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller ustabil blodtryk, takykardi, svedtendens og hjertearytmi). Yderligere symptomer kan inkludere forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobulinuri (rhabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient får tegn og symptomer, som tyder på NMS, eller får uforklarlig høj feber uden yderligere kliniske manifestationer af NMS, bør alle antipsykotika, inklusive olanzapin, seponeres.

### Hyperglykæmi og diabetes

Hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, lejlighedsvist forbundet med ketoacidose eller koma, er indberettet med hyppigheden ikke almindelig, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde er en forudgående vægtøgning rapporteret, hvilket kan være en disponerende faktor. Passende klinisk monitorering tilrådes i henhold til anvendte antipsykotiske retningslinier, som f.eks. måling af blodsukker ved *baseline*, 12 uger efter start på olanzapinbehandling og derefter årligt. Patienter, som behandles med antipsykotiske lægemidler, herunder ZYPADHERA, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi og kraftsløshed). Patienter med diabetes mellitus eller patienter med risikofaktorer for udvikling af diabetes mellitus bør monitoreres regelmæssigt for forværring af blodglucosekontrol. Vægt bør også monitoreres regelmæssigt, f.eks. ved *baseline*, 4, 8 og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter kvartalsvist.

### Lipidforandringer

Hos olanzapinbehandlede patienter i placebo-kontrollerede kliniske studier, er der set uønskede forandringer i lipidniveauer (se pkt. 4.8). Forandringerne i lipidniveauer skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis, specielt hos patienter med dyslipidæmi og hos patienter med risikofaktorer for udvikling af lipidforstyrrelser. Patienter, som behandles med antipsykotiske lægemidler, herunder ZYPADHERA, bør monitoreres regelmæssigt for lipider i henhold til anvendte antipsykotiske retningslinier, f.eks. ved *baseline* og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter hvert 5. år.

### Antikolinerg aktivitet

Selvom olanzapin udviste antikolinerg aktivitet *in vitro*, frembød kliniske studier en lav forekomst af dertil relaterede bivirkninger. Da klinisk erfaring med olanzapin til patienter med samtidige sygdomme er begrænset, tilrådes forsigtighed ved ordination til patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus og beslægtede tilstande.

### Leverfunktion

Forbigående, asymptomatiske forhøjelser af leveraminotransferaser, ALAT og ASAT, er almindeligt forekommende, især initialt i behandlingen. Forsigtighed bør udvises og opfølgning organiseres hos patienter med forhøjet ALAT og/eller ASAT, hos patienter med tegn og symptomer på leverfunktionsnedsættelse, hos patienter med tilstande forbundet med begrænset leverfunktionskapacitet og hos patienter i behandling med potentielle hepatotoksiske præparater. I tilfælde, hvor hepatitis (inklusive hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade) er diagnosticeret, bør olanzapin seponeres.

### Neutropeni

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med lavt leukocyt- og/eller neutrofilal uanset årsag, hos patienter, som får medicin, der er kendt for at medføre neutropeni, hos patienter med tidligere medicin-induceret knoglemarvsdepression/toksicitet, hos patienter med knoglemarvsdepression forårsaget af samtidig sygdom, strålebehandling eller kemoterapi og hos patienter med hypereosinofile tilstande eller myeloproliferativ sygdom. Neutropeni er almindeligt rapporteret, når olanzapin og valproat anvendes samtidig (se pkt. 4.8).

### Ophør med behandling

Akutte symptomer såsom perspiration, søvnløshed, rysten, angst, kvalme eller opkastning er rapporteret sjældent ( $\geq 0,01\%$  og  $< 0,1\%$ ), når oral olanzapin stoppes pludseligt.

### QT-interval

I de kliniske forsøg med oral olanzapin var klinisk betydningsfulde QTc-forlængelser usædvanlige (0,1 % til 1 %) hos de patienter, som blev behandlet med olanzapin. QTc-forlængelse blev defineret som Fridericia korrigeret QT [QTcF]  $\geq 500$  millisekunder [msek] på et hvilket som helst tidspunkt post-baseline hos patienter med baseline QTcF  $< 500$  msek. I forhold til placebo var der ingen signifikante forskelle i hjertelidelser, som var relaterede til QTc-forlængelse. I kliniske forsøg med olanzapinpulver til opløsning til injektionsvæske, eller ZYPADHERA blev olanzapin ikke associeret med en vedvarende øgning af absolut QT eller af QTc-intervaller. Der skal dog udvises forsigtighed, når olanzapin ordineres sammen med lægemidler, der vides at øge QTc-intervallet, specielt hos ældre patienter, hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesæmi.

### Tromboemboli

Venetrombose med en tidsmæssig sammenhæng med olanzapinbehandling er rapporteret med frekvensen "ikke almindelig" ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Der er ikke blevet konstateret nogen kausal sammenhæng mellem forekomsten af venøse tromboembolier og behandlingen med olanzapin. På trods af dette bør alle mulige risikofaktorer for venøse tromboembolier identificeres, f.eks. immobilisation, og forebyggende foranstaltninger iværksættes, da patienter, som lider af skizofreni, ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for venøse tromboembolier.

### Almindelig CNS-aktivitet

Som følge af olanzapins primære effekt på centralnervesystemet bør der udvises forsigtighed, når stoffet anvendes i kombination med andre centralt virkende lægemidler og alkohol. Da olanzapin udviser *in vitro*-dopaminantagonisme, kan det hæmme effekten af direkte eller indirekte dopaminagonister.

### Krampeanfald

Olanzapin bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald, eller som er udsat for faktorer, som kan nedsætte krampetærsklen. Krampeanfald forekommer med hyppigheden ikke almindelig hos patienter i behandling med olanzapin. I de fleste af disse tilfælde var tidligere krampeanfald eller risikofaktorer for krampeanfald rapporteret.

### Tardiv dyskinesi

I sammenlignende studier af op til 1 års varighed var olanzapin forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst af behandlingsrelateret dyskinesi. Risikoen for tardiv dyskinesi øges imidlertid ved længerevarende behandling, hvorfor reduktion af dosis eller seponering bør overvejes, hvis der forekommer tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient i behandling med olanzapin. Disse symptomer kan temporært forværres eller endog opstå efter afslutning af behandling.

### Postural hypotension

Postural hypotension observeredes lejlighedsvist hos ældre i kliniske studier med olanzapin. Det anbefales at måle blodtrykket periodisk på patienter over 65 år.

### Pludselig, uventet hjertedød

I postmarketingrapporter vedrørende olanzapin er hændelsen pludselig, uventet hjertedød blevet rapporteret hos patienter i behandling med olanzapin. I et retrospektivt observationskohortestudie var risikoen for formodet pludselig, uventet hjertedød blandt patienter behandlet med olanzapin dobbelt så stor som hos patienter, der ikke blev behandlet med antipsykotika. Risikoen forbundet med olanzapin var i studiet sammenlignelig med risikoen forbundet med de atypiske antipsykotika, som var inkluderet i en pooled analyse.

### Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke indiceret til behandling af børn og unge. Studier med patienter på 13-17 år viste forskellige bivirkninger, herunder vægtøgning, ændringer i metaboliske parametre og stigninger i prolaktinniveauer (se pkt. 4.8 og 5.1).

### Brug til ældre (>75 år)

Der er ingen tilgængelige data vedrørende brugen af ZYPADHERA til patienter >75 år. Som følge af biokemiske og fysiologiske forandringer samt reduktion af muskelmassen er denne lægemiddelform ikke tilrådet til denne undergruppe af patienter.

### Natrium

Efter rekonstitution indeholder dette lægemiddel mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som får lægemidler, der kan inducere hypotension eller sedation.

### Interaktioner, der potentielt kan påvirke olanzapin

Da olanzapin metaboliseres af CYP1A2, kan substanser, som specifikt inducerer eller inhiberer dette isoenzym, påvirke farmakokinetikken af olanzapin.

### Induktion af CYP1A2

Olanzapins metabolisering kan induceres ved rygning eller af carbamazepin, hvilket kan medføre reducerede olanzapinkoncentrationer. Der er kun observeret en let til moderat øgning af olanzapins clearance. De kliniske konsekvenser er sandsynligvis begrænsede, men klinisk overvågning anbefales og en øgning af olanzapindosis bør overvejes, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.2).

### Inhibition af CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2 inhibitor, er vist signifikant at hæmme metaboliseringen af olanzapin. Den gennemsnitlige øgning af olanzapin  $C_{max}$  efter fluvoxamin var 54 % hos kvindelige ikke-rygere og 77 % hos mandlige rygere. Den gennemsnitlige øgning af olanzapin AUC var henholdsvis 52 % og 108 %. En lavere startdosis af olanzapin bør overvejes hos de patienter, som anvender fluvoxamin eller andre CYP1A2-inhibitorer, såsom ciprofloxacin. En nedsat dosis af olanzapin bør overvejes, hvis behandling med en inhibitor af CYP1A2 initieres.

Der er ikke fundet tegn på, at fluoxetin (en CYP2D6-inhibitor), enkeltdoser af antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påvirker olanzapins farmakokinetik signifikant.

### Olanzapins potentielle indvirkning på andre lægemidler

Olanzapin kan antagonisere effekten af direkte og indirekte dopaminagonister.

Olanzapin inhiberer ikke de vigtigste CYP-isozymer *in vitro* (f.eks. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Derfor forventes ingen særlig interaktion, hvilket bekræftes af *in vivo*-studier, hvor der ikke blev fundet inhibition af metaboliseringen af følgende aktive substanser: tricykliske antidepressiva (hovedsageligt CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapin viste ingen interaktioner, når det blev administreret samtidig med lithium eller biperiden.

Terapeutisk monitorering af valproats plasmaniveauer indikerer ikke, at en justering af valproatdosis er nødvendig, når olanzapin gives sammen med valproat.



### Almindelig CNS-aktivitet

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som indtager alkohol eller får lægemidler, der kan undertrykke centralnervesystemet.

Samtidig brug af olanzapin med antiparkinson-lægemidler til patienter med Parkinsons sygdom og demente frarådes (se pkt. 4.4).

### QTc-interval

Der skal udvises forsigtighed, hvis olanzapin administreres samtidig med lægemidler, som øger QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier af gravide kvinder. Patienten bør rådes til at informere sin læge, hvis hun bliver gravid eller påtænker at blive gravid under behandling med olanzapin. Eftersom human erfaring er begrænset, bør olanzapin alligevel kun anvendes til gravide, hvis den potentielle gavnlige effekt retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret.

Nyfødte, der har været eksponeret for antipsykotika (inklusive olanzapin) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtagelse. Derfor bør nyfødte overvåges nøje.

### Amning

I et studie af oral olanzapin hos ammende, raske kvinder blev olanzapin udskilt i mælken. Den gennemsnitlige dosis, som barnet blev udsat for (mg/kg), blev ved *steady state* bestemt til at være 1,8 % af moderens olanzapindosis (mg/kg). Patienten bør frarådes at amme, hvis hun er i behandling med olanzapin.

### Fertilitet

Påvirkning af fertiliteten er ukendt (se pkt. 5.3 for information om prækliniske data).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da olanzapin kan forårsage døsigthed og svimmelhed, bør patienterne tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

Patienterne bør rådes til ikke at køre eller betjene maskiner den resterende del af dagen efter hver injektion på grund af muligheden for, at en postinjektionssyndromhændelse kan medføre symptomer som ved overdosering med olanzapin (se pkt. 4.4).

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

#### *Bivirkninger set ved olanzapinpamoat*

Tilfælde af postinjektionssyndrom er forekommet med ZYPADHERA og har ført til symptomer som ved overdosering med olanzapin (se pkt. 4.2 og 4.4). De kliniske tegn og symptomer inkluderede symptomer på sedation (fra mild sedation til koma) og/eller delirium (herunder forvirring, desorientering, ophidselse/uro, angst og anden kognitiv svækkelse). Andre bemærkede symptomer inkluderer ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggression, svimmelhed, svaghed, hypertension og krampe.

Andre bivirkninger, som blev observeret hos patienter i behandling med ZYPADHERA, var de samme, som blev set med oral olanzapin. I kliniske forsøg med ZYPADHERA var den eneste bivirkning, som blev rapporteret med en statistisk signifikant højere frekvens i ZYPADHERAgruppen end i placebogruppen, sedation (ZYPADHERA 8.2 %, placebo 2.0 %). Blandt alle de patienter, som blev behandlet med ZYPADHERA, blev sedation rapporteret af 4.7 %.

I kliniske forsøg med ZYPADHERA var incidensen af bivirkninger relateret til injektionsstedet omkring 8 %. Den mest almindeligt rapporterede bivirkningsreaktion relateret til injektionsstedet var smerte (5 %). Andre rapporterede bivirkningsreaktioner var (efter faldende hyppighed): knudeligende reaktioner, erytemlignende reaktioner, ikke-specifikke bivirkningsreaktioner relateret til injektionsstedet, irritation, ødemlignende reaktioner, suggilation, blødning og anæstesi. Disse bivirkningsreaktioner opstod hos omkring 0,1 til 1,1% af patienterne.

I kliniske studier og spontane indberetninger efter markedsføring var absces på injektionsstedet sjældent rapporteret ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

#### *Bivirkninger set ved olanzapin*

De bivirkninger, som er nævnt nedenfor, er set efter administration af olanzapin.

#### Voksne

De hyppigst rapporterede (set hos  $\geq 1$  % af patienter) bivirkninger, som blev set i forbindelse med anvendelse af olanzapin i kliniske forsøg, var døsighed, vægtstigning, eosinofili, forhøjede niveauer af prolaktin, kolesterol, glucose og triglycerider (se pkt. 4.4), glukosuri, øget appetit, svimmelhed, akatisi, parkinsonisme, leukopeni, neutropeni (se pkt. 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotension, antikolinerge virkninger, forbigående asymptomatisk forhøjede leveraminotransferaser (se pkt. 4.4), hududslæt, asteni, træthed, pyreksi, artralgi, forhøjet alkalisk fosfatase, høje niveauer af gammaglutamyltransferase, af urinsyre og af kreatinkinase samt ødemer.

#### Resumé af bivirkninger i tabelform

Følgende tabel viser bivirkninger og laboratorieundersøgelser set i spontane indberetninger og i kliniske forsøg. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| Meget almindelig               | Almindelig   | Ikke almindelig  | Sjælden                      | Ikke kendt |
|--------------------------------|--|--|------------------------------|------------|
| <b>Blød og lymfesystem</b>     |  |  |                              |            |
|                                | Eosinofili<br>Leukopeni <sup>10</sup><br>Neutropeni <sup>10</sup>  |  | Trombocytopeni <sup>11</sup> |            |
| <b>Immunsystemet</b>           |  |  |                              |            |
|                                |  | Overfølsomhed <sup>11</sup>  |                              |            |
| <b>Metabolisme og ernæring</b> |  |  |                              |            |
| Vægtstigning <sup>1</sup>      | Forhøjede kolesterolniveauer <sup>2,3</sup><br>Forhøjede glucoseniveauer <sup>4</sup><br>Forhøjede triglyceridniveauer <sup>2,5</sup><br>Glukosuri<br>Øget appetit | Udvikling eller forværring af diabetes<br>lejlighedsvist sammen med ketoacidose eller coma, heriblandt dødelige tilfælde (se pkt. 4.4) <sup>11</sup> | Hypotermi <sup>12</sup>      |            |
| <b>Nervesystemet</b>           |  |  |                              |            |
| Døsighed                       | Svimmelhed<br>Akatisi <sup>6</sup>   | Krampeanfald, hvor der i de  | Malignt neuroleptikasyndr    |            |

| Meget almindelig                         | Almindelig   | Ikke almindelig   | Sjælden   | Ikke kendt  |
|--|--|---|---|---|
|  | Parkinsonisme <sup>6</sup><br>Dyskinesi <sup>6</sup>   | fleste tilfælde var rapporteret krampeanfald i anamnesen eller risikofaktorer for kramper <sup>11</sup><br>Dystoni (inklusive okulogyration) <sup>11</sup><br>Tardiv dyskinesi <sup>11</sup><br>Amnesi <sup>9</sup><br>Dysartri<br>Stammen <sup>11</sup><br><i>Restless legs</i> -syndrom <sup>11</sup> | om (se pkt. 4.4) <sup>12</sup><br>Abstinenssymptomer <sup>7,12</sup>                    |   |
| <b>Hjerte</b>                            |  |   |   |   |
|  |  | Bradykardi<br>QTc-forlængelse (se pkt. 4.4)   | Ventrikulær takykardi/ventrike l-flimren, pludselig død (se pkt. 4.4) <sup>11</sup>     |   |
| <b>Vaskulære sygdomme</b>                |  |   |   |   |
| Ortostatisk hypotension <sup>10</sup>    |  | Tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) (se pkt. 4.4)  |   |   |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>   |  |   |   |   |
|  |  | Epistaxis <sup>9</sup>  |   |   |
| <b>Mave-tarmkanalen</b>                  |  |   |   |   |
|  | Lette forbigående antikolinerge virkninger, herunder forstoppelse og mundtørhed  | Udspilet abdomen <sup>9</sup><br>Øget spyttsekretion <sup>11</sup>  | Pankreatitis <sup>11</sup>  |   |
| <b>Lever og galdeveje</b>                |  |   |   |   |
|  | Forbigående, asymptomatisk forhøjede leveraminotransferaser (ALAT, ASAT), særlig initialt i behandlingen (se pkt. 4.4) |   | Hepatitis (inklusive hepatocellulær kolestatisk eller blandet leverskade) <sup>11</sup> |   |
| <b>Hud og subkutane væv</b>              |  |   |   |   |
|  | Hududslæt  | Lysfølsomhedsreaktion<br>Alopeci  |   | Lægemedelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemtiske symptomer (DRESS) |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b> |  |   |   |   |

| Meget almindelig   | Almindelig  | Ikke almindelig   | Sjælden                    | Ikke kendt                                 |
|--|---|---|----------------------------|--|
|  | Artralgi <sup>9</sup>   |   | Rabdomyolyse <sup>11</sup> |  |
| <b>Nyrer og urinveje</b>                                       |   |   |                            |  |
|  |   | Urininkontinens<br>Urinretention<br>Vandladningsbesvær <sup>11</sup>                              |                            |  |
| <b>Graviditet, puerperium og den perinatale periode</b>        |   |   |                            |  |
|  |   |   |                            | Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6) |
| <b>Det reproduktive system og mammae</b>                       |   |   |                            |  |
|  | Erektile dysfunktion hos mænd<br>Nedsat libido hos mænd og kvinder  | Amenorré<br>Brystforstørrelse<br>Galaktorré hos kvinder<br>Gynækomasti/brystforstørrelse hos mænd | Priapisme <sup>12</sup>    |  |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> |   |   |                            |  |
|  | Asteni<br>Træthed<br>Ødemer<br>Pyreksi <sup>10</sup><br>Smerter på injektionsstedet   |   | Absces på injektionsstedet |  |
| <b>Undersøgelser</b>   |   |   |                            |  |
| Forhøjede plasmapolaktinniveauer <sup>8</sup>                  | Forhøjet alkalisk fosfatase <sup>10</sup><br>Høje niveauer af kreatinkinase <sup>11</sup><br>Høje niveauer af gammaglutamyltransferase <sup>10</sup><br>Høje niveauer af urinsyre <sup>10</sup> | Forhøjet totalbilirubin   |                            |  |

<sup>1</sup>Klinisk signifikant vægtstigning blev observeret på tværs af alle *Body Mass Index* (BMI) kategorier ved *baseline*. Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 47 dage) var vægtstigning  $\geq 7\%$  af kropsvægt ved *baseline* meget almindelig (22,2 %),  $\geq 15\%$  var almindelig (4,2 %) og  $\geq 25\%$  var ikke almindelig (0,8 %). Patienter med en vægtøgning på  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  og  $\geq 25\%$  af deres kropsvægt ved *baseline* ved langvarig behandling (mindst 48 uger) var meget almindelig (henholdsvis 64,4 %, 31,7 % og 12,3 %).

<sup>2</sup>Gennemsnitlig forøgelse i fastende lipidtal (total-kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider) var højere hos patienter uden tegn på lipiddysregulering ved *baseline*.

<sup>3</sup>Observeret for fastende normalt niveau ved *baseline* ( $< 5,17$  mmol/l), der blev øget til højt niveau ( $\geq 6,2$  mmol/l). Ændring i total fastende kolesterolniveau fra let forhøjet niveau ved *baseline* ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) til højt niveau ( $\geq 6,2$  mmol/l) var meget almindeligt.

<sup>4</sup>Observeret for fastende normalt niveau ved *baseline* ( $< 5,56$  mmol/l), der blev øget til højt niveau ( $\geq 7$  mmol/l). Ændring i fastende glucoseniveau fra let forhøjet niveau ved *baseline* ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) til højt niveau ( $\geq 7$  mmol/l) var meget almindeligt.

<sup>5</sup>Observeret for fastende normalt niveau ved *baseline* (< 1,69 mmol/l), der blev øget til højt niveau ( $\geq 2,26$  mmol/l). Ændring i fastende triglyceridniveau fra let forhøjet niveau ved *baseline* ( $\geq 1,69$  - < 2,26 mmol/l) til højt niveau ( $\geq 2,26$  mmol/l) var meget almindeligt.

<sup>6</sup>I kliniske forsøg var forekomsten af parkinsonisme og dystoni hos olanzapinbehandlede patienter numerisk højere men ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo. Patienter behandlet med olanzapin havde en lavere forekomst af parkinsonisme, akatysi og dystoni sammenlignet med titrerede doser haloperidol. På grund af manglende detaljeret information om tidligere individuelle akutte og tardive ekstrapyramidale bevægelsesforstyrrelser, kan det for nuværende ikke konkluderes, at olanzapin forårsager mindre tardiv dyskinesi og/eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer.

<sup>7</sup>Akutte symptomer såsom svedtendens, søvnløshed, tremor, angstanfald, kvalme og opkastning er rapporteret ved pludselig seponering af olanzapin.

<sup>8</sup>I kliniske forsøg af op til 12 ugers varighed oversteg plasma-prolaktinkoncentrationen den øvre normalgrænseværdi hos ca. 30 % af de olanzapinbehandlede patienter med en normal *baseline*-prolaktinværdi. Koncentrationsøgningen var generelt lille hos hovedparten af disse patienter, og den forblev under den dobbelte værdi af normalområdet øvre grænse.

<sup>9</sup>Bivirkning identificeret fra kliniske studier i Den Integrerede Olanzapindatabase.

<sup>10</sup>Vurderet ud fra målte værdier fra kliniske studier i Den Integrerede Olanzapindatabase.

<sup>11</sup>Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed bestemt ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

<sup>12</sup>Bivirkning identificeret fra spontane indberetninger efter markedsføring med en hyppighed estimeret ved den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet ved brug af Den Integrerede Olanzapindatabase.

#### Langvarig behandling (mindst 48 uger)

Andelen af patienter, som havde klinisk signifikante bivirkninger i form af vægtstigning, glucose, total/LDL/HDL kolesterol eller triglycerider, steg over tid. Hos voksne patienter, som fuldførte en 9-12 måneders behandling, faldt hastigheden, hvormed den gennemsnitlige blodglucoseværdi steg, efter omkring 6 måneder.

#### Yderligere oplysninger om særlige populationer

I kliniske forsøg med ældre demente patienter blev olanzapinbehandling forbundet med en højere incidens af dødsfald og cerebrovaskulære hændelser sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4). Meget almindelige bivirkninger i forbindelse med brugen af olanzapin til denne patientgruppe var unormal gang og fald. Pneumoni, øget legemstemperatur, apati, erytem, synsforstyrrelser og urininkontinens blev observeret almindeligt.

I kliniske forsøg med patienter med lægemiddelinduceret psykose (dopaminagonist) i forbindelse med Parkinsons sygdom, var hyppigheden af rapporter om forværring af Parkinson symptomatologi og hallucinationer meget almindeligt og oftere end med placebo.

I et klinisk forsøg med patienter med bipolar mani resulterede valproat kombinationsterapi med olanzapin i en incidens af neutropeni på 4,1 %. En potentielt medvirkende faktor kunne være høje niveauer af valproat i plasma. Olanzapin administreret sammen med lithium eller valproat resulterede i øgede værdier ( $\geq 10$  %) af rysten, mundtørhed, øget appetit og vægtstigning. Hyppigheden af taleforstyrrelser var ligeledes almindelig. Under behandling med olanzapin sammen med lithium eller valproat forekom en stigning på  $\geq 7$  % af legemsvægt ved *baseline* hos 17,4 % af patienterne ved akut behandling (op til 6 uger). Langvarig olanzapinbehandling (op til 12 måneder) som forebyggelse mod tilbagefald hos patienter med bipolar sygdom blev forbundet med en stigning på  $\geq 7$  % af legemsvægt ved *baseline* hos 39,9 % af patienterne.

### Pædiatrisk population

Olanzapin er ikke godkendt til behandling af børn og unge under 18 år. På trods af, at ingen kliniske studier designet til at sammenligne unge med voksne er blevet udført, er data fra studier med unge blevet sammenlignet med dem fra voksenstudier.

Den følgende tabel opsummerer de bivirkninger, som blev rapporteret med større frekvens hos unge patienter (alder 13 – 17 år) end hos voksne patienter, eller bivirkninger som kun blev identificeret i kortvarige kliniske forsøg med unge patienter. Klinisk signifikant vægtstigning ( $\geq 7\%$ ) synes at forekomme hyppigere i den unge population sammenlignet med voksne patienter i tilsvarende behandling. Størrelsen af vægtstigningen og andelen af unge patienter, som havde en klinisk signifikant vægtstigning, var højere ved langvarig behandling (mindst 24 uger) end ved kortvarig behandling.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter faldende grad af alvorlighed. Hyppighederne er defineret som følger: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

|  |
|--|
| <b>Metabolisme og ernæring</b><br><i>Meget almindelig:</i> Vægtstigning <sup>13</sup> , forhøjede triglyceridniveauer <sup>14</sup> , øget appetit.<br><i>Almindelig:</i> Forhøjede kolesterolniveauer <sup>15</sup> |
| <b>Nervesystemet</b><br><i>Meget almindelig:</i> Sedation (inklusive: hypersomni, letargi, døsighed).  |
| <b>Mave-tarmkanalen</b><br><i>Almindelig:</i> Mundtørhed   |
| <b>Lever og galdeveje</b><br><i>Meget almindelig:</i> Forhøjede leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se pkt. 4.4).   |
| <b>Undersøgelser</b><br><i>Meget almindelig:</i> Nedsat total bilirubin, forhøjet GGT, forhøjet plasma-prolaktin <sup>16</sup> .   |

<sup>13</sup> Efter kortvarig behandling (gennemsnitlig varighed 22 dage) var vægtstigning  $\geq 7\%$  af legemsvægt (kg) ved *baseline* meget almindelig (40,6 %),  $\geq 15\%$  af legemsvægt ved *baseline* var almindelig (7,1 %) og  $\geq 25\%$  var almindelig (2,5 %). Ved langvarig behandling (mindst 24 uger) tog 89,4 %  $\geq 7\%$  på, 55,3 % tog  $\geq 15\%$  på og 29,1 % tog  $\geq 25\%$  af deres kropsvægt ved *baseline* på.

<sup>14</sup> De observerede normalniveauer ved *baseline* ( $< 1,016$  mmol/l ved faste) steg til høje niveauer ( $\geq 1,467$  mmol/l), og triglyceridniveauerne ved faste, der lå ved grænsen ved *baseline* ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l), steg til høje ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Ændringer i de totale kolesterolniveauer fra normale ved *baseline* ( $< 4,39$  mmol/l ved faste) til høje ( $\geq 5,17$  mmol/l) var almindelige. Ændringer i de totale kolesterolniveauer ved faste fra grænsetilfælde ved *baseline* ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) til høje ( $\geq 5,17$  mmol/l) var meget almindelige.

<sup>16</sup> Forhøjet plasma-prolaktin blev rapporteret hos 47,4 % af de unge patienter.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Hvis tegn og symptomer på overdosis, der svarer til postinjektionssyndrom, observeres, bør passende støtteforanstaltninger iværksættes (se pkt. 4.4).

Referenceinformation for oral olanzapin er angivet nedenfor, selvom overdosis er mindre sandsynlig ved parenteral end ved oral medicinering:

### Tegn og symptomer

Meget almindelige symptomer på overdosering (forekomst > 10 %) inkluderer takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, forskellige ekstrapyramidale symptomer og nedsat bevidsthedsniveau, som varierer fra sedation til koma.

Andre medicinsk signifikante følgetilstande af overdosering inkluderer delirium, kramper, koma, muligt malignt neuroleptikasyndrom, respirationsbesvær, aspiration, hypertension eller hypotension, hjertearytmi (< 2 % af overdoseringstilfældene) og kardiopulmonært stop. Dødelig udgang er rapporteret efter akut oral overdosering med ned til 450 mg, men overlevelse er også rapporteret efter akut overdosering med ca. 2 g oral olanzapin.

### Behandling

Der er ingen specifik antidot til olanzapin. Symptomatisk behandling og overvågning af de vitale organers funktion bør indledes afhængig af den kliniske tilstand, inklusive behandling af hypotension og kredsløbssvigt samt understøttende behandling af den respiratoriske funktion. Brug ikke adrenalin, dopamin eller andre sympatomimetiske midler med beta-agonistaktivitet, da beta-stimulation kan forværre hypotension. Det er nødvendigt at overvåge det kardiovaskulære system for at afsløre mulige arytmier. Tæt medicinsk kontrol og overvågning bør fortsætte, indtil patienten kommer sig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, diazepiner, oxazepiner, thiazepiner og oxepiner, ATC-kode: N05AH03

#### Farmakodynamisk virkning

Olanzapin er et antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende lægemiddelstof med en bred farmakologisk profil, der omfatter adskillige receptorsystemer.

I prækliniske studier udviste olanzapin affinitet ( $K_i$ ; < 100 nM) til serotonin 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>, dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, de kolinerge muskarine receptorer M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, de  $\alpha_1$ -adrenerge receptorer og histamin H<sub>1</sub>-receptorerne. Dyreadfærdsstudier af olanzapin indikerede 5 HT, dopamin og kolinerge antagonisme i overensstemmelse med receptorbindingsprofilen. Olanzapin udviste større affinitet til serotonin 5HT<sub>2</sub>- end til dopamin D<sub>2</sub>-receptorerne i *in vitro*-undersøgelser og større 5 HT<sub>2</sub>- end D<sub>2</sub>-aktivitet i *in vivo*-modeller.

Elektrofysiologiske undersøgelser viste, at olanzapin selektivt reducerede ”firing” ved de mesolimbiske (A10) dopaminerge neuroner, hvorimod det kun havde lille påvirkning af de striatale (A9) baner for motorisk funktion. Olanzapin hæmmede et klassisk betinget respons (conditioned avoidance response), en test, der indikerer antipsykotisk aktivitet, ved lavere doser end de, der frembringer katalepsi, en effekt, der indikerer motoriske bivirkninger. I modsætning til visse andre antipsykotika øger olanzapin responset ved en ”anxiolytisk” test.

I et forsøg med positron-emissionstomografi (PET) hos patienter, som blev behandlet med ZYPADHERA (300 mg hver 4. uge), var den gennemsnitlige D<sub>2</sub>-receptorbinding 60 % eller højere ved slutningen af en 6 måneders periode. Dette niveau var i overensstemmelse med det, som blev fundet ved behandling med oral olanzapin.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af ZYPADHERA ved behandling og vedligeholdelsesbehandling af skizofreni er i overensstemmelse med den anerkendte virkning af den orale olanzapinformulering.

I alt 1.469 patienter med skizofreni blev inkluderet i 2 pivotalstudier:

Det første, som var et 8-uger placebokontrolleret forsøg, blev udført med voksne patienter (n=404), som havde akutte psykotiske symptomer. Patienterne blev randomiseret til at modtage injektioner med 405 mg ZYPADHERA hver 4. uge, 300 mg hver 2. uge, 210 mg hver 2. uge eller placebo hver 2. uge.

Ingen oral antipsykotisk supplerings blev tilladt. Det samlede resultat af Positive and Negative Symptom Score (PANSS) viste signifikant bedring fra *baseline* (den gennemsnitlige totale PANSS var 101 ved *baseline*) til endpoint (de gennemsnitlige ændringer var henholdsvis -22,57, -26,32, -22,49) ved hver dosis ZYPADHERA (405 mg hver 4. uge, 300 mg hver 2. uge og 210 mg hver 2. uge) sammenlignet med placebo (gennemsnitændring -8,51). I forhold til besøg indikerede den gennemsnitlige ændring i PANSS fra *baseline* til endpoint, at på dag 3 havde patienterne i behandlingsgrupperne 300 mg/2 uger og 405 mg/4 uger statistisk signifikant større reduktioner i PANSS sammenlignet med placebo (henholdsvis -8,6, -8,2 og -5,2). Alle 3 ZYPADHERA-behandlingsgrupper viste statistisk signifikant større bedring end placebo fra slutningen af uge 1. Disse resultater underbygger virkningen af ZYPADHERA i løbet af 8 ugers behandling og en substansvirkning, som blev observeret så tidligt som første uge efter påbegyndt behandling med ZYPADHERA.

Det andet var et langtidsstudie med klinisk stabile patienter (n=1065) (gennemsnitlig, total PANSS var 54,33 til 57,75 ved *baseline*), som initialt blev behandlet med oral olanzapin i 4 til 8 uger og derpå skiftet til at fortsætte med oral olanzapin eller til ZYPADHERA i 24 uger. Ingen oral antipsykotisk supplerings blev tilladt. ZYPADHERA behandlingsgrupperne med 150 mg og 300 mg, som blev givet hver anden uge (doserne er lagt sammen til analysebrug), og 405 mg, som blev givet hver 4. uge, blev ikke dårligere end med de kombinerede doser på 10, 15 og 20 mg oral olanzapin (doserne er lagt sammen til analysebrug). Dette blev bestemt som hastigheden af forværringen af symptomerne på skizofreni (eksacerbationsrater på henholdsvis 10 %, 10 % og 7 %). Eksacerbationen blev bestemt som forværring af resultaterne fra BPRS, som er afledt af PANSS, og indlæggelse på grund af forværring af sikre psykotiske symptomer. Den kombinerede behandlingsgruppe med 150 mg og 300 mg/2 uger var ikke dårligere end behandlingsgruppen med 405 mg/4 uger (eksacerbationsrate på 10 % for hver gruppe) 24 uger efter randomiseringen.

#### Pædiatrisk population

ZYPADHERA er ikke blevet undersøgt i den pædiatriske population. Kontrollerede effektdata hos unge (13-17 år) omfatter mindre end 200 unge og er begrænset til kortvarige studier hos patienter med skizofreni (6 uger) og mani i forbindelse med bipolar I-sygdom (3 uger). Oral olanzapin blev brugt i en fleksibel dosis, som begyndte med 2,5 mg, og som gik op til 20 mg daglig. Under behandlingen med olanzapin tog de unge signifikant mere på i vægt sammenlignet med de voksne. Ændringerne i totalcholesterol, LDL-cholesterol, triglycerider og prolaktin ved faste (se pkt. 4.4 og 4.8) var større hos de unge end hos de voksne. Der findes ingen kontrollerede data vedrørende virkning ved vedligeholdelsesbehandling eller sikkerheden ved langvarig brug (se pkt. 4.4 og 4.8). Information om sikkerheden ved langvarig brug er primært begrænset til open-label, ikke kontrollerede data.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Olanzapin metaboliseres i leveren via konjugering og oxidation. Den overvejende cirkulerende metabolit er 10-N-glucuronid. Cytokrom P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 bidrager til dannelsen af N-desmethyl og 2-hydroxymethyl metabolitter, der udviser signifikant mindre farmakologisk aktivitet *in vivo* end olanzapin i dyrestudier. Den dominerende farmakologiske aktivitet stammer fra det native olanzapin.

Efter en enkelt intramuskulær injektion med ZYPADHERA begynder den langsomme frigivelse af olanzapinpamoatsaltet fra muskeltvæv straks og giver en langsom, kontinuerlig frigivelse af olanzapin i mere end fire uger. Frigivelsen formindskes i løbet af otte til tolv uger. Det er ikke nødvendigt med antipsykotisk supplerings ved initieringen af behandling med ZYPADHERA (se pkt.4.2).

Kombinationen af frigivelsesprofilen og doseringsregimet (i. m. injektion hver anden til fjerde uge) medfører vedvarende plasmakoncentrationer af olanzapin. Plasmakoncentrationerne forbliver målbare i flere måneder efter hver injektion med ZYPADHERA. Halveringstiden af olanzapin efter indgift med ZYPADHERA er 30 dage sammenlignet med 30 timer efter oral administration. Absorptionen og eliminationen er komplet efter omkring seks til otte måneder efter den sidste injektion.



### Fordeling

Oral olanzapin distribueres hurtigt. Plasmaproteinbindingen af olanzapin er ca. 93 % over koncentrationsintervallet fra 7 til ca. 1000 ng/ml. Olanzapin er overvejende bundet til albumin og surt  $\alpha_1$ -glykoprotein i plasma.

Efter gentagne i. m.-injektioner med 150 til 300 mg ZYPADHERA hver anden uge var 10 til 90 percentilen af olanzapins *steady state*-plasmakoncentration mellem 4,2 og 73,2 ng/ml. Målinger af olanzapins plasmakoncentration i dosisintervallet fra 150 mg hver 4. uge til 300 mg hver 2. uge viser øget systemisk eksponering for olanzapin med øgede ZYPADHERA-doser. I løbet af de første tre måneders behandling med ZYPADHERA blev der set akkumulering af olanzapin, men der var ingen yderligere akkumulering ved langtidsbehandling (12 måneder) hos de patienter, som fik op til 300 mg hver anden uge.

### Elimination

Olanzapins plasmaclearance efter oral indgift af olanzapin er lavere hos kvinder (18,9 l/time) end hos mænd (27,3 l/time) og hos ikke-rygere (18,6 l/time) end hos rygere (27,7 l/time). Lignende farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder samt rygere og ikke-rygere blev observeret i kliniske forsøg med ZYPADHERA. Kønnets eller rygningens indvirkning på olanzapinclearance er dog lille sammenlignet med den totale variation mellem enkeltpersoner.

### Ældre

Der er ikke udført specifikke studier hos ældre med ZYPADHERA. Selv om ZYPADHERA ikke kan tilrådes til behandling af den ældre population før et veltålt og effektivt dosisregime ved brug af oral olanzapin er fastsat, var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid forlænget (51,8 versus 33,8 timer), og clearance var reduceret (17,5 versus 18,2 l/time) hos raske ældre (65 år og derover) versus ikke ældre personer. Den farmakokinetiske variabilitet, som blev set hos ældre er inden for intervallet for ikke ældre. Hos 44 patienter med skizofreni >65 år blev en dosis fra 5 til 20 mg/dag ikke forbundet med nogen anden bivirkningsprofil.

### Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (creatininclearance < 10 ml/min) versus raske forsøgspersoner var der ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige halveringstid for elimination (37,7 versus 32,4 timer) eller clearance (21,2 versus 25,0 l/time). En undersøgelse af den totale ligevægt viste, at ca. 57 % af radioaktivt mærket olanzapin fandtes i urinen, især som metabolitter. Selv om ZYPADHERA ikke er afprøvet hos patienter med nedsat nyrefunktion, tilrådes det, at der fastlægges et veltolereret og effektivt dosisregime for brug af oral olanzapin til patienter med nedsat nyrefunktion, før behandling med ZYPADHERA bliver påbegyndt (se pkt. 4.2).

### Nedsat leverfunktion

Et lille studie af effekten af nedsat leverfunktion hos 6 forsøgspersoner med klinisk signifikant cirrose (*Child-Pugh Class A* (n = 5) og *B* (n = 1)) viste en ringe effekt på farmakokinetikken af oralt administreret olanzapin (2,5 – 7,5 mg enkeltdosis): Forsøgspersoner med mild til moderat nedsat leverfunktion havde en lettere øget systemisk clearance og hurtigere eliminationshalveringstid sammenlignet med forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (n = 3). Der var flere rygere blandt forsøgspersoner med cirrose (4/6; 67 %) end blandt forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion (0/3; 0 %).

På trods af, at patienter med nedsat leverfunktion ikke blev undersøgt med ZYPADHERA, tilrådes det, at et veltolereret og effektivt dosisregime for brug af oral olanzapin er fastlagt til patienter med nedsat leverfunktion, før behandling med ZYPADHERA påbegyndes (se pkt. 4.2).

I et forsøg hvor oral olanzapin blev givet til kaukasiske, japanske og kinesiske forsøgspersoner var der ingen forskel i de farmakokinetiske parametre blandt de tre populationer.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Prækliniske sikkerhedsstudier blev udført ved at bruge olanzapin pamoatmonohydrat. De væsentligste fund i studier af toksicitet efter gentagne doser (rotter, hunde) i et 2-års karcinogenicitetsstudie med rotter og i reproduktionstoksicitetsstudier (rotter og kaniner) var begrænset til reaktioner på injektionsstedet, for hvilke der ikke kunne bestemmes NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). Der kunne ikke identificeres nogen nye toksiske virkninger ved systemisk eksponering for olanzapin. De systemiske koncentrationer i disse forsøg var dog i almindelighed mindre end dem, som blev set ved effektniveauer i studier med oral olanzapin. Af den grund anvendes informationen for oral olanzapin nedenstående som reference.

#### Akut (enkelt-dosis) toksicitet

Den observerede orale toksicitet hos gnavere er karakteristisk for potente antipsykotiske lægemiddelseffekter: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniske kramper, spyttsekretion og hæmmet vægtøgning. De mediane letaldoser var ca. 210 mg/kg (mus) og 175 mg/kg (rotter). Hunde tolererede orale enkelt-doser på op til 100 mg/kg uden mortalitet. Kliniske tegn omfattede sedation, ataksi, tremor, øget hjertefrekvens, anstrengt respiration, miosis og anoreksi. Hos aber medførte orale enkelt-doser på op til 100 mg/kg afkræftelse, og højere doser medførte halvt bevidstløs tilstand.

#### Toksicitet ved gentagen dosis

I studier af op til 3 måneders varighed af mus og op til 1 års varighed af rotter og hunde var CNS-depression, antikolinerge effekter og perifere hæmatologiske forstyrrelser de dominerende effekter. Der udvikledes tolerance overfor CNS-depressionen. Vækstparametre mindskedes ved høje doser. Reversible virkninger, som var i overensstemmelse med forhøjet prolaktin hos rotter, omfattede nedsat vægt af ovarier og uterus og morfologiske forandringer i det vaginale epitel og i mælkekirtler.

#### Hæmatologisk toksicitet

Der blev observeret påvirkning af de hæmatologiske parametre i hver dyreart, herunder dosisafhængig reduktion af cirkulerende leukocytter hos mus og ikke-specifik reduktion af cirkulerende leukocytter hos rotter. Der sås imidlertid ingen tegn på knoglemarvscyctotoksicitet. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anæmi udvikledes hos enkelte hunde, som blev behandlet med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapin dosis [AUC] var 12-15 gange højere end human dosis på 12 mg). Hos cytopeniske hunde var der ingen bivirkninger på stamceller og prolifererende celler i knoglemarven.

#### Reproduktiv toksicitet

Olanzapin udviste ingen teratogene virkninger. Sedation påvirkede parringsevnen hos hanrotter. Østralperioder blev påvirket ved doser på 1,1 mg/kg (3 gange maksimal human dosis), og reproduktionsparametre påvirkedes hos rotter, der fik 3 mg/kg (9 gange maksimal human dosis). Hos afkommet af rotter, der havde fået olanzapin, observeredes en forsinket fosterudvikling og et forbigående nedsat aktivitetsniveau hos afkommet.

#### Mutagenicitet

Olanzapin var ikke mutagen eller clastogen i en række standardtests, der omfattede bakterielle mutationstests og *in vitro* og *in vivo*-tests på pattedyr.

#### Karcinogenicitet

På baggrund af resultater fra studier af mus og rotter blev det konkluderet, at olanzapin ikke er karcinogent.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Pulver  
Ingen.

Solvens  
Carmellosenatrium  
Mannitol  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker  
Saltsyre (pH justering)  
Natriumhydroxid (pH justering)

## 6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

## 6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter rekonstitution i hætteglasset: 24 timer. Hvis lægemidlet ikke anvendes med det samme, skal det rystes kraftigt for at få det ensartet igen. Når suspensionen er trukket fra hætteglasset op i sprøjten, skal den anvendes straks.

Der er vist kemisk og fysisk stabilitet for suspensionen i hætteglasset i 24 timer ved 20 – 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 20 - 25 °C.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

ZYPADHERA 210 mg pulver: Hætteglas af type I-glas. Brombutylprop med rustfarvet forsegling.  
ZYPADHERA 300 mg pulver: Hætteglas af type I-glas. Brombutylprop med olivengrøn forsegling.  
ZYPADHERA 405 mg pulver: Hætteglas af type I-glas. Brombutylprop med stålblå forsegling.

3 ml solvens: Hætteglas af type I-glas. Butylprop med blå-rød forsegling.

En æske indeholder et hætteglas med pulver og et hætteglas med solvens, en 3 ml Hypodermic sprøjte med fastgjort 19-gauge, 38 mm sikkerhedskanyle, en 19-gauge, 38 mm Hypodermic sikkerhedskanyle og to 19-gauge, 50 mm Hypodermic sikkerhedskanyler.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

**KUN TIL DYB GLUTEAL INTRAMUSKULÆR INJEKTION.  
MÅ IKKE ADMINISTRERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### Rekonstitution

#### **TRIN 1: Klargøring af injektionsudstyret**

Det tilrådes at anvende handsker, da ZYPADHERA kan irritere huden.

Rekonstituer kun ZYPADHERA pulver til depotinjektionsvæske, suspension med det solvens, som er i pakningen under anvendelse af standard aseptisk teknik til rekonstitution af parenterale lægemidler.

## TRIN 2: Bestemmelse af mængden af solvens til rekonstitution

Nedenstående tabel angiver mængden af solvens, som er nødvendigt til at rekonstituere ZYPADHERA pulver til depotinjektionsvæske, suspension

| ZYPADHERA pulver i hætteglas (mg) | Mængde solvens til opløsning (ml) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 210                               | 1,3                               |
| 300                               | 1,8                               |
| 405                               | 2,3                               |

Bemærk, at der er mere solvens i hætteglasset, end der er brug for til rekonstitution.

## Trin 3: Rekonstitution af ZYPADHERA

1. Løsgør pulveret ved at banke hætteglasset let.
2. Åben pakken med Hypodermic sprøjten med påsat sikkerhedskanyle. Åben blisterlommen og fjern udstyret. Fastgør med en let vridende bevægelse en sprøjte (hvis ikke allerede fastgjort) til udstyrets Luer-fatning. Sæt kanylen fast på udstyret med et tryk og et vrid i urets retning, træk derpå kanylehætten lige af kanylen. Hvis disse instruktioner ikke følges, er der fare for nålestikskade.
3. Træk den forudbestemte mængde solvens (Trin 2) op i sprøjten.
4. Indsprøjt solvensmængden i hætteglasset med pulver.
5. Træk luft ud for at udligne trykket i hætteglasset.
6. Fjern kanylen ved at holde hætteglasset opret for at undgå tab af solvens.
7. Fastgør sikkerhedskanylens kanylebeskyttelsesudstyr. Pres kanylen ind i hylsteret ved brug af en enhåndsteknik. Udfør enhåndsteknikken ved at presse hylsteret LET mod en flad overflade. NÅR DER TRYKES PÅ HYLSTERET (Fig. 1), PRESSES KANYLEN FAST IND I HYLSTERET (Fig. 2).
8. Kontroller visuelt, at kanylen er fuldstændig tilkoblet i kanylebeskyttelsesudstyret. Fjern kun udstyret med den fastgjorte kanyle fra sprøjten, når det kræves ved en særlig medicinsk procedure. Fjernes ved at gribe om Luer-spidsen på kanylebeskyttelsesudstyret med tommelfinger og pegefinger og ved at holde de frie fingre klar af udstyrsenden, som indeholder kanylespidsen (Fig. 3).

Fig. 1

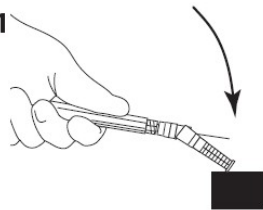


Fig. 2

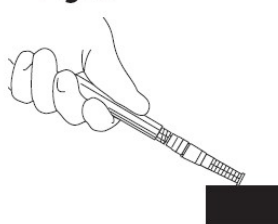
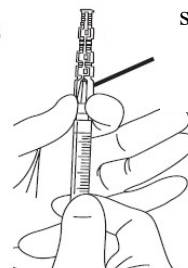


Fig. 3



Behold kanylen i synsfeltet

9. Bank hætteglasset fast og gentagne gange mod en hård overflade, indtil der ikke er noget synligt pulver. Beskyt overfladen for tage af for stødene (Se Figur A).



Figur A: Bank fast for at blande

10. Kontroller visuelt hætteglasset for klumper. Ikke opslæmmet pulver viser sig som lysegule, tørre klumper, som klæber til hætteglasset. Det kan være nødvendigt at banke yderligere, hvis der stadigvæk er klumper (Se Figur B).



Ikke opslæmmet: Synlige klumper    Opslæmmet: Ingen klumper

Figur B: Kontroller for ikke opslæmmet pulver og gentag om nødvendigt ved at banke let.

11. Ryst hætteglasset kraftigt, indtil suspensionen virker jævn og er ensartet i farve og struktur. Det opslæmmede lægemiddel vil være gult og uigennemsigtigt (Se Figur C).



Figur C: Ryst hætteglasset kraftigt

Hvis der dannes skum, så lad hætteglasset stå, indtil skummet forsvinder. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, skal det rystes kraftigt for at få det ensartet igen. Rekonstitueret ZYPADHERA er stabilt i op til 24 timer i hætteglasset.

#### Administration

##### **TRIN 1: Indsprøjtning af ZYPADHERA**

Denne tabel angiver den mængde ZYPADHERA suspension, som skal indsprøjtes. Suspensionens koncentration er 150 mg olanzapin/ml.

| Dosis (mg) | Slutvolumen, som skal indsprøjtes (ml) |
|------------|--|
| 150        | 1,0                                    |
| 210        | 1,4                                    |
| 300        | 2,0                                    |
| 405        | 2,7                                    |

- Bestem hvilken kanylen, som skal bruges ved administration af injektionen til patienten. Til svært overvægtige patienter anbefales 50 mm kanylen til injektion:
  - Hvis 50 mm kanylen anvendes til injektion, fastgøres 38 mm kanylen til sprøjten for at trække den nødvendige mængde suspension ud.
  - Hvis 38 mm kanylen anvendes til injektion, fastgøres 50 mm kanylen til sprøjten for at trække den nødvendige mængde suspension ud.
- Træk langsomt den ønskede mængde op. Der vil være overskud af lægemidlet tilbage i hætteglasset.
- Fastgør sikkerhedskanylens kanylebeskyttelsesudstyr og fjern kanylen fra sprøjten.
- Sæt den valgte 50 mm eller 38 mm sikkerhedskanylen på sprøjten forud for indsprøjtning. Når suspensionen er trukket op af hætteglasset, skal den anvendes straks.
- Udvælg og forbered et injektionssted i glutealregionen. **INDSPRØJT IKKE INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.**
- Aspirer i nogle sekunder efter indføring af kanylen for at sikre, at der ikke kommer blod til syne. Hvis der trækkes blod op i sprøjten, så kasser sprøjten og dosis og begynd proceduren med

rekonstitution og administration igen. Injektionen skal foretages med et stadigt, kontinuerligt tryk.  
GNID IKKE PÅ INJEKTIONSSTEDET.

7. Fastgør sikkerhedskanylens kanylebeskyttelsesudstyr (Fig. 1 og 2).
8. Kasser hætteglas, sprøjter, brugte kanyler, den ekstra kanyle og ikke anvendt solvens i overensstemmelse med de relevante kliniske procedurer. Hætteglasset er kun til engangsbrug.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19.11.2008

Dato for seneste fornyelse: 26.08.2013

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

### • Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

### • Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

### • Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Et undervisningsprogram til sundhedspersonalet (læger-sygeplejersker-farmaceuter) skal indeholde,

- 1) Beskrivelse af postinjektionssyndrom
  - Undervisning om de 2 intramuskulære formuleringer af olanzapin, herunder pakningsforskelle
  - Beskrivelse af rekonstitution og forsvarlig administrationsteknik
  - Anbefaling af en 3-timers observationsperiode på stedet efter injektion
  - Anbefaling af, at det umiddelbart inden, patienten forlader sundhedscenteret, sikres, at patienten er bevidsthedsklar, kan orientere sig og er uden nogen tegn og symptomer på overdosering.
  - Anbefaling af, at observationsperioden på 3 timer forlænges ud fra klinisk relevans for patienter, som udviser tegn eller symptomer forenelige med overdosering af olanzapin
  - Anbefaling af, at patienterne informeres om, at de resten af dagen efter en injektion ikke skal køre eller betjene maskiner, skal være opmærksomme på tegn og symptomer på et tilfælde af postinjektionssyndrom og skal kunne få hjælp om nødvendigt
  - Beskrivelse af de mest almindelige symptomer rapporteret ved overdosis af olanzapin, som repræsenterer den kliniske manifestation ved tilfælde af postinjektionssyndrom
  - Anbefaling af passende monitorering i tilfælde af at en hændelse skulle opstå, indtil hændelsen er forsvundet



- 2)      Anbefaling af monitorering af patienterne for glucose, lipider og vægt.
- Forsøg på at fremme opmærksomheden på en passende metabolisk monitorering ved at uddele anvendte publicerede antipsykotiske retningslinjer.

Et patientkort skal uddeles til alle patienter. Patientkortet skal inkludere:

- Beskrivelse af postinjektionssyndrom
- Anbefaling af en 3-timers observationsperiode på stedet efter injektion
- Anbefaling af, at patienterne informeres om, at de resten af dagen efter en injektion ikke skal køre motorkøretøj eller betjene maskiner, skal være opmærksomme på tegn og symptomer på et tilfælde af postinjektionssyndrom og skal kunne få hjælp om nødvendigt
- Beskrivelse af de mest almindelige symptomer rapporteret ved overdosis af olanzapin, som repræsenterer den kliniske manifestation ved tilfælde af postinjektionssyndrom
- Anbefaling af passende monitorering i tilfælde af at en hændelse skulle opstå, indtil hændelsen er forsvundet

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton** ZYPADHERA 210 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPADHERA 210 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension  
olanzapin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Olanzapinpamoatmonohydrat svarende til 210 mg olanzapin. Efter rekonstitution: 150 mg/ml  
olanzapin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Solvensens hjælpestoffer er carmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Et hætteglas med pulver til depotinjektionsvæske, suspension.  
Et hætteglas med 3 ml solvens.  
En Hypodermic sprøjte og sikkerhedskanyle.  
Tre Hypodermic sikkerhedskanyler.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intramuskulær anvendelse.  
Må ikke gives intravenøst eller subkutan.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP (MM/YYYY)  
Hætteglas med suspension efter rekonstitution: 24 timer.  
Efter optrækning i sprøjten fra hætteglas skal suspensionen anvendes straks.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERFRA**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/479/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel med begrænset udlevering.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Etiket til hætteglas ZYPADHERA 210 mg pulver til depotinjektionsvæske, suspension**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZYPADHERA 210 mg pulver til depotinjektionsvæske  
olanzapin  
i.m.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

210 mg

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton** ZYPADHERA 300 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPADHERA 300 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension  
olanzapin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Olanzapinamoatmonohydrat svarende til 300 mg olanzapin. Efter rekonstitution: 150 mg/ml  
olanzapin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Solvensens hjælpestoffer er carmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Et hætteglas med pulver til depotinjektionsvæske, suspension.  
Et hætteglas med 3 ml solvens.  
En Hypodermic sprøjte og sikkerhedskanyle.  
Tre Hypodermic sikkerhedskanyler.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intramuskulær anvendelse.  
Må ikke indgives intravenøst eller subkutant.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP (MM/YYYY)  
Hætteglas med suspension efter rekonstitution: 24 timer.  
Efter optrækning i sprøjten fra hætteglas skal suspensionen anvendes straks.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/479/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel med begrænset udlevering.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Etiket til hætteglas ZYPADHERA 300 mg pulver til depotinjektionsvæske, suspension**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZYPADHERA 300 mg pulver til depotinjektionsvæske  
olanzapin  
i.m.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

300 mg

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton** ZYPADHERA 405 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYPADHERA 405 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension  
olanzapin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Olanzapinamoatmonohydrat svarende til 405 mg olanzapin. Efter rekonstitution: 150 mg/ml olanzapin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Solvensens hjælpestoffer er carmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Et hætteglas med pulver til depotinjektionsvæske, suspension.  
Et hætteglas med 3 ml solvens.  
En Hypodermic sprøjte og sikkerhedskanyle.  
Tre Hypodermic sikkerhedskanyler.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intramuskulær anvendelse.  
Må ikke indgives intravenøst eller subkutant.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP (MM/YYYY)  
Hætteglas med suspension efter rekonstitution: 24 timer.  
Efter optrækning i sprøjten fra hætteglas skal suspensionen anvendes straks.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/479/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel med begrænset udlevering.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Etiket til hætteglas ZYPADHERA 405 mg pulver til depotinjektionsvæske, suspension**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZYPADHERA 405 mg pulver til depotinjektionsvæske  
olanzapin  
i.m.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

405 mg

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**  
**Etiket til hætteglas - Solvens til ZYPADHERA**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til ZYPADHERA  
i.m.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

3 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**ZYPADHERA 210 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension**  
**ZYPADHERA 300 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension**  
**ZYPADHERA 405 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension**

olanzapin

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide før du får ZYPADHERA
3. Sådan bliver du behandlet med ZYPADHERA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

ZYPADHERA indeholder det aktive stof olanzapin. ZYPADHERA tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antipsykotika, og bruges til behandling af skizofreni – en sygdom med symptomer såsom at man hører, ser og mærker ting, som ikke eksisterer, er mistroisk, ualmindelig mistænksom og indesluttet. Mennesker med denne sygdom kan også føle sig deprimerede, angstede eller anspændte.

ZYPADHERA er beregnet til voksne patienter, som er tilstrækkeligt stabiliseret med oral olanzapin.

### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ZYPADHERA

#### Du må ikke få ZYPADHERA

- hvis du er allergisk over for olanzapin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6). **En allergisk reaktion** kan kendes ved udslæt, kløe, hævelse af ansigt og læber eller stakåndethed. Hvis du har oplevet dette, skal du fortælle det til en sygeplejerske eller læge.
- hvis du tidligere har fået konstateret øjenproblemer såsom visse former for øget tryk i øjet (glaukom).

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får ZYPADHERA.

- **En ikke almindelig, men alvorlig reaktion kan opstå efter hver injektion, du får.** ZYPADHERA kan nogle gange komme for hurtigt ind i blodbanen. Hvis det sker, kan du få de nedenfor nævnte symptomer efter indsprøjtningen. I nogle tilfælde kan disse symptomer medføre tab af bevidsthed.
  - Usædvanlig stor søvnighed
  - Forvirring
  - Irritabilitet
  - Aggression
  - Svimmelhed
  - Desorientering
  - Angst
  - Stigning i blodtryk

- Talebesvær
- Gangbesvær
- Kramper
- Svaghed
- Muskelstivhed eller rysten

Disse symptomer forsvinder normalt i løbet af 24 til 72 timer efter indsprøjtningen. Efter hver indsprøjtning vil du blive holdt under observation af din læge eller sygeplejerske i mindst 3 timer for symptomerne nævnt ovenfor.

Selv om det er usandsynligt, kan du få symptomerne efter mere end 3 timer efter indsprøjtningen. Hvis det sker, skal du straks kontakte din sygeplejerske eller læge. På grund af denne risiko, bør du ikke køre bil eller betjene maskiner resten af dagen efter hver injektion.

- Fortæl det til din læge eller sygeplejerske, hvis du føler dig svimmel eller svag efter indsprøjtningen. Du vil muligvis have behov for at ligge ned, indtil du får det bedre. Lægen eller sygeplejersken vil måske også måle dit blodtryk og puls.
- ZYPADHERA anbefales ikke til **ældre patienter med demens** (konfusion og hukommelsestab), da det kan have alvorlige bivirkninger.
- Medicin af denne type kan yderst sjældent forårsage usædvanlige bevægelser af især ansigt eller tunge eller en kombination af feber, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, muskelstivhed og døsigthed/søvnighed. Hvis dette sker efter du har fået ZYPADHERA, skal du omgående kontakte din læge eller sygeplejerske.
- Vægtstigning er set hos patienter, som tager ZYPADHERA. Du og din læge bør jævnligt kontrollere din vægt. Henvielse til en diætist eller hjælp med at lægge en kostplan bør om nødvendigt overvejes.
- Højt sukker- og fedtindhold (triglycerider og kolesterol) i blodet er set hos patienter, som tager ZYPADHERA. Inden du påbegynder behandling med ZYPADHERA, samt jævnligt i løbet af behandlingen skal din læge tage blodprøver for at kontrollere indholdet af sukker og fedt i dit blod.
- Fortæl det til lægen, hvis du eller nogen i din familie tidligere har haft blodpropper, da denne type medicin kan være forbundet med dannelse af blodpropper.

Hvis du lider af en af de følgende sygdomme, skal du fortælle det til din læge hurtigst muligt:

- Slagtilfælde eller forbigående symptomer på slagtilfælde
- Parkinsons sygdom
- Problemer med prostata (blærehalskirtlen)
- Tarmslyng (paralytisk ileus)
- Lever- eller nyresygdom
- Blodsygdomme
- Hvis du for nylig har haft et hjertetilfælde, hjertesygdom, unormal hjerterytme (syg sinussyndrom), ustabil angina pectoris eller lavt blodtryk
- Sukkersyge (diabetes mellitus)
- Krampeanfald
- Saltmangel som følge af langvarig alvorlig diarré og opkastning eller brug af vanddrivende medicin (diuretika)

Hvis du er **over 65 år**, bør du som rutinemæssig foranstaltning have målt dit blodtryk hos din læge.

ZYPADHERA-behandling bør ikke påbegyndes hvis du er over 75 år.

### **Børn og unge**

**ZYPADHERA er ikke beregnet til patienter under 18 år.**

### **Brug af anden medicin sammen med ZYPADHERA**

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.



Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager:

- Medicin for Parkinsons sygdom.
- Carbamazepin (mod epilepsi og stemningsforstyrrelser), fluvoxamin ( mod depression) eller ciprofloxacin (mod infektion) – det kan blive nødvendigt at ændre din dosis af ZYPADHERA.

Hvis du allerede tager medicin mod depression, medicin mod angst eller søvnløshed (sovemedicin) kan du føle dig døsig, hvis du får ZYPADHERA.

### **Brug af ZYPADHERA sammen med alkohol**

Drik ikke nogen form for alkohol, når du har fået ZYPADHERA, da det sammen med alkohol kan gøre dig døsig.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du bør ikke få denne indsprøjtning, hvis du ammer, da små mængder olanzapin kan overføres til modermælken.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte af mødre, som har taget ZYPADHERA i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller svaghed, søvnighed, ophidselse, vejrtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, bør du kontakte din læge.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du må ikke køre eller arbejde med maskiner resten af den dag, du har fået indsprøjtning.

### **ZYPADHERA indeholder natrium**

Efter rekonstitution indeholder dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan bliver du behandlet med ZYPADHERA**

Din læge vil beslutte hvor meget ZYPADHERA, du har behov for og hvor ofte, du behøver at få en indsprøjtning. ZYPADHERA gives i doser på 150 mg til 300 mg hver 2. uge eller 300 mg til 405 mg hver 4. uge.

ZYPADHERA leveres som et pulver. Din læge eller sygeplejerske vil blande det til en suspension, som derpå bliver indsprøjtet i muskelen i din endeballe.

### **Hvis du har fået for meget ZYPADHERA**

Denne medicin vil blive givet til dig under lægelig overvågning. Det er derfor usandsynligt, du vil få for meget.

Patienter, som har fået for meget olanzapin, har også haft følgende symptomer:

- hurtigt hjerteslag, uro/aggressionspræget adfærd, talebesvær, usædvanlige bevægelser (særlig i ansigt og tunge) og nedsat bevidsthedstærskel.

Andre symptomer kan omfatte:

- Akut forvirring, kramper (epileptiske), bevidstløshed, en blanding af feber, hurtigere åndedræt, svedtendens, muskelstivhed og sløvhed eller søvnløshed; langsomt åndedræt, aspiration (som at sluge luft/få noget galt i halsen), højt eller lavt blodtryk, unormal hjerterytme.

Kontakt omgående din læge eller skadestue, hvis du får nogle af ovenstående symptomer.

### **Hvis du har glemt af få en indsprøjtning med ZYPADHERA**

Du må ikke stoppe med din behandling, fordi du føler dig bedre tilpas. Det er vigtigt, at du fortsætter med at få ZYPADHERA, så længe din læge har fortalt dig, at du skal have denne medicin.

Hvis du har glemt at få en indsprøjtning, skal du kontakte din læge, for at du kan få den næste indsprøjtning så hurtigt som muligt.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl straks lægen, hvis du får:

- Udpræget søvnighed, svimmelhed, forvirring, desorientering, talebesvær, gangbesvær, muskelstivhed eller rysten, svaghed, irritabilitet, aggression, angst, stigning i blodtryk eller kramper og kan føre til tab af bevidsthed. Disse tegn og symptomer kan i nogle tilfælde forekomme, hvis ZYPADHERA kommer for hurtigt ind i blodbanen (en almindelig bivirkning, som forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter);
- Unormale bevægelser særligt i ansigtet eller tungen (grimasser) (en almindelig bivirkning, som forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter);
- Blodpropper i venerne (en ikke almindelig bivirkning, som forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter), særligt i benene (symptomerne omfatter hævelse og smerter i benet samt hudrødmen). Blodproppen kan rive sig løs og flyde med blodet til lungerne og kan dermed forårsage brystsmerter og vejrtrækningsproblemer. Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du omgående søge læge;
- En kombination af feber, hurtigt åndedræt, svedtendens, muskelstivhed og sløvhed eller søvnighed (hyppigheden af denne bivirkning kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Andre almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter) ved ZYPADHERA omfatter søvnighed og smerter på injektionsstedet.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter) ved ZYPADHERA omfatter infektion på injektionsstedet.

De bivirkninger, som er nævnt nedenstående, er blevet set, når olanzapin er givet via munden (oralt), men kan forekomme efter indsprøjtning af ZYPADHERA.

Andre meget almindelige bivirkninger (som forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter) omfatter vægtstigning og forhøjede niveauer af prolaktin i blodet. I begyndelsen af behandlingen kan nogle patienter føle svimmelhed eller svaghed (med langsom puls), særligt når de rejser sig fra liggende eller siddende stilling. Det vil sædvanligvis gå over af sig selv, men hvis det ikke gør, så fortæl det til lægen.

Andre almindelige bivirkninger (som forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter) omfatter ændringer i mængden af visse blodceller, fedtstoffer i blodet samt forbigående forhøjede leverenzymmer tidligt i behandlingen; forhøjet sukker i blodet og urinen; forhøjet urinsyre og kreatinkinase i blodet; øget sultfølelse; svimmelhed; rastløshed; rysten; unormale bevægelser (dyskinesi); forstoppelse; mundtørhed; hududslæt; tab af styrke; udpræget træthed; væskeophobning, som medfører hævede hænder, ankler eller fødder; feber; ledsmerter og seksuelle problemer såsom nedsat sexlyst (libido) hos mænd og kvinder eller rejsningsbesvær hos mænd.

Andre ikke almindelige bivirkninger (som forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter) omfatter overfølsomhed (f.eks. hævelser i mund og hals, kløe, hududslæt); sukkersyge eller forværring af sukkersyge, af og til ledsaget af syreforgiftning (ketoacidose - ketonstoffer i blod og urin) eller bevidstløshed; krampeanfald, sædvanligvis hos patienter med tidligere krampeanfald (epilepsi);

muskelstivhed eller muskeltkræmper (herunder øjenbevægelser); *restless legs*-syndrom (stærk uro i underbenene); problemer med at tale; stammen; langsom hjerterefrekvens (puls); følsomhed overfor sollys; næseblod; udspilet mave; tendens til at savle; hukommelsestab eller glemsomhed; ufrivillig vandladning (urininkontinens); vandladningsbesvær; hårtab; manglende menstruation eller længere intervaller mellem menstruationerne; samt brystforandringer hos mænd og kvinder, såsom unormal produktion af brystmælk eller unormal vækst.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter) omfatter nedsat kropstemperatur; unormal hjerterytme; pludselig uforklarlig død; betændelse i bugspytkirtlen, som giver voldsomme mavesmerter, feber og utilpashed; leversygdom, som viser sig ved gulfarvning af huden og af det hvide i øjnene; muskelsygdom, som viser sig med uforklarlig ømhed og smerter; forlænget og/eller pinefuld erektion.

Meget sjældne bivirkninger omfatter alvorlige allergiske reaktioner såsom lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS viser sig først ved influenza-lignende symptomer og udslæt i ansigtet, og derefter ved udbredt udslæt, høj feber, hævede lymfekirtler, forhøjede leverenzymmer målt ved blodprøver, samt en stigning i antallet af en bestemt type blodceller (eosinofili).

Ældre patienter med demens kan under behandling med olanzapin opleve slagtilfælde, lungebetændelse og urininkontinens. De kan også falde, blive voldsomt trætte, få synsbedrag, forhøjet kropstemperatur, rødme i huden og få besvær med at gå. Der er set nogle dødsfald i denne gruppe af patienter.

Hos patienter med Parkinsons sygdom kan oral olanzapin forværre symptomerne.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Der er vist kemisk og fysisk stabilitet for suspensionen i hætteglasset i 24 timer ved 20 – 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 20 - 25 °C. Brug ikke lægemidlet hvis du bemærker en misfarvning eller andre tegn på nedbrydning.

Hvis medicinen ikke anvendes straks derefter, skal den rystes kraftigt for at genopblandes. Når suspensionen er trukket op i sprøjten fra hætteglasset, skal den anvendes straks.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### ZYPADHERA indeholder:

- **Aktivt stof:** Olanzapin.  
ZYPADHERA 210 mg: Hvert hætteglas indeholder olanzapinpamoatmonohydrat svarende til 210 mg olanzapin.  
ZYPADHERA 300 mg: Hvert hætteglas indeholder olanzapinpamoatmonohydrat svarende til 300 mg olanzapin.  
ZYPADHERA 405 mg: Hvert hætteglas indeholder olanzapinpamoatmonohydrat svarende til 405 mg olanzapin.  
Efter rekonstitution: 1 ml suspension indeholder 150 mg/ml olanzapin.
- **Indholdsstoffer i solvens:** Carmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

### Udseende og pakningstørrelser

ZYPADHERA pulver til depotinjektionsvæske, suspension er et gult pulver i et klart hætteglas af glas. Din læge eller sygeplejerske vil tilberede det som en suspension ved at anvende hætteglasset med solvens til ZYPADHERA, der er en klar, farveløs til let gullig opløsning i et klart hætteglas af glas. ZYPADHERA er et pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension. En æske indeholder et hætteglas med pulver til depotinjektionsvæske, suspension, et hætteglas med 3 ml solvens, en sprøjte med fastgjort sikkerhedskanyle, 19-gauge, 38 mm, og tre separate sikkerhedskanyler: én 19-gauge, 38 mm kanyle og to 19 gauge 50 mm kanyler.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

ТП "Ели Лили Нидерланд" Б.В. - България  
Тел.: + 359 2 491 41 40

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Deutschland

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

#### Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6817 280

#### Ελλάδα

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

#### Lietuva

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### Malta

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### Nederland

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

#### Norge

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

#### Österreich

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: + 371 6 7364000

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353-(0)16614377

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## FØLGENDE OPLYSNINGER ER TILTÆNKT LÆGER OG SUNDHEDSPERSONALE

### VEJLEDNING I REKONSTITUTION OG ADMINISTRATION

#### ZYPADHERA olanzapin pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

**KUN TIL DYB GLUTEAL INTRAMUSKULÆR INJEKTION.  
MÅ IKKE ADMINISTRERES INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.**

#### *Rekonstitution*

##### **TRIN 1: Klargøring af injektionsudstyret**

Pakken indeholder:

- Hætteglas med ZYPADHERA pulver til depotinjektionsvæske, suspension
- Hætteglas med solvens til ZYPADHERA
- En Hypodermic sprøjte og sikkerhedskanyle (Hypodermic kit)
- En 19-gauge, 38 mm Hypodermic sikkerhedskanyle
- To 19-gauge, 50 mm Hypodermic sikkerhedskanyler
- Indlægsseddel til patienten
- Rekonstitutions- og administrationskort (denne indlægsseddel)
- Hypodermic sikkerhedsinformation og brugsvejledning



Det tilrådes at anvende handsker, da ZYPADHERA kan irritere huden.

Rekonstituer kun ZYPADHERA pulver til depotinjektionsvæske, suspension med det solvent, som er i pakningen under anvendelse af standard aseptisk teknik til rekonstitution af parenterale lægemidler.

## TRIN 2: Bestemmelse af mængden af solvens til rekonstitution

Nedenstående tabel angiver mængden af solvens, som er nødvendigt til at rekonstituere ZYPADHERA pulver til depotinjektionsvæske, suspension.

| ZYPADHERA pulver i hætteglas (mg) | Mængde solvens til opløsning (ml) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 210                               | 1,3                               |
| 300                               | 1,8                               |
| 405                               | 2,3                               |

Bemærk, at der er mere solvens i hætteglasset, end der er brug for til rekonstitution.

## TRIN 3: Rekonstitution af ZYPADHERA

1. Løsgør pulveret ved at banke hætteglasset let.
2. Åbn pakken med Hypodermic sprøjten med påsat sikkerhedskanyle. Åbn blisterlommen og fjern udstyret. Fastgør med en let vridende bevægelse en sprøjte (hvis ikke allerede fastgjort) til udstyrets Luer-fatning. Sæt kanylen fast på udstyret med et tryk og et vrid i urets retning, træk derpå kanylehætten lige af kanylen. Hvis disse instruktioner ikke følges, er der fare for nålestikskade.
3. Træk den forudbestemte mængde solvens (Trin 2) op i sprøjten.
4. Indsprøjt solvensmængden i hætteglasset med pulver.
5. Træk luft ud for at udligne trykket i hætteglasset.
6. Fjern kanylen ved at holde hætteglasset opret for at undgå tab af solvens.
7. Fastgør sikkerhedskanylens kanylebeskyttelsesudstyr. Pres kanylen ind i hylsteret ved brug af en enhåndsteknik. Udfør enhåndsteknikken ved at presse hylsteret LET mod en flad overflade. NÅR DER TRYKES PÅ HYLSTERET (Fig. 1), PRESSES KANYLEN FAST IND I HYLSTERET (Fig. 2).
8. Kontroller visuelt, at kanylen er fuldstændig tilkoblet i kanylebeskyttelsesudstyret. Fjern kun udstyret med den fastgjorte kanyle fra sprøjten, når det kræves ved en særlig medicinsk procedure. Fjernes ved at gribe om Luer-spidsen på kanylebeskyttelsesudstyret med tommelfinger og pegefinger og ved at holde de frie fingre klar af udstyrsenden, som indeholder kanylespidsen (Fig. 3).

Fig. 1

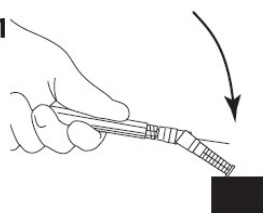


Fig. 2

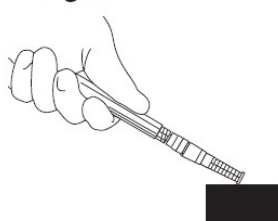
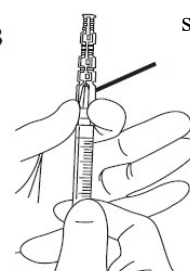


Fig. 3



Behold kanylen i synsfeltet

9. Bank hætteglasset fast og gentagne gange mod en hård overflade, indtil der ikke er noget synligt pulver. Beskyt overfladen for tage af for stødene (se Figur A).



Figur A: Bank fast for at blande

10. Kontroller visuelt hætteglasset for klumper. Ikke opløst pulver viser sig som lysegule, tørre klumper, som klæber til hætteglasset. Det kan være nødvendigt at banke yderligere, hvis der stadigvæk er klumper (se Figur B).



Ikke opløst: Synlige klumper    Opløst: Ingen klumper

Figur B: Kontroller for ikke opløst pulver og gentag om nødvendigt ved at banke let.

11. Ryst hætteglasset kraftigt indtil suspensionen virker jævn og er ensartet i farve og struktur. Det opløste lægemiddel vil være gult og uigennemsigtigt. (Se Figur C).



Figur C: Ryst hætteglasset kraftigt

Hvis der dannes skum, så lad hætteglasset stå, indtil skummet forsvinder. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, skal det rystes kraftigt for at få det ensartet igen. Rekonstitueret ZYPADHERA er stabilt i op til 24 timer i hætteglasset.

### **Administration**

#### **TRIN 1: Indsprøjtning af ZYPADHERA**

Denne tabel angiver den mængde ZYPADHERA suspension, som skal indsprøjtes. Suspensionens koncentration er 150 olanzapin/ml.

| Dosis (mg) | Slutvolumen, som skal indsprøjtes (ml) |
|------------|--|
| 150        | 1,0                                    |
| 210        | 1,4                                    |
| 300        | 2,0                                    |
| 405        | 2,7                                    |

- Bestem hvilken kanylse, som skal bruges ved administration af injektionen til patienten. Til svært overvægtige patienter anbefales 50 mm kanylen til injektion:
  - Hvis 50 mm kanylen anvendes til injektion, fastgøres 38 mm kanylen til sprøjten for at trække den nødvendige suspension ud.
  - Hvis 38 mm kanylen anvendes til injektion, fastgøres 50 mm kanylen til sprøjten for at trække den nødvendige mængde suspension ud.
- Træk langsomt den ønskede mængde op. Der vil være overskud af lægemidlet tilbage i hætteglasset.
- Fastgør sikkerhedskanylens kanylebeskyttelsesudstyr og fjern kanylen fra sprøjten.
- Sæt den valgte 50 mm eller 38 mm sikkerhedskanylen på sprøjten forud for indsprøjtning. Når suspensionen er trukket op af hætteglasset, skal den anvendes straks.
- Udvælg og forbered et injektionssted i glutealregionen. INDSPRØJT IKKE INTRAVENØST ELLER SUBKUTANT.
- Aspirer i nogle sekunder efter inføring af kanylen for at sikre, at der ikke kommer blod til syne. Hvis der trækkes blod op i sprøjten, så kasser sprøjten og dosis og begynd proceduren med



rekonstitution og administration igen. Injektionen skal foretages med et stadigt, kontinuerligt tryk.  
GNID IKKE PÅ INJEKTIONSSTEDET.

7. Fastgør sikkerhedskanylens kanylebeskyttelsesudstyr (Fig. 1 og 2).
8. Kasser hætteglas, sprøjter, brugte kanyler, den ekstra kanyle og ikke anvendt solvens i overensstemmelse med de relevante kliniske procedurer. Hætteglasset er kun til engangsbrug.