

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZYPADHERA 210 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte.
ZYPADHERA 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte.
ZYPADHERA 405 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ZYPADHERA 210 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte
Elke injectieflacon bevat olanzapine pamoaat-monohydraat overeenkomend met 210 mg olanzapine.
Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 150 mg olanzapine.

ZYPADHERA 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte
Elke injectieflacon bevat olanzapine pamoaat-monohydraat overeenkomend met 300 mg olanzapine.
Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 150 mg olanzapine.

ZYPADHERA 405 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte
Elke injectieflacon bevat olanzapine pamoaat-monohydraat overeenkomend met 405 mg olanzapine.
Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 150 mg olanzapine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte:

Poeder: gele vaste stof.

Oplosmiddel: heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die voldoende gestabiliseerd zijn tijdens de acute behandeling met orale olanzapine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg of 405 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte mag niet verward worden met olanzapine 10 mg poeder voor oplossing voor injectie.

Dosering

Patiënten dienen eerst behandeld te worden met orale olanzapine voordat ZYPADHERA wordt toegediend, om verdraagbaarheid en respons vast te stellen.

De eerste dosis ZYPADHERA dient voor elke patiënt te worden bepaald aan de hand van het schema in Tabel 1.

Tabel 1 Aanbevolen doseringsschema voor ZYPADHERA in vergelijking met oraal olanzapine

Streefdosis oraal olanzapine	Aanbevolen startdosis ZYPADHERA	Onderhoudsdosis na 2 maanden behandeling met ZYPADHERA
10 mg/dag	210 mg/2 weken of 405 mg/4 weken	150 mg/2 weken of 300 mg/4 weken
15 mg/dag	300 mg/2 weken	210 mg/2 weken of 405 mg/4 weken
20 mg/dag	300 mg/2 weken	300 mg/2 weken

Dosisaanpassing

In de eerste maand of de eerste twee maanden van de behandeling dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van terugval. Gedurende de antipsychotische behandeling kan het verscheidene dagen tot enkele weken duren voordat verbetering in de klinische toestand van de patiënt optreedt. Patiënten dienen in deze periode nauwlettend te worden gevolgd. In de loop van de behandeling kan de dosering worden aangepast op basis van de individuele klinische toestand. Na een klinische herbeoordeling kan de dosering worden aangepast binnen het bereik van 150 mg tot 300 mg elke 2 weken of 300 mg tot 405 mg elke 4 weken (Tabel 1).

Suppletie

Suppletie met oraal olanzapine was in dubbelblind klinisch onderzoek niet toegestaan. Wanneer suppletie met oraal olanzapine klinisch geïndiceerd is, mag de gecombineerde totale dosis olanzapine in beide formuleringen niet hoger zijn dan de overeenkomstige maximale dosis oraal olanzapine van 20 mg/dag.

Overstappen op andere antipsychotica

Er zijn geen systematisch verzamelde gegevens beschikbaar die specifiek betrekking hebben op het overzetten van patiënten van ZYPADHERA op andere antipsychotica. De langzame desintegratie van het zout olanzapinepamoaat leidt tot een langzame, continue afgifte van olanzapine, die ongeveer zes tot acht maanden na de laatste injectie voltooid is. Supervisie door een arts, vooral in de eerste twee maanden na staken van ZYPADHERA, is om deze reden noodzakelijk wanneer de patiënt op een ander antipsychoticum wordt overgezet en wordt medisch nodig geacht.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

ZYPADHERA is niet systematisch onderzocht bij oudere patiënten (> 65 jaar). ZYPADHERA wordt niet aanbevolen voor de behandeling van oudere patiënten, tenzij een doseringsschema met oraal olanzapine is ingesteld dat goed verdragen wordt en effectief is. Een lagere startdosis (150 mg/4 weken) is niet routinematig geïndiceerd, maar dient te worden overwogen voor patiënten van 65 jaar en ouder wanneer klinische factoren hiertoe aanleiding geven. Het wordt niet aanbevolen behandeling met ZYPADHERA te beginnen bij patiënten ouder dan 75 jaar (zie rubriek 4.4).

Verminderde nier- en/of leverfunctie

Tenzij bij dergelijke patiënten een goed verdragen en effectief doseringsschema met oraal olanzapine is ingesteld, mag ZYPADHERA niet worden gebruikt. Een lagere startdosering (150 mg elke 4 weken) dient overwogen te worden voor deze patiënten. In geval van matige leverinsufficiëntie (cirrose, child-pughklasse A of B) dient de startdosering 150 mg elke 4 weken te zijn en slechts met voorzichtigheid te worden verhoogd.

Rokers

De startdosis en het doseringsbereik hoeven niet routinematig aangepast te worden voor niet-rokers t.o.v. rokers. Het metabolisme van olanzapine kan door roken geïnduceerd worden. Er wordt

aanbevolen dit klinisch te monitoren en een verhoging van de olanzapine dosis kan indien nodig overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Wanneer meer dan 1 factor aanwezig is die kan leiden tot een trager metabolisme (vrouwelijk geslacht, ouderen, niet-rokerstatus) dient een verlaging van de dosis overwogen te worden. Dosisescalatie, indien noodzakelijk, dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden uitgevoerd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ZYPADHERA bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1 maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

UITSLUITEND VOOR INTRAMUSCULAIR GEBRUIK. NIET INTRAVENEUS OF SUBCUTAAN TOEDIENEN. (zie rubriek 4.4.)

ZYPADHERA mag uitsluitend via een diepe intramusculaire gluteale injectie worden toegediend door een arts of verpleegkundige die is geoefend in de juiste injectietechniek, op een locatie waar observatie na de injectie en toegang tot gepaste medische zorg in geval van een overdosis zijn gewaarborgd.

Na elke injectie dient de patiënt minimaal 3 uur te worden geobserveerd door gekwalificeerd personeel in een gezondheidszorginstelling, voor het geval zich klachten of symptomen voordoen die overeenkomen met een overdosis olanzapine. Direct voorafgaand aan het verlaten van de gezondheidszorginstelling dient te worden vastgesteld dat de patiënt alert en georiënteerd is en dat er geen klachten of symptomen van een overdosis zijn. Als een overdosis wordt vermoed, dient de bewaking van de patiënt onder nauwlettend medisch toezicht te worden voortgezet totdat onderzoek uitwijst dat de klachten en symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.4). Waar klinisch nodig dient de observatieperiode van 3 uur verlengd te worden voor patiënten die klachten of symptomen vertonen die overeenkomen met een overdosis olanzapine.

Voor gebruiksinstructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten met een bekend risico van nauwekamerhoekglaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Speciale aandacht is vereist voor het toepassen van de juiste injectietechniek, om onbedoelde intravasculaire of subcutane injectie te voorkomen (zie rubriek 6.6).

Gebruik bij patiënten die in een acute geagiteerde of ernstige psychotische staat verkeren
ZYPADHERA dient niet gebruikt te worden bij patiënten met schizofrenie die in een acute geagiteerde of ernstige psychotische staat verkeren, waarbij directe controle over symptomen noodzakelijk is.

Postinjectiesyndroom

Tijdens klinische pre-marketingonderzoeken zijn na een injectie met ZYPADHERA reacties gerapporteerd die gepaard gingen met klachten en symptomen die overeenkwamen met een overdosis olanzapine. Deze reacties deden zich bij < 0,1% van de injecties en ongeveer 2% van de patiënten voor. De meeste van deze patiënten ontwikkelden symptomen van sedatie (variërend van lichte sedatie tot coma) en/of delirium (waaronder verwardheid, desoriëntatie, agitatie, angst en andere cognitieve stoornissen). Andere waargenomen verschijnselen waren extrapiramidale symptomen, onduidelijke spraak, ataxie, agressie, duizeligheid, zwakte, hypertensie en convulsies. In de meeste gevallen ontstonden de aanvankelijke klachten en symptomen van deze reactie binnen 1 uur na de injectie. In

alle gevallen werd gemeld dat de patiënt binnen 24-72 uur na de injectie volledig was hersteld. Reacties deden zich zelden (< 1 op de 1000 injecties) tussen 1 en 3 uur na de injectie voor, en zeer zelden (< 1 op de 10.000 injecties) na 3 uur. Patiënten dienen over dit mogelijke risico te worden ingelicht en na elke toediening van ZYPADHERA gedurende 3 uur in een gezondheidszorginstelling te worden geobserveerd. Postmarketingmeldingen van het postinjectiesyndroom sinds het verlenen van de vergunning voor ZYPADHERA zijn in het algemeen consistent met de ervaring die in klinische studies is gezien.

Na elke injectie dient de patiënt minimaal 3 uur te worden geobserveerd door gekwalificeerd personeel in een gezondheidszorginstelling, voor het geval zich klachten of symptomen voordoen die overeenkomen met een overdosis olanzapine.

Direct voorafgaand aan het verlaten van de gezondheidszorginstelling dient men vast te stellen dat de patiënt alert en georiënteerd is en dat er geen klachten of symptomen van een overdosis zijn. Als een overdosis wordt vermoed, dient de observatie van de patiënt onder nauwlettend medisch toezicht te worden voortgezet totdat onderzoek uitwijst dat de klachten en symptomen zijn verdwenen. Waar klinisch nodig dient de observatieperiode van 3 uur verlengd te worden voor patiënten die klachten of symptomen vertonen die overeenkomen met een overdosis olanzapine.

Patiënten dienen het advies te krijgen om, na de injectie, de rest van de dag bedacht te zijn op klachten en symptomen van een overdosis als gevolg van postinjectiereacties, om maatregelen te nemen zodat zij zo nodig hulp kunnen inroepen en om niet te rijden en geen machines te bedienen (zie rubriek 4.7).

Wanneer parenteraal toegediende benzodiazepinen essentieel zijn voor de behandeling van postinjectiereacties, wordt zorgvuldige evaluatie van de klinische toestand op excessieve sedatie en cardiorespiratoire depressie aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Bijwerkingen op de injectieplaats

De vaakst gemelde bijwerking op de injectieplaats was pijn. Het merendeel van deze bijwerkingen werd beschreven als 'licht' tot 'matig'. Indien een bijwerking op de injectieplaats optreedt, dienen maatregelen te worden genomen om deze bijwerkingen te behandelen (zie rubriek 4.8).

Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

Olanzapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen door een toename in mortaliteit en het risico van CVA (cerebrovasculair accident). In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (6-12 weken durend) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met dementiegerelateerde psychose en/of gestoord gedrag kwam het twee keer vaker voor dat patiënten overleden wanneer ze met oraal olanzapine werden behandeld vergeleken met placebo (3,5% versus 1,5%). De hogere incidentie van overlijden was niet gerelateerd aan de dosis olanzapine (gemiddelde dagdosering 4,4 mg) of de duur van de behandeling. Risicofactoren die deze patiëntenpopulatie vatbaar kunnen maken voor verhoogde mortaliteit zijn: leeftijd > 65 jaar, dysfagie, sedatie, slechte voedingstoestand en dehydratatie, longaandoeningen (bijvoorbeeld pneumonie, met of zonder aspiratie) of gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen. De incidentie van overlijden was in de groep die behandeld werd met oraal olanzapine echter hoger dan bij de met placebo behandelde patiënten, onafhankelijk van deze risicofactoren.

In dezelfde klinische onderzoeken werden cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld (bijvoorbeeld beroerte, transient ischaemic attack [TIA]), waaronder gevallen met dodelijke afloop. Er was een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten behandeld met oraal olanzapine in vergelijking tot patiënten behandeld met placebo (respectievelijk 1,3% versus 0,4%). Alle met oraal olanzapine en placebo behandelde patiënten die cerebrovasculaire bijwerkingen ervoeren, hadden reeds bestaande risicofactoren. Een leeftijd van > 75 jaar en vasculaire/gemengde dementie bleken risicofactoren te zijn voor cerebrovasculaire bijwerkingen in samenhang met behandeling met olanzapine. De werkzaamheid van olanzapine werd niet bewezen in deze onderzoeken.

Ziekte van Parkinson

Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen voor de behandeling van een door geneesmiddelen geïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In klinische onderzoeken werd verergering van parkinsonsymptomatie en hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo (zie ook rubriek 4.8), en oraal olanzapine was niet werkzaam dan placebo in de behandeling van psychotische symptomen. In deze onderzoeken was vereist dat de patiënten in het begin stabiel waren op de laagste werkzame dosis van antiparkinsongeneesmiddelen (dopamineagonist) en dat zij gedurende het gehele onderzoek dezelfde antiparkinsongeneesmiddelen bleven gebruiken in dezelfde dosering. De behandeling met oraal olanzapine werd gestart met 2,5 mg/dag en opgebouwd tot een maximum van 15 mg/dag gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

Maligne neurolepticasyndroom (MNS)

MNS is een potentieel levensbedreigende aandoening die geassocieerd wordt met antipsychotica. Zeldzame gevallen gemeld als MNS zijn ook ontvangen in relatie tot oraal olanzapine. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale status en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en cardiale dysritmie). Bijkomende verschijnselen kunnen zijn een verhoogd creatinefosfokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Wanneer een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die duiden op MNS, of als een patiënt onverklaarde hoge koorts heeft zonder aanvullende klinische verschijnselen van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief olanzapine, gestaakt te worden.

Hyperglykemie en diabetes

Hyperglykemie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, is soms gemeld, waaronder enkele met een dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor zijn. Geadviseerd wordt om patiënten klinisch adequaat te volgen zoals beschreven wordt in gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld door het meten van bloedglucose bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna jaarlijks. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief ZYPADHERA, moeten adequaat worden gevolgd op tekenen en symptomen voor hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, vraatzucht en zwakte). Patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus dienen regelmatig vervolgd te worden voor tekenen van verslechtering van de glucosecontrole. Daarnaast moet ook regelmatig het gewicht worden gecontroleerd, bijvoorbeeld bij baseline, 4, 8 en 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna ieder kwartaal.

Lipidenveranderingen

Ongewenste veranderingen in de lipiden zijn gezien bij met olanzapine behandelde patiënten in placebogecontroleerde klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen klinisch adequaat behandeld te worden, in het bijzonder bij dyslipidemische patiënten en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van lipidenstoornissen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum zoals ZYPADHERA dienen regelmatig gecontroleerd te worden op afwijkende lipiden, zoals beschreven wordt in gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, bijvoorbeeld bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna iedere 5 jaar.

Anticholinergische activiteit

Hoewel olanzapine *in vitro* een anticholinerge activiteit vertoonde, toonden de klinische onderzoeken een lage incidentie van dergelijke effecten. Aangezien klinische ervaring met olanzapine bij patiënten die lijden aan een bijkomende aandoening echter beperkt is, wordt geadviseerd dit middel met voorzichtigheid voor te schrijven aan patiënten met prostaathypertrofie of paralytische ileus en aanverwante aandoeningen.

Leverfunctie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen ALAT en ASAT werden vaak waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden, de ALAT en/of ASAT waarden dienen periodiek te worden gecontroleerd bij patiënten met verhoogde ALAT en/of ASAT waarden, bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen, bij patiënten met

reeds bestaande aandoeningen met beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die worden behandeld met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen dat hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) is vastgesteld, dient de behandeling met olanzapine te worden gestaakt.

Neutropenie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een laag aantal leukocyten en/of neutrofielen, om welke reden dan ook, bij patiënten met co-medicatie waarvan bekend is dat deze neutropenie kan veroorzaken, bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie/toxiciteit, bij patiënten met beenmergdepressie ten gevolge van een bijkomende ziekte, radiotherapie of chemotherapie en bij patiënten met hypereosinofilie of met myeloproliferatieve ziekte. Bij gelijktijdige toediening van olanzapine met valproaat is vaak neutropenie gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Beëindiging van de behandeling

Acute symptomen zoals transpireren, slapeeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of braken zijn zelden gemeld ($>0,01\%$ en $<0,1\%$) wanneer oraal olanzapine abrupt wordt gestaakt.

QT-interval

In klinische onderzoeken met oraal olanzapine werd soms (0,1 tot 1%) een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF] ≥ 500 milliseconden [msec] op een willekeurig moment na aanvang bij patiënten met een QTcF-aanvangswaarde < 500 msec) gemeld bij patiënten behandeld met olanzapine, zonder een significant verschil in cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. In klinische onderzoeken met olanzapine poeder voor oplossing voor injectie of ZYPADHERA was olanzapine niet geassocieerd met een aanhoudende toename van de absolute QT- of QTc-intervallen. Er is echter voorzichtigheid geboden wanneer olanzapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, vooral bij ouderen, patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

Trombo-embolie

Een tijdelijk verband tussen behandeling met olanzapine en veneuze trombo-embolie is soms ($\geq 0,1\%$ en $<1\%$) gemeld. Er is geen causaal verband vastgesteld tussen het optreden van veneuze trombo-embolie en behandeling met olanzapine. Aangezien patiënten met schizofrenie echter vaak verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE (bijvoorbeeld immobilisatie van patiënten) te worden geïdentificeerd, en preventieve maatregelen dienen te worden genomen.

Algemene werking op het zenuwstelsel

Aangezien olanzapine voornamelijk op het centrale zenuwstelsel werkt, is voorzichtigheid geboden wanneer het in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen dan wel alcohol wordt gebruikt. Omdat olanzapine *in vitro* dopamine-antagonisme vertoont, kan het de effecten van directe en indirecte dopamine-agonisten tegenwerken.

Convulsies

Olanzapine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of voor wie factoren gelden die de convulsiedrempel kunnen verlagen. Het optreden van convulsies is soms gemeld bij patiënten die worden behandeld met olanzapine. In de meeste van deze gevallen werden een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies gemeld.

Tardieve dyskinesie

In vergelijkende onderzoeken van één jaar of korter werd olanzapine geassocieerd met een statistisch significant lagere incidentie van behandelingsgerelateerde dyskinesie. Het risico van tardieve dyskinesie neemt echter toe bij langdurige therapie; als er daarom klachten of symptomen van tardieve dyskinesie optreden bij een patiënt die olanzapine gebruikt, dient een verlaging van de dosering of staking overwogen te worden. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs verschijnen na het staken van de behandeling.

Orthostatische hypotensie

Tijdens klinische onderzoeken met olanzapine werd orthostatische hypotensie af en toe waargenomen bij ouderen. Het wordt aanbevolen de bloeddruk regelmatig te meten bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Plotselinge hartdood

In rapporten na het op de markt brengen van olanzapine is het optreden van plotselinge hartdood gerapporteerd bij patiënten met olanzapine. In een retrospectieve observationele cohortstudie was de kans op vooronderstelde plotselinge hartdood bij patiënten behandeld met olanzapine ongeveer twee keer zo groot als bij patiënten die geen antipsychotica gebruikten. In de studie was het risico van olanzapine vergelijkbaar met het risico van atypische antipsychotica die in een samengevoegde analyse waren geïncludeerd.

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van kinderen en adolescenten. Onderzoeken onder patiënten van 13 tot 17 jaar lieten diverse ongewenste bijwerkingen zien, zoals gewichtstoename, veranderingen in metabole parameters en stijgingen van prolactinespiegels (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Gebruik bij ouderen (> 75 jaar)

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van ZYPADHERA bij patiënten ouder dan 75 jaar. Vanwege biochemische en fysiologische veranderingen en vermindering van spiermassa wordt deze formulering niet aanbevolen voor deze subgroep van patiënten.

Natrium

Na reconstitutie bevat dit geneesmiddel minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat is in essentie “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die hypotensie of sedatie kunnen induceren.

Mogelijke interacties met invloed op olanzapine

Aangezien olanzapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2, kunnen stoffen die dit iso-enzym specifiek kunnen induceren of remmen, de farmacokinetiek van olanzapine beïnvloeden.

Inductie van CYP1A2

Het metabolisme van olanzapine kan worden geïnduceerd door roken en carbamazepine, wat kan leiden tot verminderde concentraties van olanzapine. Er is slechts lichte tot matige verhoging van de klaring van olanzapine waargenomen. De klinische consequenties zijn waarschijnlijk beperkt, maar klinische controle wordt aanbevolen en een verhoging van de dosis olanzapine kan, indien noodzakelijk, overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Remming van CYP1A2

Van fluvoxamine, een specifieke CYP1A2-remmer, is aangetoond dat het het metabolisme van olanzapine significant remt. De gemiddelde toename in de C_{max} van olanzapine, volgend op fluvoxamine, was 54% bij vrouwelijke niet-rokers en 77% bij mannelijke rokers. De gemiddelde toename van de AUC van olanzapine was respectievelijk 52% en 108%. Een lagere startdosis van olanzapine dient te worden overwogen bij patiënten die fluvoxamine of enige andere CYP1A2-remmer gebruiken, zoals ciprofloxacine. Een lagere dosis olanzapine dient te worden overwogen als wordt begonnen met een behandeling met een remmer van CYP1A2.

Van fluoxetine (een remmer van CYP2D6), een enkele dosis antacidum (aluminium, magnesium) of cimetidine is niet aangetoond dat deze de farmacokinetiek van olanzapine significant beïnvloeden.

Mogelijkheid van olanzapine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Olanzapine kan een antagonistisch effect hebben op directe en indirecte dopamineagonisten.

Olanzapine remt niet de belangrijkste CYP450-iso-enzymen *in vitro* (bijvoorbeeld 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Er wordt dus geen specifieke interactie verwacht, zoals bevestigd met behulp van *in-vivo*-onderzoeken waarin geen remming van het metabolisme van de volgende actieve stoffen werd gevonden: tricyclische antidepressiva (die voornamelijk de CYP2D6-route vertegenwoordigen), warfarine (CYP2C9), theofylline (CYP1A2) of diazepam (CYP3A4 en 2C19).

Olanzapine liet geen interactie zien wanneer het gelijktijdig werd toegediend met lithium of biperideen.

Therapeutische controle van de valproaatplasmaspiegels gaf geen indicatie dat aanpassing van de valproaatdosis noodzakelijk is na de start van gelijktijdige toediening van olanzapine.

Zenuwstelselgeneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die alcohol gebruiken of geneesmiddelen krijgen die depressie van het centrale zenuwstelsel kunnen veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van olanzapine met antiparkinsongeneesmiddelen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

QTc-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer olanzapine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate, goed-gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen beschikbaar. Patiënten dient te worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij zwanger raken of zwanger willen worden tijdens de behandeling met olanzapine. Desondanks, omdat de humane ervaring beperkt is, dient olanzapine slechts gebruikt te worden tijdens de zwangerschap wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Pasgeboren kinderen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder olanzapine), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

In een onderzoek naar oraal olanzapine bij gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, werd olanzapine uitgescheiden in de moedermelk. De gemiddelde blootstelling van het kind (mg/kg) in 'steady-state' werd geschat op 1,8% van de maternale olanzapinedosis (mg/kg). Patiënten dient te worden geadviseerd hun kind geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van olanzapine.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid bekend (zie rubriek 5.3 voor preklinische informatie).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien olanzapine slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, dienen patiënten gewaarschuwd te worden voor het gebruik van machines, waaronder motorvoertuigen.

Patiënten dient te worden geadviseerd na elke injectie voor de rest van de dag niet te rijden en geen machines te bedienen omdat de mogelijkheid bestaat dat na de injectie het post-injectie syndroom optreedt, met als gevolg symptomen die overeenkomen met een overdosis olanzapine (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen met olanzapinepamoaat

Na injectie met ZYPADHERA hebben zich reacties van postinjectiesyndroom voorgedaan die geleid hebben tot symptomen die overeenkomen met een overdosis olanzapine (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Klinische klachten en symptomen waren onder andere sedatie (variërend van lichte sedatie tot coma) en/of delirium (waaronder verwardheid, desoriëntatie, opwinding, angst en andere cognitieve stoornissen). Andere waargenomen verschijnselen waren extrapiramidale symptomen, onduidelijke spraak, ataxie, agressie, duizeligheid, zwakte, hypertensie en convulsies.

Andere bijwerkingen die zijn waargenomen bij patiënten die met ZYPADHERA werden behandeld, komen overeen met de bijwerkingen die bij oraal olanzapine werden gezien. In klinische onderzoeken met ZYPADHERA was sedatie de enige bijwerking die in de ZYPADHERA-groep statistisch significant vaker werd gemeld dan in de placebogroep (ZYPADHERA 8,2%, placebo 2,0%). Sedatie is gemeld bij 4,7% van de patiënten die met ZYPADHERA zijn behandeld.

In klinische onderzoeken met ZYPADHERA was de incidentie van bijwerkingen op de injectieplaats ongeveer 8%. De meest gemelde bijwerking op de injectieplaats was pijn (5%); andere gemelde bijwerkingen op de injectieplaats waren (in afnemende frequentie): zwelling, roodheid, niet-specifieke reacties op de injectieplaats, irritatie, oedeem, blauwe plekken, bloedingen en verdoofd gevoel op de injectieplaats. Deze bijwerkingen kwamen voor bij 0,1 tot 1,1% van de patiënten.

In een overzicht van veiligheidsdata uit klinische onderzoeken en postmarketing meldingen werd abces op de injectieplaats zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) gemeld.

Bijwerkingen met olanzapine

De onderstaande bijwerkingen zijn waargenomen na toediening van olanzapine.

Volwassenen

De meest frequent gemelde bijwerkingen (gezien bij $\geq 1\%$ van de patiënten) tijdens de behandeling met olanzapine in klinisch onderzoek waren slaperigheid, gewichtstoename, eosinofilie, verhoogde prolactine-, cholesterol-, glucose- en triglyceridespiegels (zie rubriek 4.4), glucosurie, toegenomen eetlust, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, leukopenie, neutropenie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, orthostatische hypotensie, anticholinerge effecten, voorbijgaande asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (zie rubriek 4.4), (huid)uitslag, asthenie, moeheid, koorts, artralgie, verhoogd alkalische fosfatase, hoog gammaglutamyltransferase, hoog urinezuur, hoog creatinefosfokinase en oedeem.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel bevat een overzicht van bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die via spontane meldingen en tijdens de klinische onderzoeken zijn gemeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
	Eosinofilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Trombocyto- penie ¹¹	
Immuunsysteemaandoeningen				
		Overgevoeligheid ¹¹		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
Gewichtstoename ¹	Verhoogde cholesterolspiegels ^{2,3} Verhoogde glucosespiegels ⁴ Verhoogde triglyceridespiegels ^{2,5} Glucosurie Toegenomen eetlust	Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop (zie rubriek 4.4) ¹¹	Onderkoeling ¹²	
Zenuwstelselaandoeningen				
Somnolentie	Duizeligheid Acathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinesie ⁶	Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies zijn gemeld ¹¹ Dystonie (inclusief oogdraaiingen) ¹¹ Tardieve dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysartrie Stotteren ¹¹ Restless legs syndroom ¹¹	Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS) (zie rubriek 4.4.) ¹² Ontwenning- verschijn- selen ^{7, 12}	
Hartaandoeningen				
		Bradycardie QT _c -verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fibri llatie Plotselinge dood (zie rubriek 4.4) ¹¹	
Bloedvataandoeningen				
Orthostatische hypotensie ¹⁰		Trombo-embolie (inclusief longembolie en diepe veneuze trombose) (zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
		Epistaxis ⁹		
Maagdarmstelselaandoeningen				
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief obstipatie en droge mond	Opgezwollen buik ⁹ Hypersalivatie ¹¹	Pancreatitis ¹¹	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Lever- en galwegaandoeningen				
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4)		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) ¹¹	
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	(Huid)uitslag	Fotosensitieve reactie Alopecia		Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
	Artralgie ⁹		Rabdomyolyse ¹¹	
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Urine-incontinentie Urineretentie Vertraagde urinelozing ¹¹		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				
				Neonataal geneesmiddel-onttrekkingsyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
	Erectiestoornis bij mannen Verminderd libido bij mannen en vrouwen	Amenorroe Vergroting van de borsten Galactorroe bij vrouwen Gynecomastie/vergroting van de borsten bij mannen	Priapisme ¹²	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Asthenie Moeheid Oedeem Koorts ¹⁰ Pijn op de injectieplaats		Abces op de injectieplaats	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Onderzoeken				
Verhoogde plasmaprolactine-spiegels ⁸	Verhoogde alkalische fosfatase ¹⁰ Hoge creatinefosfokinase ¹¹ Hoge gammaglutamyl-transferase ¹⁰ Hoog urinezuur ¹⁰	Verhoogde totale bilirubine		

¹ Klinisch significante gewichtstoename werd gezien bij alle Body Mass Index (BMI)-categorieën. Na kortetermijnbehandeling (mediane behandelingsduur 47 dagen) kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het lichaamsgewicht na start van de behandeling zeer vaak voor (22,2%), $\geq 15\%$ van het lichaamsgewicht na start van de behandeling kwam vaak voor (4,2%) en gewichtstoename van $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht na start van de behandeling kwam soms voor (0,8%). Bij langdurige blootstelling (tenminste 48 weken), kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 25\%$ zeer vaak voor (respectievelijk 64,4%, 31,7% en 12,3%).

² Gemiddelde verhogingen in nuchtere lipidenwaarden (totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden) waren groter bij patiënten zonder bewijs van dysregulatie van lipiden bij aanvang.

³ Er werd gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($< 5,17$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 6,2$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($\geq 5,17$ mmol/l - $< 6,2$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 6,2$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁴ Er werd gezien dat normale nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($< 5,56$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen (≥ 7 mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere glucosespiegels bij aanvang ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) naar een hoge spiegel (≥ 7 mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁵ Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($< 1,69$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 2,26$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere triglyceridenspiegels bij aanvang ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 2,26$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

⁶ In klinische onderzoeken was de incidentie van Parkinsonisme en dystonie bij patiënten behandeld met olanzapine numeriek hoger, maar niet statistisch significant verschillend van placebo. Patiënten behandeld met olanzapine hadden een lagere incidentie van Parkinsonisme, acathisie en dystonie vergeleken met getitreerde doses van haloperidol. Door gebrek aan gedetailleerde informatie over de voorgeschiedenis van individuele acute en tardieve extrapyramidale bewegingsstoornissen kan men op dit ogenblik niet concluderen dat olanzapine minder tardieve dyskinesie en/of andere tardieve extrapyramidale syndromen met zich meebrengt.

⁷ Acute symptomen zoals zweten, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid en braken zijn gemeld wanneer olanzapine plotseling wordt gestaakt.

⁸ In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmaprolactineconcentraties de bovenste limiet van de normale range bij ongeveer 30% van de met olanzapine behandelde patiënten met een normale uitgangsprolactinewaarde. Bij de meerderheid van deze patiënten waren de verhogingen in het algemeen bescheiden en bleven beneden twee keer de bovenste limiet van de normale range.

⁹ Bijwerking geïdentificeerd in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapine database.

¹⁰ Beoordeeld via gemeten waarden in klinisch onderzoek uit de geïntegreerde olanzapine database.

¹¹Bijwerking geïdentificeerd uit spontane post-marketing meldingen waarbij de frequentie is vastgesteld met gebruik van de geïntegreerde olanzapine database.

¹²Bijwerking geïdentificeerd uit spontane post-marketing meldingen met een frequentie geschat op de bovenste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval, gebruikmakend van de geïntegreerde olanzapine database.

Langdurige blootstelling (tenminste 48 weken)

Het aandeel van de patiënten waarbij klinische significante veranderingen in gewichtstoename, glucose, totale /LDL/HDL cholesterol en triglyceriden optraden, nam toe naarmate de tijd vorderde. Bij volwassen patiënten die 9-12 maanden therapie hadden ondergaan, verminderde de snelheid waarmee het gemiddelde bloedglucose steeg na ongeveer 6 maanden.

Aanvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties

In klinische onderzoeken bij oudere patiënten met dementie werd behandeling met olanzapine in verband gebracht met een hogere sterfte-incidentie en hogere incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo (zie ook rubriek 4.4). Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van olanzapine in deze patiëntengroep waren abnormaal looppatroon en vallen. Pneumonie, verhoogde lichaamstemperatuur, lethargie, erytheem, visuele hallucinaties en urine-incontinentie werden vaak waargenomen.

Uit klinische onderzoeken bij patiënten met een geneesmiddelgeïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij de ziekte van Parkinson werd een verergering van de parkinsonsymptomatologie en -hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo.

In één klinisch onderzoek bij patiënten met bipolaire manie resulteerde de combinatietherapie van valproaat met olanzapine in een neutropenie-incidentie van 4,1%; mogelijk hebben hoge valproaatspiegels hiertoe bijgedragen. Olanzapine gaf, in combinatie met lithium of valproaat, een toename ($\geq 10\%$) van tremor, droge mond, toename in eetlust en gewicht. Spraakstoornis werd eveneens vaak gerapporteerd. Tijdens de behandeling met olanzapine in combinatie met lithium of valproaat werd een gewichtstoename van 7% of meer gezien ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 17,4% van de patiënten tijdens acute therapie (tot 6 weken). Langetermijnbehandeling met olanzapine (tot 12 maanden) ter preventie van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis werd in verband gebracht met een gewichtstoename van 7% of meer ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 39,9% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn uitgevoerd om adolescenten te vergelijken met volwassenen, zijn gegevens uit onderzoeken met adolescenten vergeleken met die uit onderzoeken met volwassenen.

De volgende tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen die met grotere frequentie bij adolescente patiënten (leeftijd 13-17 jaar) dan bij volwassen patiënten zijn gemeld of bijwerkingen die alleen zijn gemeld tijdens klinisch onderzoek met adolescente patiënten. Klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$) lijkt vaker op te treden in de adolescente populatie. De omvang van de gewichtstoename en het aandeel van de adolescente patiënten die klinisch significante gewichtstoename hadden, waren groter bij langdurige blootstelling (tenminste 24 weken) dan bij kortdurende blootstelling.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

<p>Voedings- en stofwisselingsstoornissen <i>Zeer vaak:</i> Gewichtstoename¹³, verhoogde triglyceridespiegels¹⁴, toegenomen eetlust. <i>Vaak:</i> Verhoogde cholesterolspiegels¹⁵</p>
<p>Zenuwstelselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> Sedatie (met inbegrip van: hypersomnie, lethargie, slaperigheid).</p>
<p>Maagdarmstelselaandoeningen <i>Vaak:</i> Droge mond</p>
<p>Lever- en galwegaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> Verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4).</p>
<p>Onderzoeken <i>Zeer vaak:</i> Afgenomen totaal bilirubine, toegenomen GGT, verhoogde plasmaprolactinespiegels¹⁶.</p>

¹³Na kortetermijnbehandeling (mediane duur 22 dagen) kwam gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het lichaamsgewicht (kg) bij aanvang zeer vaak voor (40,6%), $\geq 15\%$ van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (7,1 %) en $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (2,5%). Bij langdurige blootstelling (tenminste 24 weken) kwam 89,4 % $\geq 7\%$, 55,3% $\geq 15\%$ en 29,1% $\geq 25\%$ van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling aan.

¹⁴Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ($< 1,016$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 1,467$ mmol/l), en dat borderline nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵Er werd vaak gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($< 4,39$ mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ($\geq 5,17$ mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ($\geq 4,39$ mmol/l - $< 5,17$ mmol/l) naar een hoge spiegel ($\geq 5,17$ mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

¹⁶Verhoogde plasmaprolactinespiegels werden gemeld in 47,4% van de adolescente patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Wanneer klachten en symptomen van een overdosis passend bij postinjectiesyndroom na injectie worden waargenomen, dienen de gepaste ondersteunende maatregelen te worden genomen (zie rubriek 4.4).

Hoewel een overdosis bij parenterale middelen minder waarschijnlijk is dan bij orale middelen, wordt hieronder als referentie informatie gegeven voor een overdosis oraal olanzapine:

Klachten en symptomen

Zeer vaak voorkomende symptomen bij overdosering (incidentie $> 10\%$) zijn tachycardie, agitatie/agressiviteit, dysartrie, verschillende extrapiramidale symptomen en een verminderd bewustzijn variërend van sedatie tot coma.

Andere medisch significante gevolgen van overdosering zijn delirium, convulsie, coma, mogelijk maligne neurolepticasyndroom, ademhalingsdepressie, aspiratie, hypertensie of hypotensie, cardiale aritmieën ($< 2\%$ van de gevallen van overdosering) en hart- en ademstilstand. Dodelijke aflopen zijn gemeld bij acute orale overdoses vanaf 450 mg, maar overleving is ook gemeld na acute overdosis van ongeveer 2 g oraal olanzapine.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen olanzapine. Symptomatische behandeling en controle van de vitale orgaanfuncties dienen te worden ingesteld op geleide van het klinisch beeld, waaronder behandeling van hypotensie en circulatoire collaps en ondersteuning van de ademhalingsfunctie. Gebruik geen adrenaline, dopamine of andere sympathicomimetica met bèta-agonistische activiteit, omdat stimulering van de bètareceptoren de hypotensie kan verergeren. Het volgen van de cardiovasculaire functies is noodzakelijk om mogelijke aritmieën te detecteren. Zorgvuldige medische supervisie en controle dienen te worden voortgezet totdat de patiënt is hersteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, diazepinen, oxazepinen, thiazepinen en oxepines, ATC-code: N05A H03.

Farmacodynamische effecten

Olanzapine is een antipsychoticum, een middel tegen manie en een stemmingsstabilisator en vertoont een breed farmacologisch profiel in een aantal receptorsystemen.

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten (K_i ; < 100 nM) voor serotonine 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃- en 5HT₆-receptoren, dopamine D₁-, D₂-, D₃-, D₄- en D₅-receptoren, cholinerge muscarinereceptoren (M₁-M₅), α_1 -adrenerge receptoren en histamine H₁-receptoren. Ethologisch dieronderzoek met olanzapine duidde op 5HT-, dopamine- en cholinerg antagonisme, overeenkomend met het receptorbindingsprofiel. Olanzapine vertoonde een hogere *in-vitro*-affiniteit voor serotonine 5HT₂- dan dopamine D₂-receptoren en grotere 5HT₂-activiteit dan D₂-activiteit in *in-vivo*-modellen. Elektrofysiologische onderzoeken toonden aan dat olanzapine selectief het vuren van de mesolimbische (A10) dopaminerge neuronen reduceert, terwijl het weinig effect heeft op de striatale (A9) banen betrokken bij motorische functies. Olanzapine verlaagde een geconditioneerde vermijdingsreactie, een test die voorspellend is voor antipsychotische activiteit, bij doses lager dan die welke katalepsie veroorzaken, een effect dat wijst op motorische bijwerkingen. Anders dan bij sommige andere antipsychotica neemt bij olanzapine de respons toe in een 'anxiolytische' test.

In een Positron Emissie Tomografie (PET) onderzoek bij patiënten behandeld met ZYPADHERA (300 mg/4 weken) was de gemiddelde D₂-receptorbezetting aan het eind van een periode van 6 maanden 60% of hoger. Dit niveau is consistent met het niveau dat tijdens behandeling met oraal olanzapine is gevonden.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van ZYPADHERA bij de behandeling en onderhoudsbehandeling van schizofrenie is consistent met de vastgestelde werkzaamheid van het orale preparaat van olanzapine.

In totaal 1469 patiënten met schizofrenie werden in twee hoofdonderzoeken opgenomen. Het eerste onderzoek was een 8 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek onder volwassen patiënten (n = 404) met acute psychotische symptomen. De patiënten ontvingen via randomisatie injecties met ZYPADHERA 405 mg elke 4 weken, 300 mg elke 2 weken, 210 mg elke 2 weken of placebo elke 2 weken. Suppletie met orale antipsychotica was niet toegestaan. De totaalscore op de Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) liet met elke dosis ZYPADHERA (405 mg elke 4 weken, 300 mg elke 2 weken en 210 mg elke 2 weken) een significante verbetering zien van aanvang (gemiddelde PANSS-totaalscore bij aanvang 101) tot eindpunt (gemiddelde veranderingen respectievelijk -22,57, -26,32, -22,49) in vergelijking met placebo (gemiddelde verandering -8,51). De gemiddelde verandering per bezoek van aanvang tot eindpunt in de PANSS-totaalscore wees uit dat op dag 3 bij patiënten in de behandelgroepen met 300 mg/2 weken en 405 mg/4 weken de PANSS-totaalscore statistisch significant sterker was verlaagd dan bij placebo (respectievelijk -8,6, -8,2 en -5,2). Alle drie ZYPADHERA-behandelgroepen vertoonden vanaf het eind van week 1 een statistisch significant grotere verbetering dan de placebogroep. Deze resultaten ondersteunen werkzaamheid van

ZYPADHERA gedurende 8 weken behandeling en een geneesmiddeleffect dat al vanaf 1 week na het starten van de behandeling met ZYPADHERA werd waargenomen.

Het tweede onderzoek betrof een langetermijnonderzoek onder klinisch stabiele patiënten (n = 1065) (gemiddelde PANSS-totaalscore bij aanvang 54,33 tot 57,75), die eerst gedurende 4 tot 8 weken werden behandeld met oraal olanzapine en vervolgens gedurende 24 weken doorgingen met oraal olanzapine of werden overgezet op ZYPADHERA. Suppletie met orale antipsychotica was niet toegestaan. ZYPADHERA-behandelgroepen met 150 mg en 300 mg elke 2 weken (doses samengevoegd voor analyse) en 405 mg elke 4 weken waren niet inferieur aan de gecombineerde doses van 10, 15 en 20 mg oraal olanzapine (doses samengevoegd voor analyse), gemeten aan het percentage exacerbaties van symptomen van schizofrenie (respectieve exacerbatiepercentages 10%, 10% en 7%). Exacerbatie werd gemeten middels verslechtering van items op de, van de PANSS afgeleide, positieve symptoomschaal Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) en ziekenhuisopname als gevolg van verergering van positieve psychotische symptomen. De gecombineerde behandelgroep met 150 mg en 300 mg/2 weken was 24 weken na randomisatie niet inferieur aan de behandelgroep met 405 mg/4 weken (exacerbatiepercentages 10% voor elke groep).

Pediatrische patiënten

ZYPADHERA is niet onderzocht bij kinderen. Gecontroleerde werkzaamheidsgegevens bij adolescenten (leeftijd 13 tot 17 jaar) zijn beperkt tot kortetermijnstudies bij schizofrenie (6 weken) en manie geassocieerd met bipolaire I-stoornis (3 weken), waarbij minder dan 200 adolescenten betrokken waren. Olanzapine werd gebruikt in een flexibele dosering beginnend met 2,5 en oplopend tot 20 mg/dag. Tijdens de behandeling met olanzapine namen de adolescenten significant meer in gewicht toe dan volwassenen. De omvang van veranderingen in nuchter totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en prolactine (zie rubriek 4.4 en 4.8) was bij adolescenten groter dan bij volwassenen. Er zijn geen gecontroleerde gegevens over het behoud van effect of over de veiligheid op de lange termijn (zie rubriek 4.4 en 4.8). Informatie over langetermijnveiligheid is primair beperkt tot open label, ongecontroleerde data.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Olanzapine wordt gemetaboliseerd in de lever via conjugatie en oxidatie. De belangrijkste metaboliet is het 10-N-glucuronide. Cytochroom P450-CYP1A2 en P450-CYP2D6 dragen bij tot de vorming van de N-desmethyl- en 2-hydroxymethylmetabolieten, die beide in onderzoeken bij dieren *in vivo* significant minder farmacologische activiteit vertoonden dan olanzapine. De overheersende farmacologische activiteit komt van de moederstof olanzapine.

Na één i.m. injectie met ZYPADHERA begint onmiddellijk de langzame desintegratie van het olanzapinepamoazaatzout in spierweefsel, wat zorgt voor een langzame, continue afgifte van olanzapine gedurende meer dan vier weken. Na acht tot twaalf weken wordt de afgifte steeds minder. Suppletie met antipsychotica bij het starten van de ZYPADHERA-behandeling is niet nodig (zie rubriek 4.2).

De combinatie van het afgifteprofiel en het doseringsschema (i.m. injectie elke twee of vier weken) leidt tot aanhoudende olanzapineconcentraties in plasma. Plasmaconcentraties blijven na elke ZYPADHERA-injectie nog een aantal maanden meetbaar. De halfwaardetijd van olanzapine na ZYPADHERA-injectie is 30 dagen, terwijl die na orale toediening 30 uur bedraagt. De absorptie en eliminatie zijn ongeveer zes tot acht maanden na de laatste injectie volledig.

Distributie

Oraal olanzapine wordt snel verspreid. De plasma-eiwitbinding van olanzapine bedraagt ongeveer 93% over een concentratiebereik van 7 tot ongeveer 1000 ng/ml. In plasma wordt olanzapine gebonden aan albumine en α 1-zure glycoproteïne.

Na herhaalde i.m. injecties met 150 tot 300 mg ZYPADHERA elke twee weken lagen het 10e tot 90e percentiel van 'steady-state'-plasmaconcentraties van olanzapine tussen 4,2 en 73,2 ng/ml. De plasmaconcentraties van olanzapine, waargenomen in het doseringsbereik van 150 mg elke 4 weken

tot 300 mg elke 2 weken, zijn illustratief voor een verhoogde systemische blootstelling aan olanzapine bij hogere ZYPADHERA-doses. Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling met ZYPADHERA werd accumulatie van olanzapine waargenomen, maar er was geen additionele accumulatie bij langdurig gebruik (12 maanden) bij patiënten die elke twee weken een injectie met maximaal 300 mg kregen toegediend.

Eliminatie

De plasmaklaring van olanzapine na orale toediening is lager bij vrouwen (18,9 l/uur) dan bij mannen (27,3 l/uur) en lager bij niet-rokers (18,6 l/uur) dan bij rokers (27,7 l/uur). Vergelijkbare farmacokinetische verschillen tussen mannen en vrouwen en tussen rokers en niet-rokers zijn waargenomen in klinische onderzoeken met ZYPADHERA. De grootte van de invloed van geslacht of roken op de klaring van olanzapine is echter klein in vergelijking met de totale interindividuele variabiliteit.

Ouderen

Er is geen specifiek onderzoek met ZYPADHERA bij ouderen uitgevoerd. ZYPADHERA wordt niet aanbevolen voor de behandeling van oudere patiënten (65 jaar en ouder) tenzij een goed verdragen en effectief doseringsschema met oraal olanzapine is ingesteld. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde ouderen (65 jaar en ouder) was verlengd in vergelijking met niet-ouderen (51,8 t.o.v. 33,8 uur) en de klaring was afgenomen (17,5 t.o.v. 18,2 l/uur). De farmacokinetische variabiliteit waargenomen bij ouderen valt binnen de variabiliteit bij niet-ouderen. Bij 44 schizofreniepatiënten van 65 jaar en ouder was een dosering van 5 tot 20 mg/dag niet geassocieerd met een afwijkend bijwerkingenprofiel.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min) was er t.o.v. gezonde proefpersonen geen significant verschil in gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (37,7 t.o.v. 32,4 uur) of klaring (21,2 t.o.v. 25,0 l/uur). Een massa-balansonderzoek toonde aan dat ongeveer 57% van radioactief gelabeld olanzapine in de urine verscheen, hoofdzakelijk als metaboliëten. Hoewel patiënten met een nierfunctiestoornis niet bij onderzoeken met ZYPADHERA betrokken waren, wordt aanbevolen voor deze patiënten een goed verdragen en effectief doseringsschema met oraal olanzapine in te stellen voordat behandeling met ZYPADHERA wordt gestart (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Een kleine studie naar het effect van een leverfunctiestoornis bij 6 personen met klinisch significante cirrose (Child-Pugh score A (n = 5) en B (n = 1)) toonde weinig effect aan op de farmacokinetiek van oraal toegediend olanzapine (enkelvoudige dosis van 2,5 – 7,5 mg): personen met een milde tot matige leverfunctiestoornis hadden een licht verhoogde systemische klaring en een snellere eliminatiehalfwaardetijd in vergelijking met personen zonder leverfunctiestoornis (n = 3). Er waren meer rokers onder de personen met cirrose (4/6; 67%) dan onder personen zonder leverfunctiestoornis (0/2; 0%).

Hoewel patiënten met een leverfunctiestoornis niet bij onderzoeken met ZYPADHERA betrokken waren, wordt aanbevolen voor deze patiënten een goed verdragen en effectief doseringsschema met oraal olanzapine in te stellen voordat behandeling met ZYPADHERA wordt gestart (zie rubriek 4.2).

In een onderzoek naar oraal olanzapine toegediend aan Kaukasische, Japanse en Chinese proefpersonen waren er geen verschillen in de farmacokinetische parameters tussen de drie populaties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is preklinisch veiligheidsonderzoek uitgevoerd met olanzapine pamoaat-monohydraat. In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses (rat, hond), een tweejarig carcinogeniteitsonderzoek met ratten en onderzoeken naar reproductietoxiciteit (rat, konijn) bleven de voornaamste bevindingen beperkt tot reacties op de injectieplaats, waarvoor geen NOAEL kon worden vastgesteld. Er konden geen nieuwe toxische effecten als gevolg van systemische blootstelling aan olanzapine worden geïdentificeerd. De systemische concentraties waren in deze onderzoeken in het algemeen echter lager

dan op effectniveaus in de orale onderzoeken. Daarom worden de gegevens voor oraal olanzapine hierna ter referentie vermeld.

Acute toxiciteit (na eenmalige dosis)

De symptomen van toxiciteit bij knaagdieren na orale toediening waren karakteristiek voor potente antipsychotica: hypoactiviteit, coma, tremoren, clonische convulsies, speekselvloed en gereduceerde gewichtstoename. De mediane letale doses waren ongeveer 210 mg/kg (muizen) en 175 mg/kg (ratten). Honden verdroegen eenmalige orale doses tot 100 mg/kg zonder sterfte. De klinische symptomen omvatten sedatie, ataxie, tremoren, verhoging van de hartfrequentie, bemoeilijkte ademhaling, miosis en anorexia. Bij apen veroorzaakten eenmalige orale doses tot 100 mg/kg prostratie en in hogere doses een verlaagd bewustzijn.

Toxiciteit na herhaalde toediening

In onderzoeken met een duur tot 3 maanden bij muizen en tot 1 jaar bij ratten en honden werden voornamelijk depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS), anticholinerge effecten en perifere hematologische stoornissen gezien. Er ontwikkelde zich tolerantie voor de CZS-depressie. Groeiparameters verminderden bij hoge doses. Bij ratten zijn reversibele effecten gezien passend bij een verhoogde prolactinespiegel. Zij omvatten een gewichtsvermindering van de ovaria en uterus en morfologische veranderingen in het vaginaal epitheel en in de borstklieren.

Hematologische toxiciteit: Effecten op hematologische parameters werden gevonden in alle species, waaronder dosis-afhankelijke afnamen in circulerende leukocyten in muizen en specifieke verlagingen van circulerende leukocyten in ratten; er was echter geen beenmergcytotoxiciteit aantoonbaar. Bij enkele honden die werden behandeld met 8 of 10 mg/kg/dag (totale olanzapineblootstelling [AUC] is 12-15 maal groter dan die bij een dosis van 12 mg aan de mens) ontwikkelde zich reversibele neutropenie, trombocytopenie of anemie. Bij cytopenische honden werden geen ongewenste effecten waargenomen op voorlopercellen en prolifererende cellen in het beenmerg.

Voortplantingstoxiciteit

Olanzapine had geen teratogene effecten. Sedatie beïnvloedde de paringsprestatie van mannelijke ratten. Bij ratten werden de oestruscycli beïnvloed bij doses van 1,1 mg/kg (3 maal de maximale dosis bij de mens) en de voortplantingsparameters werden beïnvloed bij doses van 3 mg/kg (9 maal de maximale dosis bij de mens). De nakomelingen van met olanzapine behandelde ratten bleken in foetale ontwikkeling vertraagd te zijn en bij deze werden voorbijgaande dalingen in reproductieactiviteit gezien.

Mutageniciteit

In een volledige reeks van standaardtesten, waaronder bacteriële mutatie testen en *in-vitro*- en *in-vivo*-zoogdiertesten, was olanzapine mutageen noch clastogeen.

Carcinogeniciteit

Op basis van de resultaten van onderzoeken bij muizen en ratten werd geconcludeerd dat olanzapine niet carcinogeen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder
Geen

Oplosmiddel
Carmellose-natrium
Mannitol
Polysorbaat 80
Water voor injectie
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na reconstitutie in de injectieflacon: 24 uur. Als het product niet direct wordt gebruikt, moet het krachtig worden geschud om het poeder opnieuw te suspenderen. Nadat de suspensie vanuit de injectieflacon in de injectiespuit is opgetrokken, moet deze onmiddellijk worden gebruikt.

Chemische en fysische stabiliteit van de suspensie in de injectieflacons is aangetoond voor een duur van 24 uur bij 20-25°C. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en de condities tussen bereiding en gebruik, en mag de bewaartijd normaal gesproken niet meer dan 24 uur bedragen bij 20-25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ZYPADHERA 210 mg poeder: glazen injectieflacon type I. Broombutyl stop met roestbruine verzegeling.

ZYPADHERA 300 mg poeder: glazen injectieflacon type I. Broombutyl stop met olijfkleurige verzegeling.

ZYPADHERA 405 mg poeder: glazen injectieflacon type I. Broombutyl stop met staalblauwkleurige verzegeling.

3 ml oplosmiddel: glazen injectieflacon type I. Butyl stop met paarse verzegeling.

Eén doosje bevat één injectieflacon met poeder en één injectieflacon met oplosmiddel, één Hypodermic 3 ml injectiespuit met vooropgezette 19 gauge (diameter), 38 mm veiligheidsnaald, één 19 gauge, 38 mm Hypodermic veiligheidsnaald en twee 19 gauge, 50 mm Hypodermic veiligheidsnaalden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

**UITSLUITEND VOOR DIEPE INTRAGLUTEALE INJECTIE.
NIET INTRAVENEUS OF SUBCUTAAN TOEDIENEN.**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie

STAP 1: Materialen voorbereiden

Het is raadzaam handschoenen te gebruiken, omdat ZYPADHERA de huid kan irriteren.

Reconstitueer ZYPADHERA poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte alleen met het oplosmiddel dat in de verpakking wordt meegeleverd en gebruik aseptische standaardtechnieken voor de reconstitutie van parenterale producten.

STAP 2: Het volume van het oplosmiddel voor reconstitutie bepalen

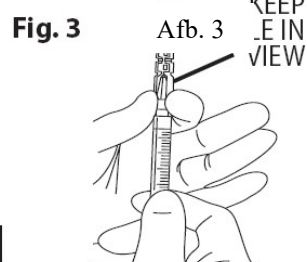
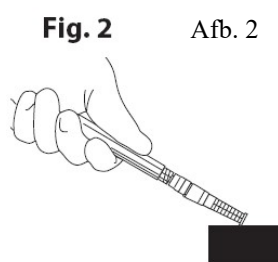
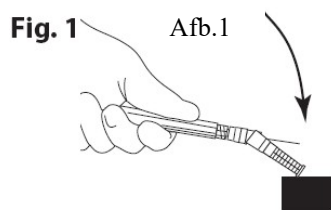
In deze tabel wordt de hoeveelheid oplosmiddel vermeld die nodig is om ZYPADHERA poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte te reconstitueren.

Sterkte ZYPADHERA in injectieflacon (mg)	Toe te voegen volume oplosmiddel (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Let op: de injectieflacon bevat meer oplosmiddel dan voor de reconstitutie nodig is.

STAP 3: ZYPADHERA reconstitueren

1. Maak het poeder los door lichtjes tegen de injectieflacon te tikken.
2. Haal de Hypodermic injectiespuit en -naald met naaldbeschermingsmechanisme uit de verpakking. Open de blisterverpakking en haal het hulpmiddel eruit. Bevestig met een gemakkelijke draaibeweging een injectiespuit (als die er niet al op bevestigd is) op de Luer verbinding van het hulpmiddel. Bevestig de naald stevig op het hulpmiddel door te duwen en rechtsom te draaien. Trek vervolgens de naalddop recht van de naald af. Nalatigheid bij het opvolgen van deze instructies kan een naaldprikverwonding tot gevolg hebben.
3. Zuig het vooraf vastgestelde volume aan oplosmiddel (stap 2) op in de spuit.
4. Injecteer het oplosmiddel in de injectieflacon met het poeder.
5. Zuig lucht op om de druk in de flacon te normaliseren.
6. Verwijder de naald. Houd de injectieflacon hierbij rechtop om te voorkomen dat er oplosmiddel uitloopt.
7. Activeer het veiligheidsmechanisme van de naald. Druk de naald met één hand in de beschermhuls. Druk de beschermhuls hiertoe met één hand **VOORZICHTIG** tegen een vlakke ondergrond. **TERWIJL U OP DE BESCHERMHULS DRUKT (Afb. 1), WORDT DE NAALD GOED OPGESLOTEN IN DE HULS (Afb. 2).**
8. Controleer visueel of de naald volledig in de beschermhuls is opgesloten. Verwijder het mechanisme met de opgesloten naald alleen van de injectiespuit wanneer dat voor een specifieke medische procedure vereist is. Pak hiertoe de luer-aansluiting van het naaldbeschermingsmechanisme tussen duim en wijsvinger en houd de overige drie vingers uit de buurt van het uiteinde met de naaldpunt (Afb. 3).



KEEP
E IN
VIEW

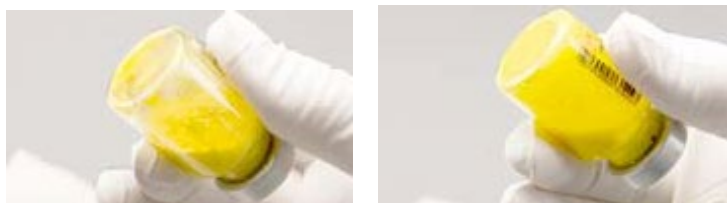
Houd de
naald in
het zicht

9. Tik de injectieflacon krachtig en herhaaldelijk tegen een hard oppervlak totdat er geen poeder meer zichtbaar is. Bescherm het oppervlak om de klap op te vangen (zie Afbeelding A).



Afbeelding A: Tik krachtig om te mengen.

10. Controleer de injectieflacon visueel op de aanwezigheid van klontjes. Niet-gesuspenseerd poeder is zichtbaar als gele, droge klontjes tegen de wand van de injectieflacon. Als er nog klontjes aanwezig zijn, dient u nogmaals te tikken (zie Afbeelding B).



Niet-gesuspenseerd: zichtbare klontjes Gesuspenseerd: geen klontjes

Afbeelding B: Controleer op niet-gesuspenseerd poeder en tik zo nodig nog enkele malen.

11. Schud de injectieflacon krachtig totdat de suspensie er homogeen uitziet en gelijkmatig van kleur en structuur is. Het gesuspenseerde product is geel en ondoorzichtig (zie Afbeelding C).



Afbeelding C: Schud de injectieflacon krachtig.

Als er schuimvorming optreedt, laat u de injectieflacon even staan totdat het schuim is verdwenen. Als het product niet direct wordt gebruikt, moet het voor gebruik krachtig worden geschud om het poeder opnieuw te suspenderen. Na reconstitutie blijft ZYPADHERA maximaal 24 uur stabiel in de injectieflacon.

Toediening

STAP 1: ZYPADHERA injecteren

In deze tabel wordt aangegeven hoe groot het uiteindelijk te injecteren volume van de ZYPADHERA-suspensie is. De concentratie olanzapine in de suspensie is 150 mg/ml.

Dosis (mg)	Uiteindelijk te injecteren volume (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Bepaal welke naald gebruikt zal worden om de injectie aan de patiënt toe te dienen. Voor obese patiënten wordt de 50 mm naald voor injectie aanbevolen:
 - Als de 50 mm naald voor de injectie wordt gebruikt, bevestig dan de 38 mm veiligheidsnaald aan de injectiespuit om het vereiste volume van de suspensie op te trekken.
 - Als de 38 mm naald voor de injectie wordt gebruikt, bevestig dan de 50 mm veiligheidsnaald aan de injectiespuit om het vereiste volume van de suspensie op te trekken.
- Trek langzaam de gewenste hoeveelheid op. Er blijft wat product in de injectieflacon achter.

3. Activeer het veiligheidsmechanisme van de naald en verwijder de naald van de spuit.
4. Bevestig de geselecteerde 50 mm of 38 mm veiligheidsnaald op de injectiespuit voorafgaand aan de injectie. Zodra de suspensie uit de injectieflacon is opgezogen, dient deze onmiddellijk te worden geïnjecteerd.
5. Selecteer een injectieplaats in de m. gluteus en bereid de injectieplaats voor. NIET INTRAVENEUS OF SUBCUTAAN INJECTEREN.
6. Aspireer na het inbrengen van de naald gedurende enkele seconden om te controleren of er geen bloed verschijnt. Als er bloed in de spuit wordt opgetrokken, gooit u de spuit en de dosis weg en start u de reconstitutie- en toedieningsprocedure opnieuw. De injectie moet met een gelijkmatige, continue druk worden uitgevoerd. DE INJECTIEPLAATS NIET MASSEREN.
7. Activeer het veiligheidsmechanisme van de naald (Afb. 1 en 2).
8. Gooi de injectieflacons, injectiespuiten, gebruikte naalden, extra naald en niet-gebruikt oplosmiddel weg volgens de in de kliniek gebruikelijke procedures. De injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

9. DATUM EERSTE VERGUNNING VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/11/2008

Datum van laatste verlenging: 26/08/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Een educatieprogramma voor zorgverleners (artsen-verpleegkundigen-apothekers) zal het volgende omvatten:

- 1) Een omschrijving van het postinjectiesyndroom
 - Voorlichting over de twee verschillende intramusculaire toedieningsvormen van olanzapine, ook wat betreft de verschillen in verpakking
 - Omschrijving hoe het middel gereconstitueerd dient te worden en wat de juiste toedieningstechniek is.
 - Aanbeveling voor een 3 uur durende on-site observatieperiode na de injectie
 - Aanbeveling dat direct voorafgaand aan het verlaten van de gezondheidszorginstelling dient te worden vastgesteld dat de patiënt alert en georiënteerd is en dat er geen klachten of symptomen van een overdosis zijn.
 - Aanbeveling dat, waar klinisch nodig, de observatieperiode van 3 uur verlengd dient te worden voor patiënten die klachten of symptomen vertonen die overeenkomen met een overdosis olanzapine.

- Aanbeveling dat patiënten wordt verteld dat zij gedurende de rest van de dag van de injectie niet mogen rijden, machines mogen bedienen en waakzaam moeten zijn voor eventuele tekenen en symptomen van een postinjectiesyndroom, en dat zij, indien nodig, hulp moeten kunnen krijgen
 - Omschrijving van de meest gemelde symptomen van een overdosering van olanzapine die de klinische manifestatie van een postinjectiesyndroom duidelijk maakt
 - Aanbeveling voor het gepast volgen van een bijwerking, als deze voorkomt, totdat de bijwerking verdwijnt
- 2) Aanbevelingen voor het controleren van glucose, lipiden en het gewicht van patiënten
- Bevorderen van het bewustzijn dat de metabole effecten op gepaste wijze gecontroleerd dienen te worden door het distribueren van gebruikte gepubliceerde antipsychotica-richtlijnen.

Een patiëntenkaart zal aan patiënten verstrekt worden met daarop het volgende:

- Omschrijving van het postinjectiesyndroom
- Aanbeveling voor een 3 uur durende on-site observatieperiode na de injectie
- Aanbeveling dat patiënten wordt verteld dat zij gedurende de rest van de dag van de injectie niet mogen rijden, geen machines mogen bedienen en waakzaam moeten zijn voor eventuele tekenen en symptomen van een postinjectiesyndroom, en dat zij, indien nodig, hulp moeten kunnen krijgen
- Omschrijving van de meest gemelde symptomen van een overdosering van olanzapine die de klinische manifestatie van een postinjectiesyndroom duidelijk maakt
- Aanbeveling voor het gepast volgen van een bijwerking, als deze voorkomt, totdat de bijwerking verdwijnt

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitendoos ZYPADHERA 210 mg poeder en oplosmiddel voor injectiesuspensie met verlengde afgifte

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZYPADHERA 210 mg poeder en oplosmiddel voor injectiesuspensie met verlengde afgifte
olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Olanzapine pamaaat-monohydraat overeenkomend met 210 mg olanzapine. Na reconstitutie:
150 mg/ml olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen van het oplosmiddel zijn carmellose-natrium, mannitol, polysorbaat 80, water voor
injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Eén injectieflacon met poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Eén injectieflacon met 3 ml oplosmiddel.
Eén Hypodermic injectiespuit en -veiligheidsnaald.
Drie Hypodermic veiligheidsnaalden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik.
Niet intraveneus of subcutaan toedienen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}
Injectieflacon met suspensie na reconstitutie: 24 uur.
Suspensie onmiddellijk gebruiken na optrekken uit de injectieflacon in de injectiespuit.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/479/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op beperkt medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk inbegrepen

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK –VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon ZYPADHERA 210 mg poeder voor injectiesuspensie met verlengde afgifte

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

ZYPADHERA 210 mg poeder voor injectie met verlengde afgifte
olanzapine
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

210 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitendoos ZYPADHERA 300 mg poeder en oplosmiddel voor injectiesuspensie met verlengde afgifte

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZYPADHERA 300 mg poeder en oplosmiddel voor injectiesuspensie met verlengde afgifte
olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Olanzapine pamaaat-monohydraat overeenkomend met 300 mg olanzapine. Na reconstitutie:
150 mg/ml olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen van het oplosmiddel zijn carmellose-natrium, mannitol, polysorbaat 80, water voor
injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Eén injectieflacon met poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte.
Eén injectieflacon met 3 ml oplosmiddel.
Eén Hypodermic injectiespuit en -veiligheidsnaald.
Drie Hypodermic veiligheidsnaalden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik.
Niet intraveneus of subcutaan toedienen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}
Injectieflacon met suspensie na reconstitutie: 24 uur.
Suspensie onmiddellijk gebruiken na optrekken uit de injectieflacon in de injectiespuit.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/479/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op beperkt medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk inbegrepen

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK –VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon ZYPADHERA 300 mg poeder voor injectiesuspensie met verlengde afgifte

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

ZYPADHERA 300 mg poeder voor injectie met verlengde afgifte
olanzapine
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

300 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitendoos ZYPADHERA 405 mg poeder en oplosmiddel voor injectiesuspensie met verlengde afgifte

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZYPADHERA 405 mg poeder en oplosmiddel voor injectiesuspensie met verlengde afgifte
olanzapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Olanzapine pamoaat –monohydraat overeenkomend met 405 mg olanzapine. Na reconstitutie:
150 mg/ml olanzapine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen van het oplosmiddel zijn carmellose-natrium, mannitol, polysorbaat 80, water voor
injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Eén injectieflacon met poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte.
Eén injectieflacon met 3 ml oplosmiddel.
Eén Hypodermic injectiespuit en -veiligheidsnaald.
Drie Hypodermic veiligheidsnaalden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik.
Niet intraveneus of subcutaan toedienen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}
Injectieflacon met suspensie na reconstitutie: 24 uur.
Suspensie onmiddellijk gebruiken na optrekken uit de injectieflacon in de injectiespuit.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/479/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op beperkt medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk inbegrepen

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK –VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon ZYPADHERA 405 mg poeder voor injectiesuspensie met verlengde afgifte

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

ZYPADHERA 405 mg poeder voor injectie met verlengde afgifte
olanzapine
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiters

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

405 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon
Oplosmiddel voor ZYPADHERA

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oplosmiddel voor ZYPADHERA
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ZYPADHERA 210 mg, poeder en oplosmiddel voor injectiesuspensie met verlengde afgifte
ZYPADHERA 300 mg, poeder en oplosmiddel voor injectiesuspensie met verlengde afgifte
ZYPADHERA 405 mg, poeder en oplosmiddel voor injectiesuspensie met verlengde afgifte
olanzapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ZYPADHERA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ZYPADHERA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ZYPADHERA bevat de werkzame stof olanzapine. ZYPADHERA behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antipsychotica’ wordt genoemd. ZYPADHERA wordt gebruikt voor de behandeling van schizofrenie, een ziekte met verschijnselen zoals het horen, zien of voelen van dingen die er niet zijn, waangedachten, ongebruikelijke achterdocht en teruggetrokken gedrag. Mensen met deze ziekte kunnen zich ook depressief, angstig of gespannen voelen.

ZYPADHERA is bedoeld voor volwassen patiënten die voldoende gestabiliseerd zijn gedurende de behandeling met oraal olanzapine.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. **Een allergische reactie** kan herkend worden aan huiduitslag, jeuk, een gezwollen gezicht, gezwollen lippen of kortademigheid. Wanneer u dit is overkomen, vertel dit dan aan uw verpleegkundige of arts.
- In het verleden zijn bij u reeds oogproblemen vastgesteld, zoals bepaalde vormen van glaucoom (verhoogde druk in het oog).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

- **Na iedere injectie die u krijgt, kan een zeldzame maar ernstige reactie optreden.** ZYPADHERA kan soms te snel in het bloed terechtkomen. Als dit gebeurt, kunt u na uw injectie onderstaande verschijnselen krijgen. In sommige gevallen kunnen deze verschijnselen tot bewusteloosheid leiden.

- overmatige slaperigheid
- verwardheid
- prikkelbaarheid
- agressie
- moeite met praten
- moeite met lopen
- stuiptrekkingen
- duizeligheid
- desoriëntatie
- angst
- verhoogde bloeddruk
- zwakte
- spierstijfheid of spiertrillingen

Deze verschijnselen verdwijnen gewoonlijk binnen 24 tot 72 uur na uw injectie. Na iedere injectie wordt u minimaal 3 uur in de instelling geobserveerd op bovengenoemde verschijnselen.

De verschijnselen kunnen ook later dan 3 uur na de injectie optreden, al is dat onwaarschijnlijk. Als dit gebeurt, dient u direct contact op te nemen met uw arts of verpleegkundige. Vanwege dit risico mag u na iedere injectie de rest van de dag niet meer autorijden of machines bedienen.

- Vertel het de arts of verpleegkundige als u zich na de injectie duizelig voelt of flauwvalt. U zult waarschijnlijk moeten gaan liggen tot u zich beter voelt. Mogelijk wil de arts of verpleegkundige ook uw bloeddruk en pols opnemen.
- Het gebruik van ZYPADHERA bij **oudere patiënten met dementie** (verwardheid en geheugenverlies) wordt niet aanbevolen omdat dit ernstige bijwerkingen kan hebben.
- Zeer zelden kunnen dit soort geneesmiddelen ongewone bewegingen veroorzaken (hoofdzakelijk van het gezicht of de tong), of een combinatie van koorts, versnelde ademhaling, transpireren, spierstijfheid en sufheid of slaperigheid. Vertel het uw arts of verpleegkundige direct als dit gebeurt nadat u ZYPADHERA hebt gekregen.
- Bij patiënten die ZYPADHERA gebruiken, is gewichtstoename geconstateerd. U en uw arts moeten regelmatig uw gewicht controleren. Overweeg, indien nodig, een verwijzing naar een diëtist of denk aan hulp bij het opstellen van een dieet.
- Bij patiënten die ZYPADHERA gebruiken, is een hoog bloedsuikergehalte en een hoog vetgehalte (triglyceriden en cholesterol) geconstateerd. Voordat u begint met het gebruik van ZYPADHERA, en regelmatig tijdens de behandeling, moet uw arts bloedtesten doen om uw bloedsuiker en bepaalde vetgehalten te controleren.
- Vertel het uw arts als u of iemand in uw familie bloedstolsels heeft gehad, omdat geneesmiddelen als deze in verband zijn gebracht met de vorming van bloedstolsels.

Vertel uw arts zo snel mogelijk wanneer iets van onderstaande op u van toepassing is:

- beroerte of “kleine” beroerte (tijdelijke symptomen van beroerte)
- ziekte van Parkinson
- prostaatklachten
- belemmerde darmassage (paralytische ileus)
- lever- of nierziekte
- bloedstoornissen
- een recente hartaanval, een hartaandoening, het brady-tachycardiesyndroom (een hartritmestoornis), instabiele angina (pijn op de borst) of lage bloeddruk
- diabetes
- toevallen
- als u weet dat u een zouttekort kunt hebben door langdurige ernstige diarree en braken of door gebruik van plaspillen (diuretica)

Indien u **ouder dan 65 jaar** bent, kan als voorzorgsmaatregel regelmatig uw bloeddruk door uw arts gecontroleerd worden.

Als u ouder bent dan 75 jaar wordt het niet aanbevolen met ZYPADHERA te beginnen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ZYPADHERA is niet bestemd voor patiënten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ZYPADHERA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Vertel het uw arts vooral als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson
- carbamazepine (gebruikt bij epilepsie en om de stemming in evenwicht te houden), fluvoxamine (een geneesmiddel tegen depressie) of ciprofloxacine (een antibioticum). Als u dit gebruikt, kan het nodig zijn uw dosis ZYPADHERA aan te passen

Als u reeds middelen tegen depressie of angst gebruikt of als u geneesmiddelen gebruikt om u te helpen slapen (een kalmerend middel), kunt u zich suf voelen nadat ZYPADHERA wordt gegeven.

Waarop moet u letten met alcohol?

Drink geen alcohol als u ZYPADHERA hebt gekregen omdat ZYPADHERA samen met alcohol u slaperig kan maken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat deze injectie aan u gegeven wordt. U mag deze injectie niet krijgen als u borstvoeding geeft omdat kleine hoeveelheden olanzapine in de moedermelk terecht kunnen komen.

De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die ZYPADHERA in het laatste trimester (laatste drie maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd geen auto en bedien geen machines gedurende de rest van de dag waarop u een injectie hebt gekregen.

ZYPADHERA bevat natrium

Na reconstitutie bevat dit geneesmiddel minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Uw arts zal bepalen hoeveel ZYPADHERA u nodig hebt en hoe vaak u een injectie nodig hebt. ZYPADHERA wordt eenmaal per 2 weken in een dosis van 150 mg tot 300 mg gegeven of eenmaal per 4 weken in een dosis van 300 mg tot 405 mg.

ZYPADHERA wordt geleverd als poeder waarvan uw arts of verpleegkundige een oplossing maakt die in uw bilspier wordt ingespoten.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Dit geneesmiddel wordt onder medisch toezicht aan u toegediend, waardoor het onwaarschijnlijk is dat u te veel krijgt.

Patiënten die te veel olanzapine hebben gehad, kregen ook de volgende verschijnselen:

- snelle hartslag, opwinding/agressiviteit, problemen met praten, ongewone bewegingen (vooral van het gezicht of de tong) en verlaagd bewustzijn.

Andere mogelijke verschijnselen zijn:

- acute verwardheid, epileptische aanvallen, coma, een combinatie van koorts, versnelde ademhaling, transpireren, spierstijfheid, en sufheid of slaperigheid; vertraagde ademhaling, verslikken, hoge of lage bloeddruk, abnormaal ritme van het hart.

Als zich een of meer van bovenstaande verschijnselen bij u voordoen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ziekenhuis.

Heeft u een injectie ZYPADHERA gemist?

Stop niet met uw behandeling alleen maar omdat u zich beter voelt. Het is belangrijk dat u zo lang ZYPADHERA blijft krijgen als uw arts u heeft voorgeschreven.

Als u een injectie mist, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts voor een afspraak voor het toedienen van uw volgende injectie.

Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer uw arts meteen als u een van de volgende verschijnselen heeft:

- overmatige slaperigheid, duizeligheid, verwardheid, desoriëntatie, moeite met praten, moeite met lopen, spierstijfheid of spiertrillingen, zwakte, prikkelbaarheid, agressie, angst, verhoogde bloeddruk of epileptische aanvallen; zij kunnen leiden tot bewustzijnsverlies. Deze klachten en symptomen kunnen soms voorkomen als ZYPADHERA te snel in de bloedbaan terecht komt (een vaak voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen);
- ongebruikelijke bewegingen vooral van gezicht en tong (een vaak voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen);
- bloedstolsels in de aderen (een soms voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen), met name in de benen (verschijnselen zijn onder andere zwelling, pijn en roodkleuring van het been), die zich door de bloedvaten kunnen verplaatsen naar de longen, waardoor ze pijn op de borst en moeilijkheden bij het ademen kunnen veroorzaken. Als u een van deze verschijnselen constateert, win dan onmiddellijk medisch advies in;
- een combinatie van koorts, sneller ademen, zweten, spierstijfheid en sufheid of slaperigheid (hoe vaak deze bijwerking voorkomt, is op basis van de beschikbare gegevens niet te berekenen).

Andere vaak gemelde bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen) bij gebruik van ZYPADHERA zijn slaperigheid en pijn op de injectieplaats.

Een zelden voorkomende bijwerking (die kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen) bij gebruik van ZYPADHERA is infectie op de injectieplaats.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van olanzapine via de mond, maar kunnen ook optreden na toediening van ZYPADHERA.

Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen) zijn onder andere gewichtstoename, slaperigheid en toename van de prolactinespiegel in het bloed. In de vroege stadia van de behandeling kunnen sommige mensen zich duizelig voelen of

flauwvallen (met een trage hartslag), vooral wanneer men overeind komt vanuit een liggende of zittende positie. Dit gaat gewoonlijk vanzelf over, maar als dit niet het geval is, raadpleeg dan uw arts.

Andere vaak gemelde bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen) zijn veranderingen in de concentraties van sommige bloedcellen en circulerende vetten in het bloed, tijdelijke verhogingen van de leverenzymen in het begin van de behandeling, verhogingen in de suikerspiegel in het bloed en de urine, verhogingen van de spiegels van urinezuur en creatinefosfokinase in het bloed, meer honger gevoel, duizeligheid, rusteloosheid, beven, ongebruikelijke bewegingen (dyskinesie), verstopping, droge mond, huiduitslag, krachtsverlies, extreme vermoeidheid, vasthouden van vocht wat leidt tot zwelling van de handen, enkels of voeten, koorts, gewrichtspijn en seksueel disfunctioneren zoals afgenomen libido bij mannen en vrouwen of erectiestoornis bij mannen.

Andere soms voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen) zijn overgevoeligheid (bijvoorbeeld zwelling in de mond en keel, jeuk, huiduitslag), diabetes of erger worden van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose (ketonen in het bloed en de urine) of coma, toevallen, gewoonlijk geassocieerd met een voorgeschiedenis van toevallen (epilepsie), spierstijfheid of spasmen (met inbegrip van oogbewegingen), rusteloze benen syndroom, problemen met praten, stotteren, langzame hartslag, gevoelig zijn voor zonlicht, neusbloeding, opgezwollen buik, kwijlen, geheugenverlies of vergeetachtigheid, urine-incontinentie, niet kunnen plassen, haaruitval, afwezigheid of afname van menstruele perioden, veranderingen in de borsten bij mannen en vrouwen zoals een abnormale productie van melk of abnormale groei.

Zelden voorkomende bijwerkingen (die kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen) zijn verlaging van de normale lichaamstemperatuur, afwijkende hartritmes, plotselinge onverklaarbare dood, ontsteking van de alveesklier die ernstige buikpijn, koorts en ziekte kan veroorzaken, leveraandoening die tot uiting komt als geel worden van de huid en van de witte gedeelten in de ogen, spierziekte tot uiting komend als onverklaarbare pijn, en langdurige en/of pijnlijke erectie.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen zijn ernstige allergische reacties zoals een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). DRESS begint met griepachtige verschijnselen met uitslag in het gezicht, daarna met uitgebreide huiduitslag, koorts, vergrote lymfeklieren, verhoogde waarden van leverenzymen bij bloedtesten en een toename van een bepaald soort witte bloedcellen (eosinofilie).

Tijdens gebruik van olanzapine hebben oudere patiënten met dementie mogelijk last van een beroerte, longontsteking, urine-incontinentie, vallen, extreme vermoeidheid, dingen zien die er niet zijn, verhoging van de lichaamstemperatuur, roodheid van de huid en moeite met lopen. Bij deze specifieke groep patiënten zijn enkele fatale gevallen gemeld.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson kan gebruik van olanzapine via de mond de symptomen verergeren.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Het is bewezen dat de chemische en fysische samenstelling van de oplossing in de injectieflacon stabiel blijft gedurende 24 uur bij een temperatuur van 20-25°C. Vanuit een microbiologisch standpunt moet het product direct worden gebruikt. Wanneer het product niet direct gebruikt wordt, zijn de opslagtijd en omstandigheden voorafgaande aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn onder normale condities niet langer dan 24 uur bij een temperatuur van 20-25°C. Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het verkleurd is of andere zichtbare tekenen van bederf vertoont.

Als het geneesmiddel niet meteen wordt gebruikt, moet de injectieflacon krachtig worden geschud om het geneesmiddel opnieuw op te lossen. Nadat de oplossing uit de injectieflacon in de injectiespuit is opgetrokken, moet de oplossing onmiddellijk worden toegediend.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De **werkzame stof** in dit middel is olanzapine.

ZYPADHERA 210 mg: Iedere injectieflacon bevat olanzapinepamoaat-monohydraat overeenkomend met 210 mg olanzapine.

ZYPADHERA 300 mg: Iedere injectieflacon bevat olanzapinepamoaat-monohydraat overeenkomend met 300 mg olanzapine.

ZYPADHERA 405 mg: Iedere injectieflacon bevat olanzapinepamoaat-monohydraat overeenkomend met 405 mg olanzapine.

Na oplossing: 1 ml oplossing bevat 150 mg/ml olanzapine.

De andere stoffen in dit middel zijn de **stoffen van het oplosmiddel**, te weten carmellose natrium, mannitol, polysorbaat 80, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

Hoe ziet ZYPADHERA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ZYPADHERA-poeder voor oplossing voor injectie met verlengde afgifte wordt geleverd als geel poeder in een doorzichtige glazen injectieflacon. Uw arts of verpleegkundige lost het poeder op met het oplosmiddel voor ZYPADHERA, waarna de oplossing per injectie wordt toegediend. Het oplosmiddel voor ZYPADHERA wordt geleverd als een doorzichtige, kleurloze tot lichtgele oplossing in een doorzichtige glazen injectieflacon.

ZYPADHERA is een poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte. 1 verpakking ZYPADHERA bevat 1 flacon met injectiepoeder voor verlengde afgifte, 1 injectieflacon met 3 ml oplosmiddel, één injectiespuit met bevestigde veiligheidsnaald, 19 gauge, 38 mm en drie aparte veiligheidsnaalden, één 19 gauge 38 mm naald en twee 19 gauge 50 mm naalden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCTIES VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG

INSTRUCTIES VOOR RECONSTITUTIE EN TOEDIENING

ZYPADHERA olanzapine poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

**UITSLUITEND VOOR DIEPE INTRAGLUTEALE INJECTIE.
NIET INTRAVENEUS OF SUBCUTAAN TOEDIENEN.**

Reconstitutie

STAP 1: Materialen voorbereiden

De verpakking bevat:

- Injectieflacon met ZYPADHERA poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte;
- Injectieflacon met oplosmiddel voor ZYPADHERA;
- Eén Hypodermic injectiespuit en -veiligheidsnaald (Hypodermic Device)
- Eén 19 gauge, 38 mm Hypodermic veiligheidsnaald
- Twee 19 gauge, 50 mm Hypodermic veiligheidsnaalden
- Patiënteninformatiefolder
- Reconstitutie- en toedieningskaart (deze folder)
- Hypodermic Device veiligheidsinformatie en gebruiksaanwijzing



Het is raadzaam handschoenen te gebruiken, omdat ZYPADHERA de huid kan irriteren.

Reconstitueer ZYPADHERA poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte alleen met het oplosmiddel dat in de verpakking wordt meegeleverd en gebruik aseptische standaardtechnieken voor de reconstitutie van parenterale producten.

STAP 2: Het volume van het oplosmiddel voor reconstitutie bepalen

In deze tabel wordt de hoeveelheid oplosmiddel vermeld die nodig is om ZYPADHERA poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte te reconstitueren.

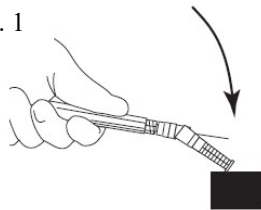
Sterkte ZYPADHERA in injectieflacon (mg)	Toe te voegen volume oplosmiddel (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Let op: de injectieflacon bevat meer oplosmiddel dan voor de reconstitutie nodig is.

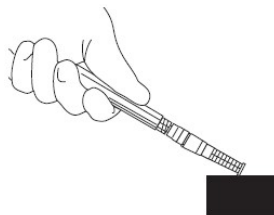
STAP 3: ZYPADHERA reconstitueren

1. Maak het poeder los door lichtjes tegen de injectieflacon te tikken.
2. Haal de Hypodermic injectiespuit en -naald met naaldbeschermingsmechanisme uit de verpakking. Open de blisterverpakking en haal het hulpmiddel eruit. Bevestig met een gemakkelijke draaibeweging een injectiespuit (als die er niet al op bevestigd is) op de Luer verbinding van het hulpmiddel. Bevestig de naald stevig op het hulpmiddel door te duwen en rechtsom te draaien. Trek vervolgens de naalddop recht van de naald af. Nalatigheid bij het opvolgen van deze instructies kan een naaldprikverwonding tot gevolg hebben.
3. Zuig het vooraf vastgestelde volume aan oplosmiddel (stap 2) op in de spuit.
4. Injecteer het oplosmiddel in de injectieflacon met het poeder.
5. Zuig lucht op om de druk in de flacon te normaliseren.
6. Verwijder de naald. Houd de injectieflacon hierbij rechtop om te voorkomen dat er oplosmiddel uitloopt.
7. Activeer het veiligheidsmechanisme van de naald. Druk de naald met één hand in de beschermhuls. Druk de beschermhuls hiertoe met één hand **VOORZICHTIG** tegen een vlakke ondergrond. **TERWIJL U OP DE BESCHERMHULS DRUKT (Afb. 1), WORDT DE NAALD GOED OPGESLOTEN IN DE HULS (Afb. 1 en 2).**
8. Controleer visueel of de naald volledig in de beschermhuls is opgesloten. Verwijder het mechanisme met de opgesloten naald alleen van de injectiespuit wanneer dat voor een specifieke medische procedure vereist is. Pak hiertoe de luer-aansluiting van het naaldbeschermingsmechanisme tussen duim en wijsvinger en houd de overige drie vingers uit de buurt van het uiteinde met de naaldpunt (Afb. 3).

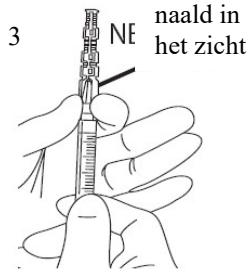
Afb. 1



Afb. 2



Afb. 3



9. Tik de injectieflacon krachtig en herhaaldelijk tegen een hard oppervlak totdat er geen poeder meer zichtbaar is. Bescherm het oppervlak om de klap op te vangen (zie Afbeelding A).



Afbeelding A: Tik krachtig om te mengen.

10. Controleer de injectieflacon visueel op de aanwezigheid van klontjes. Niet-gesuspendeerd poeder is zichtbaar als gele, droge klontjes tegen de wand van de injectieflacon. Als er nog klontjes aanwezig zijn, dient u nogmaals te tikken (zie Afbeelding B).



Niet-gesuspenseerd: zichtbare klontjes Gesuspenseerd: geen klontjes

Afbeelding B: Controleer op niet-gesuspenseerd poeder en tik zo nodig nog enkele malen.

- Schud de injectieflacon krachtig totdat de suspensie er homogeen uitziet en gelijkmatig van kleur en structuur is. Het gesuspenseerde product is geel en ondoorzichtig (zie Afbeelding C).



Afbeelding C: Schud de injectieflacon krachtig.

Als er schuimvorming optreedt, laat u de injectieflacon even staan totdat het schuim is verdwenen. Als het product niet direct wordt gebruikt, moet het voor gebruik krachtig worden geschud om het poeder opnieuw te suspenderen. Na reconstitutie blijft ZYPADHERA maximaal 24 uur stabiel in de injectieflacon.

Toediening

STAP 1: ZYPADHERA injecteren

In deze tabel wordt aangegeven hoe groot het uiteindelijk te injecteren volume van de ZYPADHERA-suspensie is. De concentratie olanzapine in de suspensie is 150 mg/ml.

Dosis (mg)		Uiteindelijk te injecteren volume (ml)
150		1,0
210		1,4
300		2,0
405		2,7

- Bepaal welke naald gebruikt zal worden om de injectie aan de patiënt toe te dienen. Voor obese patiënten wordt de 50 mm naald voor injectie aanbevolen:
 - Als de 50 mm naald voor de injectie wordt gebruikt, bevestig dan de 38 mm veiligheidsnaald aan de injectiespuit om het vereiste volume van de suspensie op te trekken.
 - Als de 38 mm naald voor de injectie wordt gebruikt, bevestig dan de 50 mm veiligheidsnaald aan de injectiespuit om het vereiste volume van de suspensie op te trekken.
- Trek langzaam de gewenste hoeveelheid op. Er blijft wat product in de injectieflacon achter.
- Activeer het veiligheidsmechanisme van de naald en verwijder de naald van de spuit.
- Bevestig de geselecteerde 50 mm of 38 mm veiligheidsnaald op de injectiespuit voorafgaand aan de injectie. Zodra de suspensie uit de injectieflacon is opgezogen, dient deze onmiddellijk te worden geïnjecteerd.
- Selecteer een injectieplaats in de m. gluteus en bereid de injectieplaats voor. **NIET INTRAVENEUS OF SUBCUTAAN INJECTEREN.**
- Aspireer na het inbrengen van de naald gedurende enkele seconden om te controleren of er geen bloed verschijnt. Als er bloed in de spuit wordt opgetrokken, gooit u de spuit en de dosis weg en start u de reconstitutie- en toedieningsprocedure opnieuw. De injectie moet met een gelijkmatige, continue druk worden uitgevoerd. **DE INJECTIEPLAATS NIET MASSEREN.**
- Activeer het veiligheidsmechanisme van de naald (Afb. 1 en 2). Gooi de injectieflacons, injectiespuiten, gebruikte naalden, extra naald en niet-gebruikt oplosmiddel weg volgens de in de kliniek gebruikelijke procedures. De injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.