

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZYPADHERA 210 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

ZYPADHERA 300 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

ZYPADHERA 405 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ZYPADHERA 210 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

En injektionsflaska innehåller olanzapinpamoatmonohydrat motsvarande 210 mg olanzapin. Efter spädning innehåller 1 ml suspension 150 mg olanzapin.

ZYPADHERA 300 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

En injektionsflaska innehåller olanzapinpamoatmonohydrat motsvarande 300 mg olanzapin. Efter spädning innehåller 1 ml suspension 150 mg olanzapin.

ZYPADHERA 405 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

En injektionsflaska innehåller olanzapinpamoatmonohydrat motsvarande 405 mg olanzapin. Efter spädning innehåller 1 ml suspension 150 mg olanzapin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Pulver: gul, fast substans.

Spädningsvätska: klar, färglös till ljus gul lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling av vuxna patienter med schizofreni som stabiliserats under akut behandling med oralt olanzapin.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg eller 405 mg pulver och vätska till injektionsvätska för depotsuspension får inte förväxlas med olanzapin 10 mg pulver till injektionsvätska.

#### Dosering

Patienten ska först ha behandlats med oralt olanzapin innan ZYPADHERA administreras, för att fastställa tolerabilitet och klinisk respons.

För att bestämma den första ZYPADHERA-dosen för varje patient bör schemat i tabell 1 användas.

**Tabell 1 Rekommenderat doseringsschema mellan oralt olanzapin och ZYPADHERA**

Målsättning för oral olanzapindos	Rekommenderad startdos för ZYPADHERA	Underhållsdos efter 2 månaders ZYPADHERA-behandling
10 mg/dag	210 mg/2 veckor eller 405 mg/4 veckor	150 mg/2 veckor eller 300 mg/4 veckor
15 mg/dag	300 mg/2 veckor	210 mg/2 veckor eller 405 mg/4 veckor
20 mg/dag	300 mg/2 veckor	300 mg/2 veckor

#### *Dosjustering*

Patienterna bör övervakas noga med avseende på tecken på återfall under den första och andra behandlingsmånaden. Vid antipsykotisk behandling kan det ta flera dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienterna bör noga följas upp under denna period. Under behandlingen kan dosen behöva justeras beroende på individuell klinisk status. Efter klinisk bedömning kan dosen behöva justeras inom intervallet 150 mg till 300 mg varannan vecka eller 300 mg till 405 mg var fjärde vecka (Tabell 1).

#### *Tilläggsbehandling*

Tillägg av oralt olanzapin var inte tillåten i de dubbelblinda kliniska studierna. Om tillägg av oralt olanzapin är kliniskt indikerat, bör den totala dagliga dosen av båda beredningsformerna inte överskrida motsvarande maximala orala olanzapindos på 20 mg/dag.

#### *Byte till andra antipsykotiska läkemedel*

Någon systematisk insamling av data angående byte från ZYPADHERA till andra antipsykotiska läkemedel har inte gjorts. Olanzapinamoatsaltet löses ut långsamt, och den kontinuerliga frisättningen av olanzapin blir därför långsam och är inte fullständig förrän efter cirka 6 till 8 månader efter den sista injektionen. Det är därför nödvändigt att patienten kontrolleras av en läkare, särskilt under de två första månaderna efter det att ZYPADHERA-behandlingen avslutats, när man av medicinska orsaker byter till ett annat antipsykotiskt läkemedel.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

ZYPADHERA har inte studerats systematiskt på äldre patienter (> 65 år). ZYPADHERA rekommenderas inte för behandling av äldre patienter om inte patienten är inställd på en väl tolererad och effektiv dos vid behandling med oralt olanzapin. En lägre startdos (150 mg/4 veckor) till patienter över 65 år behöver inte ges rutinmässigt men bör övervägas då kliniska faktorer motiverar det (se avsnitt 4.4). ZYPADHERA rekommenderas inte att insättas till patienter som är äldre än 75 år (se avsnitt 4.4).

##### *Nedsatt njur- och/eller leverfunktion*

ZYPADHERA ska inte användas till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion om inte patienten är inställd på en väl tolererad och effektiv dos med oralt olanzapin. En lägre startdos (150 mg var fjärde vecka) bör övervägas till dessa patienter. Vid måttlig leverinsufficiens (cirros, Child-Pugh klass A eller B) ska startdosen vara 150 mg var fjärde vecka och dosökning endast ske med försiktighet.

##### *Rökare*

Normalt föreligger inget behov att ändra startdos och dosintervall för rökare i förhållande till icke-rökare. Olanzapins metabolism kan induceras av rökning. Klinisk övervakning rekommenderas och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om nödvändigt (se avsnitt 4.5).

Finns flera faktorer samtidigt som kan förlångsamma metabolismen (kvinnligt kön, hög ålder, icke-rökare) bör man överväga en reducerad dos. En eventuell dosökning hos dessa patienter bör ske med försiktighet.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för ZYPADHERA för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### Administreringsätt

**ENDAST FÖR INTRAMUSKULÄR ANVÄNDNING. FÅR EJ ADMINISTRERAS INTRAVENÖST ELLER SUBKUTANT.** (Se avsnitt 4.4).

ZYPADHERA ska endast ges som en djupt intramuskulär, gluteal injektion av sjukvårdspersonal som fått övning i lämplig injektionsteknik och i lokal med tillgång till relevanta medicinska resurser, i händelse av överdos, och där patienten kan observeras efter injektionen.

Efter varje injektion ska patienten observeras med avseende på tecken och symtom tydande på olanzapinöverdos i minst 3 timmar av kvalificerad personal med tillgång till sjukvårdsresurser. Omedelbart innan patienten lämnar lokalen bör manförvissa sig om att patienten är klar och vaken och inte har några tecken eller symtom på överdos. Om överdos misstänks, bör patienten undersökas och övervakas noga tills tecken och symtom på överdos har upphört (se avsnitt 4.4). Observationstiden på 3 timmar bör förlängas, om kliniskt motiverat, för patienter som uppvisar tecken eller symtom på överdos.

För hanteringsanvisning, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Patienter med känd risk för glaukom med trång kammarvinkel.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Särskild försiktighet måste iakttas så att rätt injektionsteknik används, för att undvika att en intravaskulär eller subkutan injektion ges av misstag (se avsnitt 6.6).

#### Användning till patienter i akut, agiterat eller svårt psykotiskt tillstånd

ZYPADHERA ska inte användas till patienter med schizofreni som befinner sig i ett akut, agiterat eller svårt psykotiskt tillstånd där omedelbar symtomkontroll är motiverad.

#### Postinjektionsyndrom

Under de kliniska studierna före marknadsföringen har tecken och symtom, liknande dem som ses vid överdosering av olanzapin, rapporterats hos patienter efter injektion med ZYPADHERA. Dessa reaktioner förekom vid < 0,1% av injektionerna och hos ungefär 2% av patienterna. De flesta patienterna hade fått symtom på sedering (varierande från lätt sedering till koma) och/eller delirium (inkluderande förvirring, desorientering, agitation, oro och annan kognitiv försämring). Andra symtom som observerades var extrapyramidala symtom, dysartri, ataxi, aggression, yrsel, svaghet, hypertoni och kramp. I de flesta fall har de första tecknen och symtomen på detta uppkommit inom en timme efter injektionen, och i samtliga fall har patienterna blivit fullständigt återställda inom 24-72 timmar efter injektionen. Reaktionerna var sällsynta (< 1 av 1000 injektioner) mellan 1 och 3 timmar efter injektionen och mycket sällsynta (< 1 av 10000 injektioner) efter 3 timmar. Patienten bör informeras om risken för att detta kan inträffa och att de måste observeras under 3 timmar där det finns sjukvårdsresurser varje gång ZYPADHERA ges. Rapporter om postinjektionsyndrom efter marknadsföring är i överensstämmelse med erfarenheterna från de kliniska studierna.

Efter varje injektion ska patienten observeras med avseende på tecken och symtom tydande på olanzapinöverdos i minst 3 timmar av kvalificerad personal med tillgång till sjukvårdsresurser.

Omedelbart innan patienten lämnar lokalen bör man förvissa sig om att patienten är klar och vaken och inte har några tecken eller symtom på överdos. Om överdos misstänks, bör patienten undersökas och övervakas noga tills tecken och symtom på överdos har upphört. Observationstiden på 3 timmar bör förlängas, om kliniskt motiverat, för patienter som uppvisar tecken eller symtom på överdos.

Patienten bör informeras om att under resten av dagen vara observant på tecken och symptom på överdos sekundärt till biverkningar efter injektionen, och vid behov kunna påkalla hjälp samt inte köra bil eller handha maskiner (se avsnitt 4.7).

Om det är nödvändigt att ge parenterala benzodiazepiner för att behandla biverkningar efter injektionen, rekommenderas noggrann bedömning av klinisk status med avseende på stark sedering och kardiorespiratorisk depression (se avsnitt 4.5).

#### Biverkningar relaterade till injektionsstället

Den vanligast rapporterade biverkningen på injektionsstället var smärta. De flesta fallen rapporterades som lätta eller måttliga i svårighetsgrad. Om en reaktion inträffar vid injektionsstället bör lämpliga åtgärder vidtas (se avsnitt 4.8).

#### Demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar

Olanzapin rekommenderas inte till patienter med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar på grund av ökad mortalitet och risk för cerebrovaskulära biverkningar. Mortalitetsincidensen fördubblades hos patienter behandlade med oralt olanzapin i jämförelse med placebobehandlade patienter (3,5 % respektive 1,5 %) i placebokontrollerade kliniska studier (6-12 veckors behandlingstid) på äldre patienter (genomsnittsalder 78 år) med demensrelaterad psykos och/eller beteendestörningar. Den högre mortalitetsincidensen var inte relaterad till olanzapindosen (genomsnittlig dagsdos 4,4 mg) eller behandlingstidens längd. Predisponerande riskfaktorer för ökad mortalitet hos denna patientgrupp innefattar ålder >65 år, dysfagi, behandling med lugnande medel, malnutrition och dehydrering, pulmonella tillstånd (t.ex. pneumoni och aspirationspneumoni) eller samtidig medicinering med bensodiazepiner. Mortalitetsincidensen var dock högre hos patienter behandlade med oralt olanzapin än hos placebobehandlade patienter oberoende av dessa riskfaktorer.

I samma kliniska studier rapporterades cerebrovaskulära biverkningar (t ex stroke, transitorisk ischemisk attack) vilka även inkluderade dödsfall. De cerebrovaskulära biverkningarna var tre gånger vanligare hos patienter behandlade med oralt olanzapin jämfört med placebobehandlade patienter (1,3 % respektive 0,4 %). Alla patienter behandlade med oralt olanzapin respektive placebo, som fick cerebrovaskulära biverkningar, hade riskfaktorer för detta. Hög ålder (>75 år) och vaskulär demens/demens av blandad typ identifierades som riskfaktorer för cerebrovaskulära biverkningar i samband med olanzapinbehandling. Behandlingseffekten av olanzapin fastställdes inte i dessa studier.

#### Parkinsons sjukdom

Olanzapin rekommenderas inte vid behandling av psykos inducerad av dopaminagonister hos patienter med Parkinsons sjukdom. I kliniska studier har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo (se avsnitt 4.8), och vid behandling av psykotiska symtom var oralt olanzapin inte effektivare än placebo. I dessa studier krävdes att patienterna vid starten var stabila på den lägsta effektiva dosen av sitt läkemedel (dopaminagonist) mot Parkinsons sjukdom och att de skulle stå kvar på samma läkemedel och dosering mot denna sjukdom genom hela studien. Oralt olanzapin gavs initialt i dosen 2,5 mg/dag och titrerades till maximalt 15 mg/dag baserat på studieläkarens bedömning.

#### Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett tillstånd som sammankopplas med antipsykotisk medicinering och som kan vara livshotande. Sällsynta fall beskrivna som NMS har även rapporterats i samband med oralt olanzapin. Kliniska symtom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, ändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm). Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinas, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njurinsufficiens. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller uppvisar hög

feber av okänd orsak utan ytterligare kliniska manifestationer av NMS, ska all behandling med antipsykotiska läkemedel, inklusive olanzapin, avbrytas.

#### Hyperglykemi och diabetes

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i enstaka fall med ketoacidosis eller koma, har rapporterats som en mindre vanlig biverkning och inkluderar några dödsfall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en föregående viktökning rapporterats, vilket kan vara en predisponerande faktor. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter årligen. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande ZYPADHERA, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (som t ex polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och hos patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus, bör regelbunden glukoskontroll göras. Vikten bör kontrolleras regelbundet, t.ex. vid behandlingsstart, efter 4, 8 och 12 veckor och därefter kvartalsvis.

#### Lipidförändringar

Icke önskvärda lipidförändringar har observerats hos olanzapinbehandlade patienter i placebokontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Lipidförändringarna bör handhas på sätt som anses kliniskt lämpligt, särskilt hos patienter som lider av dyslipidemi och hos patienter med riskfaktorer att utveckla störningar i lipidsättningen. Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande ZYPADHERA, bör lipidkontroll göras regelbundet enligt de antipsykotiska riktlinjer som används, t.ex. vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter vart femte år.

#### Antikolinerg aktivitet

Olanzapin uppvisade antikolinerg aktivitet *in vitro*, men i kliniska studier konstaterades en låg frekvens av sådana effekter. Eftersom klinisk erfarenhet är begränsad för patienter med samtidig annan sjukdom tillråds dock försiktighet vid förskrivning till patienter med prostatahypertrofi eller paralytisk ileus och liknande sjukdomar.

#### Leverfunktion

Övergående, asymtomatisk förhöjning av leveraminotransferaser, ALAT, ASAT, är vanligt, särskilt i början av behandlingen, varför försiktighet och uppföljning tillråds vid behandling av patienter med förhöjda ALAT- och/eller ASAT-värden samt för patienter med tecken på försämrad leverfunktion, patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter som behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel. I fall när hepatit (inkluderande hepatocellulär eller kolestatisk leverskada eller blandleverskada) diagnostiserats bör behandling med olanzapin avslutas.

#### Neutropeni

Försiktighet ska iakttas hos patienter med låga leukocyt- och/eller neutrofilvärden, hos patienter som får läkemedel som kan ge neutropeni, hos patienter som tidigare har haft läkemedelsinducerad benmärgssuppression/toxicitet eller benmärgssuppression förorsakad av samtidig sjukdom, strålterapi eller kemoterapi och hos patienter med hypereosinofil sjukdom eller myeloproliferativ sjukdom. Neutropeni har rapporterats som vanlig biverkan då olanzapin intagits samtidigt med valproat (se avsnitt 4.8).

#### Utsättning av behandling

I sällsynta fall ( $\geq 0,01$  % och  $< 0,1$  %) har akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående eller kräkningar rapporterats vid abrupt utsättande av oralt olanzapin.

#### QT intervall

Kliniskt betydelsefull QTc-förlängning (Fridericia QT-korrigerad [QTcF]  $\geq 500$  millisekunder [msek] vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet hos patienter med utgångsvärde QTcF  $< 500$  msek) förekommer som mindre vanlig biverkan (0,1 % till 1 %) i kliniska studier hos patienter som behandlades med oralt olanzapin men inga signifikanta skillnader i relaterade kardiella händelser jämfört med placebo observerades. I de kliniska studierna med olanzapin, pulver till injektionsvätska, eller ZYPADHERA, har olanzapin inte givit upphov till en bestående ökning av varken absoluta QT- eller QTc-tiden. Man

bör dock vara försiktig då olanzapin förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QTc-tiden, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi.

#### Tromboembolism

Ventromboemboli, som tidsmässigt sammanföll med olanzapinbehandling, har rapporterats mindre vanligt ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ). Orsakssamband mellan förekomst av ventromboemboli och olanzapinbehandling har inte fastställts. Eftersom patienter med schizofreni dock ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för ventromboemboli, bör alla tänkbara riskfaktorer för ventromboemboli, t ex immobilisering, identifieras och preventiva åtgärder insättas.

#### Allmän CNS-aktivitet

På grund av olanzapins primära CNS-effekt bör försiktighet iaktas då det kombineras med andra centralt verkande läkemedel och alkohol. Eftersom olanzapin *in vitro* uppvisar dopaminantagonistiska effekter kan det motverka effekten av direkta och indirekta dopaminagonister.

#### Krampanfall

Försiktighet bör iaktas då olanzapin ges till patienter med känd benägenhet för kramper, eller som utsätts för faktorer som kan sänka kramptröskeln. Kramper har rapporterats som en mindre vanlig biverkning i samband med olanzapinbehandling. I de flesta av dessa fall har en känd benägenhet för kramper eller riskfaktorer för kramper rapporterats.

#### Tardiv dyskinesi

I jämförande kliniska studier, som pågick i upp till ett år, gav olanzapin upphov till statistiskt signifikant lägre incidens behandlingsrelaterad dyskinesi. Risken för tardiv dyskinesi ökar dock vid längre tids behandling. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos en patient med olanzapin ska därför dosreduktion eller utsättning av behandlingen övervägas. Dessa symtom kan kortvarigt försämrats och även uppträda efter behandlingens slut.

#### Postural hypotoni

Postural hypotoni observerades i låg frekvens hos äldre patienter i kliniska studier med olanzapin. Det rekommenderas att blodtrycket mäts regelbundet hos patienter över 65 år.

#### Plötslig hjärtdöd

Efter godkännandet för försäljning, har det inkommit biverkningsrapporter om plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlas med olanzapin. I en retrospektiv observations kohort-studie, fann man att risken för förmodad plötslig hjärtdöd hos patienter som behandlades med olanzapin var ungefär dubbelt så stor, som för patienter som inte behandlades med antipsykotiska läkemedel. I studien var risken för olanzapin jämförbar med risken för atypiska antipsykotiska läkemedel i en poolad analys.

#### Pediatrisk population

Olanzapin är inte indicerat för behandling av barn och ungdom. I studier på patienter mellan 13 och 17 år förekom olika biverkningar inkluderande viktökning, förändringar i metaboliska parametrar och ökade prolaktinnivåer (se avsnitt 4.8 och 5.1).

#### Äldre (>75 år)

Det finns ingen information tillgänglig angående behandling med ZYPADHERA till patienter äldre än 75 år. P.g.a. biokemisk och fysiologisk förändring samt reduktion av muskelmassan, avråds från att insätta behandling med denna beredningsform till denna grupp av patienter.

#### Natrium

Efter beredning innehåller detta läkemedel mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med läkemedel som kan ge hypotoni eller sedering.

#### Potentiella interaktioner som kan påverka olanzapin

Eftersom olanzapin metaboliseras av CYP1A2 kan substanser som specifikt inducerar eller hämmar detta isoenzym påverka farmakokinetiken av olanzapin.

#### Induktion av CYP1A2

Olanzapins metabolism kan induceras vid rökning och behandling med karbamazepin, vilket kan ge lägre olanzapinkoncentrationer. Endast en liten till måttlig ökning av olanzapins clearance har observerats. Den kliniska betydelsen är sannolikt begränsad, dock rekommenderas klinisk övervakning, och en ökning av olanzapindosen kan övervägas om så erfordras (se avsnitt 4.2).

#### Hämning av CYP1A2

Fluvoxamin, en specifik CYP1A2-hämmare, har visat sig hämma metabolismen av olanzapin signifikant.  $C_{max}$  för olanzapin ökade med i genomsnitt 54 % hos kvinnliga icke-rökare och 77 % hos manliga rökare, som erhållit fluvoxamin. AUC för olanzapin ökade med i genomsnitt 52 % respektive 108 %. En lägre startdos av olanzapin bör övervägas till patienter som använder fluvoxamin eller någon annan CYP1A2-hämmare, som t ex ciprofloxacin. En sänkning av olanzapindosen bör övervägas om behandling med en CYP1A2-hämmare påbörjas.

Fluoxetin (en CYP2D6-hämmare), engångsdoser av antacida (aluminium, magnesium) eller cimetidin påverkar inte farmakokinetiken av olanzapin signifikant.

#### Potentiell påverkan av olanzapin på andra läkemedel

Olanzapin kan motverka de direkta eller indirekta effekterna av dopaminagonister.

Olanzapin hämmar inte de viktigaste CYP450-isoenzymerna *in vitro* (t ex 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Inga särskilda interaktioner förväntas därför, vilket verifierats genom *in vivo*-studier. Ingen hämning av metabolismen av följande aktiva substanser kunde konstateras: tricykliska antidepressiva (representanter huvudsakligen för CYP2D6-steget), warfarin (CYP2C9), teofyllin (CYP1A2) eller diazepam (CYP3A4 och 2C19).

Inga interaktioner uppkom då olanzapin gavs samtidigt med litium eller biperiden.

Kontroll av plasmanivån av valproat visade att det inte är nödvändigt med någon justering av valproatdosen vid insättning av samtidig olanzapinoterapi.

#### Allmän CNS-aktivitet

Försiktighet bör iaktas till patienter som intar alkohol eller får läkemedel som kan orsaka CNS-depression.

Samtidig behandling med olanzapin och läkemedel mot Parkinsons sjukdom rekommenderas inte till patienter med Parkinsons sjukdom och demens (se avsnitt 4.4).

#### QTc-intervall

Försiktig bör iaktas om olanzapin ges tillsammans med läkemedel som kan förlänga QTc-tiden (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Adekvata och välkontrollerade kliniska studier på gravida kvinnor saknas. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkaren om graviditet inträffar eller om graviditet planeras under behandling med olanzapin. Eftersom erfarenheten är begränsad ska olanzapin endast användas under graviditet då moderns behov noga vägs mot riskerna för fostret.



Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive olanzapin) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolence, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant.

#### Amning

Utsöndring av olanzapin i modersmjölk har visats i en studie med oralt olanzapin på ammande, friska kvinnor. Barnets exponering (mg/kg) vid steady state uppskattades till i genomsnitt 1,8 % av moderns olanzapindos (mg/kg). Patienter ska tillrådas att inte amma under behandling med olanzapin.

#### Fertilitet

Effekter på fertiliteten är okända (se avsnitt 5.3 för preklinisk information).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Eftersom olanzapin kan ge dåsighet och yrsel ska patienterna varnas för att handha maskiner inklusive framföra motorfordon.

Patienterna ska tillrådas att inte framföra fordon eller använda maskiner under resten av dagen efter varje injektion, eftersom det finns risk för postinjektionsyndrom med symtom liknande dem som uppkommer vid olanzapinöverdosering (se avsnitt 4.4).

### **4.8 Biverkningar**

#### Summering av säkerhetsprofilen

##### *Biverkningar av olanzapin pamoat*

Postinjektionsyndrom har uppkommit med ZYPADHERA. Symtomen liknar dem som uppkommer vid olanzapin-överdosering (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kliniska tecken och symtom inkluderade sederig (varierande från lätt sederig till koma) och/eller delirium (inkluderande förvirring, desorientering, agitation, oro och annan kognitiv försämring). Andra symtom som observerades var extrapyramidala symtom, dysartri, ataxi, aggression, yrsel, svaghet, hypertoni och kramper.

Andra observerade biverkningar hos patienter behandlade med ZYPADHERA var liknande dem som setts med oralt olanzapin. I kliniska studier med ZYPADHERA var den enda biverkning som rapporterats med statistiskt signifikant högre frekvens i ZYPADHERA-gruppen jämfört med placebogruppen, sederig (ZYPADHERA 8,2%, placebo 2,0%). Bland alla ZYPADHERA-behandlade patienter rapporterades sederig hos 4,7% av patienterna.

I kliniska studier med ZYPADHERA var incidensen biverkningar relaterade till injektionsstället cirka 8%. Den vanligaste biverkningen på injektionsstället var smärta (5%). Några andra biverkningar på injektionsstället var (i avtagande frekvens): nodulär reaktion, erytemliknande reaktion, ospecifika reaktioner på injektionsstället, irritation, ödem, blånad, blödning och okänslighet. Dessa biverkningar förekom i en frekvens på cirka 0,1% till 1%.

Vid en genomgång av biverkningsdata från kliniska prövningar och spontana postmarketingrapporter, var abscess på injektionsstället rapporterad som en sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ) biverkning.

##### *Biverkningar av olanzapin*

Nedanstående biverkningar har observerats för olanzapin.

## Vuxna

De oftast rapporterade biverkningarna (sågs hos  $\geq 1$  % av patienterna) i samband med användning av olanzapin i kliniska studier var somnolens, viktuppgång, eosinofili, förhöjda nivåer av prolaktin, kolesterol, glukos och triglycerider (se avsnitt 4.4), glukosuri, ökad aptit, yrsel, akatysi, parkinsonism, leukopeni, neutropeni (se avsnitt 4.4), dyskinesi, ortostatisk hypotoni, antikolinerga effekter, övergående asymtomatiska förhöjningar av leveraminotransferaser (se avsnitt 4.4), utslag, asteni, trötthet, feber, ledsmärta, förhöjt alkaliskt fosfat, hög gammaglutamyltransferasnivå, hög urinsyranivå, hög kreatinfosfokinasnivå och ödem.

### Summering av biverkningar i tabellform

I nedanstående biverkningstabell upptas de biverkningar och laboratorieundersökningar som observerats vid spontanrapportering och vid kliniska prövningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
	Eosinofili Leukopeni <sup>10</sup> Neutropeni <sup>10</sup>		Trombocytopeni <sup>11</sup>	
<b>Immunsystemet</b>				
		Överkänslighet <sup>11</sup>		
<b>Metabolism och nutrition</b>				
Viktuppgång <sup>1</sup>	Förhöjd kolesterolnivå <sup>2,3F</sup> örhöjd glukosnivå <sup>4</sup> Förhöjd triglyceridnivå <sup>2,5</sup> Glykosuri Ökad aptit	Utveckling eller försämring av diabetes, ibland associerat med ketoacidosis eller koma, inklusive några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) <sup>11</sup>	Hypotermi <sup>12</sup>	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
Somnolens	Yrsel Akatysi <sup>6</sup> Parkinsonism <sup>6</sup> Dyskinesi <sup>6</sup>	Kramper, där det i de flesta fall finns kramper eller riskfaktorer för kramper i anamnesen <sup>11</sup> Dystoni (inklusive okulogyration) <sup>11</sup> Tardiv dyskinesi <sup>11</sup> Amnesi <sup>9</sup> Dysartri Stamning <sup>11</sup> Restless legs <sup>11</sup>	Malignt neuroleptika-syndrom (se avsnitt 4.4) <sup>12</sup> Utsättnings-symtom <sup>7, 12</sup>	
<b>Hjärtat</b>				
		Bradykardi QTc-förlängning (se avsnitt 4.4)	Ventrikulär takykardi/flimmer, plötsligt dödsfall (se avsnitt 4.4) <sup>11</sup>	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodkärl</b>				
Ortostatisk hypotoni <sup>10</sup>		Tromboemboli (inklusive lungemboli och djup ventrombos) (se avsnitt 4.4)		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Magtarmkanalen</b>				
	Milda, övergående antikolinerga effekter, inklusive förstoppning och muntorrhet	Utspänd buk <sup>9</sup> Hyper-salivering <sup>11</sup>	Pankreatit <sup>11</sup>	
<b>Lever och gallvägar</b>				
	Övergående, asymtomatiska förhöjningar av leveramino-transferaser (ALAT, ASAT), särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4)		Hepatit (inklusive hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada) <sup>11</sup>	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
	Utslag	Fotosensitivitetsreaktioner Alopeci		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>				
	Artralgi <sup>9</sup>		Rabdomyolys <sup>11</sup>	
<b>Njurar och urinvägar</b>				
		Urininkontinens, urinretention, urinträngningar <sup>11</sup>		
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>				
				Neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>				
	Erektill dysfunktion hos män Minskad libido hos båda könen	Amenorré Bröstförstoring Galaktorré hos kvinnor Gynekomasti/ bröstförstoring hos män	Priapism <sup>12</sup>	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>				

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Asteni Trötthet Ödem Feber <sup>10</sup> Smärta på injektionsstället		Abscess på injektionsstället	
Undersökningar				
Förhöjd plasmaprolaktin-nivå <sup>8</sup>	Förhöjt alkaliskt fosfatas <sup>10</sup> Hög kreatinfosfo-kinasnivå <sup>11</sup> Hög gamma-glutamyltransferasnivå <sup>10</sup> Hög urinsyranivå <sup>10</sup>	Ökad total bilirubinnivå		

<sup>1</sup> Kliniskt signifikant viktuppgång observerades för alla grupper jämfört med Body Mass Index (BMI) vid studiens start. Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 47 dagar) var viktuppgång med  $\geq 7\%$  jämfört med kroppsvikten vid studiens början mycket vanligt (22,2 %), viktuppgång med  $\geq 15\%$  var vanligt (4,2 %) och  $\geq 25\%$  var mindre vanligt (0,8 %). Under långtidsbehandling (minst 48 veckor) var det mycket vanligt (64,4 %, 31,7 % respektive 12,3 %) att patienterna fick en viktuppgång på  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  och  $\geq 25\%$  jämfört med kroppsvikten vid studiens början.

<sup>2</sup> Genomsnittlig ökning i fastande lipidvärden (totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider) var större för patienter som inte visade några störningar i lipidomsättningen vid studiens början.

<sup>3</sup> Normala värden ( $<5,17$  mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ( $\geq 6,2$  mmol/l). Förändringar i totalkolesterolvärden vid fasta från gränfall ( $\geq 5,17$  mmol/l -  $<6,2$  mmol/l) vid studiens början till höga ( $\geq 6,2$  mmol/l) var mycket vanligt.

<sup>4</sup> Normala nivåer fasteglukos ( $<5,56$  mmol/l) vid studiens början ökade till höga ( $\geq 7$  mmol/l). Förändringar i fasteglukos från gränfall ( $\geq 5,56$  -  $<7$  mmol/l) vid studiens början till höga ( $\geq 7$  mmol/l) var mycket vanligt.

<sup>5</sup> Normala värden ( $<1,69$  mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ( $\geq 2,26$  mmol/l). Förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränfall ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $<2,26$  mmol/l) vid studiens början till höga ( $\geq 2,26$  mmol/l) var mycket vanligt.

<sup>6</sup> I kliniska studier var incidensen parkinsonism och dystoni hos olanzapinbehandlade patienter numeriskt högre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant jämfört med placebobehandlade patienter. Olanzapinbehandlade patienter hade lägre incidens parkinsonism, akatisi och dystoni i jämförelse med titrerade doser av haloperidol. Eftersom det saknas detaljerad information om tidigare individuella akuta och tardiva extrapyramidala rörelsestörningar, kan man för närvarande inte dra slutsatsen att olanzapin orsakar mindre tardiv dyskinesi och/eller andra tardiva extrapyramidala syndrom.

<sup>7</sup> Akuta symtom som svettningar, sömnlöshet, tremor, ångest, illamående och kräkningar har rapporterats vid abrupt utsättning av olanzapin.

<sup>8</sup> I kliniska provningar som pågick upp till 12 veckor, överskred prolaktinkoncentrationerna i plasma den övre normalgränsen för ungefär 30% av de olanzapinbehandlade patienterna, som hade normala prolaktinvärden vid studiens början. För majoriteten av dessa patienter var förhöjningarna generellt låga, och kvarstod på en nivå under det dubbla värdet för den övre normalgränsen.

<sup>9</sup> Biverkningar identifierade från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

<sup>10</sup> Bedömt från mätvärden från kliniska prövningar i den integrerade olanzapindatabasen.

<sup>11</sup> Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

<sup>12</sup> Biverkningar identifierade från spontana postmarketingrapporter med frekvensen fastställd vid övre gränsen av 95% konfidensintervall med hjälp av den integrerade olanzapindatabasen.

#### Långtidsexponering (minst 48 veckor)

Andelen patienter som fick negativa, kliniskt signifikanta förändringar i viktuppgång, glukos, total kolesterol/ LDL/ HDL eller triglycerider ökade med tiden. Hos vuxna patienter som fullföljde 9-12 månaders behandling sänktes takten i den genomsnittliga ökningen av blodglukosvärdet efter cirka 6 månader.

#### Ytterligare information om speciella patientgrupper

I kliniska studier på äldre patienter med demens, har olanzapinbehandling resulterat i en högre mortalitetsincidens och en högre frekvens av cerebrovasculära biverkningar jämfört med placebo (se även avsnitt 4.4). Gångrubbningar och fall var mycket vanliga biverkningar associerade med användning av olanzapin till denna patientgrupp. Pneumoni, förhöjd kroppstemperatur, letargi, erytem, synhallucinationer och urininkontinens rapporterades som vanliga biverkningar.

I kliniska studier på patienter med läkemedelsinducerad (dopaminagonist) psykos i samband med Parkinsons sjukdom har försämring av symtomen vid Parkinsons sjukdom och hallucinationer rapporterats som mycket vanliga och mer frekventa än med placebo.

I en klinisk studie av patienter med bipolär mani gav kombinationsbehandling med valproat och olanzapin upphov till neutropeni med en frekvens av 4,1%; en möjlig bidragande faktor kan vara höga plasmanivåer av valproat. Olanzapin som administrerats tillsammans med litium eller valproat gav ökad frekvens ( $\geq 10\%$ ) av tremor, muntorrhet, ökad aptit och viktökning. Talsvårigheter rapporterades också som vanliga. Vid kombinationsbehandling av olanzapin och litium eller seminatriumvalproat förekom en ökning i kroppsvikten om  $\geq 7\%$  hos 17,4% av patienterna under den akuta behandlingen (upp till 6 veckor), jämfört med kroppsvikten före studiens början. Långtidsbehandling (upp till 12 månader) med olanzapin vid profylax av återfall hos patienter med bipolär sjukdom gav en ökning i kroppsvikten om  $\geq 7\%$  hos 39,9% av patienterna, jämfört med kroppsvikten före studiens början.

#### Pediatrik population

Olanzapin är inte indicerat för behandling av barn och ungdom under 18 år. Några studier som specifikt utformats för att jämföra ungdomar med vuxna har inte utförts, dock har data från studier på ungdomar jämförts med data från studier på vuxna.

Följande tabell sammanfattar de biverkningar som rapporterats med en högre frekvens hos ungdomar (13-17 år) jämfört med vuxna och biverkningar som endast setts i de kliniska korttidsstudierna som utförts på ungdomar. Kliniskt signifikant viktökning ( $\geq 7\%$ ) synes förekomma mera frekvent hos ungdomar än hos vuxna vid jämförbar exponering. Viktökningens storlek och andel ungdomar som fick en kliniskt signifikant viktökning var större vid längre tids exponering (minst 24 veckor) än vid kortare tids exponering.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande frekvensangivelser används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ).

<b>Metabolism och nutrition</b> <i>Mycket vanliga:</i> Viktökning <sup>13</sup> , förhöjd triglyceridnivå <sup>14</sup> , ökad aptit. <i>Vanliga:</i> Förhöjd kolesterolnivå <sup>15</sup> .
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> <i>Mycket vanliga:</i> Sederig (inkluderande: hypersomni, letargi, somnolens).
<b>Magtarmkanalen</b> <i>Vanliga:</i> Muntorrhet.
<b>Lever och gallvägar</b> <i>Mycket vanliga:</i> Förhöjda leveraminotransferaser (ALAT/ASAT; se avsnitt 4.4)
<b>Undersökningar</b> <i>Mycket vanliga:</i> Reducering av totalbilirubin, ökning av gamma-GT, förhöjda prolaktinnivåer i plasma <sup>16</sup> .

<sup>13</sup> Vid korttidsbehandling (median behandlingstid 22 dagar) var viktuppgång om  $\geq 7\%$  av kroppsvikten (kg) från studiens början mycket vanlig (40,6 %), viktuppgång om  $\geq 15\%$  av kroppsvikten från studiens början var vanlig (7,1 %) och  $\geq 25\%$  var vanlig (2,5 %). Under långtidsbehandling (minst 24 veckor), fick 89,4 % en viktuppgång om  $\geq 7\%$ , 55,3 % en viktuppgång om  $\geq 15\%$  och 29,1 % en viktuppgång om  $\geq 25\%$  av kroppsvikten från studiens början.

<sup>14</sup> Normala värden ( $< 1,016$  mmol/l) vid fasta vid studiens början ökade till höga ( $\geq 1,467$  mmol/l) och förändringar i triglyceridvärden vid fasta från gränsfall ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) vid studiens början ökade till höga ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Förändringar i totalkolesterolnivån vid fasta från normala ( $< 4,39$  mmol/l) vid studiestart till höga ( $\geq 5,17$  mmol/l) var vanliga. Förändringar i totalkolesterolnivån vid fasta från gränsfall ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) vid studiestart till höga ( $\geq 5,17$  mmol/l) var mycket vanliga.

<sup>16</sup> Förhöjd prolaktinnivå i plasma rapporterades hos 47,4% av de unga patienterna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Om tecken och symtom på överdos observeras, liknande det postinjektionsyndrom som kan uppkomma, bör lämpliga understödande åtgärder vidtas (se avsnitt 4.4).

Eftersom sannolikheten för överdosering är mindre vid parenteral administrering jämfört med oral, ges nedan information angående överdosering med oralt olanzapin:

#### Tecken och symtom

Mycket vanliga symtom vid överdosering ( $> 10\%$  incidens) är takykardi, agitation/aggressivitet, dysartri, olika extrapyramidala symtom och sänkt medvetandegrad alltifrån sederig till koma.

Andra medicinskt viktiga sequela är delirium, krampanfall, koma, eventuellt malignt neuroleptikasymptom, respiratorisk depression, aspiration, hypertoni eller hypotoni, hjärtarytmier ( $< 2\%$  av överdoseringsfallen) och hjärt- och andningsstillestånd. Dödsfall har rapporterats vid en akut oral överdos om endast 450 mg men överlevnad har även rapporterats efter akut överdosering med cirka 2 g oralt olanzapin.

## Behandling

Det finns ingen antidot till olanzapin. Symtomatisk behandling och övervakning av vitalfunktioner, inkluderande behandling av hypotoni och cirkulatorisk kollaps samt understödande av andningsfunktionen bör insättas, alltefter kliniskt behov. Adrenalin, dopamin eller annan sympatomimetika med betaagonisteffekt ska inte användas eftersom betastimulering kan förvärra hypotoni. Kardiovaskulär övervakning är nödvändig för att upptäcka eventuella arrytmier. Noggrann medicinsk övervakning och kontroll bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, diazepiner, oxazepiner, tiazepiner och oxepiner, ATC kod: N05A H03.

#### Farmakodynamisk effekt

Olanzapin är ett antipsykotikum, ett medel mot mani och en stämningsstabiliserare som uppvisar en bred farmakologisk profil för en rad olika receptorer.

I de prekliniska studierna visade olanzapin receptoraffinitet ( $K_i < 100$  nM) för serotonin  $5HT_{2A/2C}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$ ; dopamin  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ; kolinerga muskarinreceptorer  $M_1$ - $M_5$ ;  $\alpha$ -1-adrenoreceptorer och histamin- $H_1$ -receptorer. Beteendestudier på djur visade  $5HT$ , dopamin och kolinerg antagonism som bekräftar receptorbindningsprofilen. Olanzapin uppvisade större *in vitro* affinitet för serotonin  $5HT_2$  än för dopamin- $D_2$ -receptorn och större  $5HT_2$  *in vivo* aktivitet än  $D_2$ . Elektrofysiologiska studier visade att olanzapin selektivt minskade aktiviteten vid mesolimbiska (A10) dopaminerga neuron men hade liten effekt på de striatala (A9) förgreningarna som är involverade i de motoriska funktionerna. Olanzapin minskar ett stereotyp beteende, ett mått på antipsykotisk effekt, i lägre doser än de som ger katalepsi (motorisk biverkan). Till skillnad från vissa andra neuroleptika ökar olanzapin svaret i ett "anxiolytiskt" test.

Resultat från en PET-studie (Positron Emission Tomography) på patienter behandlade med ZYPADHERA (300 mg/4 veckor), visade att bindingsgraden till  $D_2$ -receptorn var i genomsnitt 60% eller högre vid slutet av sexmånadersperioden, en nivå som är jämförbar med den som setts med oralt olanzapin.

#### Klinisk effekt

ZYPADHERAs effekt när det gäller behandling och underhållsbehandling av schizofreni är jämförbar med den etablerade effekten av den orala beredningsformen av olanzapin.

Totalt 1469 patienter med schizofreni ingick i 2 pivotala kliniska studier:

Den första var en 8-veckors placebokontrollerad studie på vuxna patienter (n=404) som hade akuta psykotiska symtom. Patienterna randomiserades till att få injektioner med ZYPADHERA 405 mg var fjärde vecka, 300 mg varannan vecka, 210 mg varannan vecka eller placebo varannan vecka. Ingen oral antipsykotisk tilläggsbehandling var tillåten. Total Positive and Negative Symptom Scores (PANSS) visade signifikant förbättring från studiens början (vid studiens början var medelpoängen 101 för total PANSS) till studieslut (medelförändring -22,57, -26,32 respektive -22,49) med de olika doserna av ZYPADHERA (405 mg var fjärde vecka, 300 mg varannan vecka och 210 mg varannan vecka) jämfört med placebo (medeländring -8,51). Från dag 3 visade den genomsnittliga förändringen i total PANSS-poäng från studiens början till dess slut en statistiskt signifikant reduktion i PANSS-skalans totalpoäng jämfört med placebo (-8,6, -8,2 respektive -5,2) hos patienter i behandlingsgrupperna 300 mg/2 veckor och 405 mg/4 veckor. Alla de tre ZYPADHERA-grupperna visade en statistiskt signifikant större förbättring än placebo med början i slutet av vecka 1. Dessa resultat ger stöd för att ZYPADHERA har effekt under 8 veckor och att effekten av läkemedlet sätter in redan 1 vecka efter att behandling med ZYPADHERA har inletts.

Den andra studien var en långtidsstudie på kliniskt stabila patienter (n=1065) (genomsnittlig totalpoäng på PANSS-skalan vid studiestart 54,33-57,75), som först behandlades med oralt olanzapin i 4-8 veckor och sedan övergick till antingen oralt olanzapin eller till ZYPADHERA i 24 veckor. Ingen oral antipsykotisk tilläggsbehandling var tillåten. Dosering med ZYPADHERA 150 mg och 300 mg varannan vecka (doser sammanslagna vid analys) och 405 mg var fjärde vecka var inte underlägsen de kombinerade doserna 10, 15 och 20 mg av oralt olanzapin (doserna sammanslagna vid analys) med avseende på graden av exacerbation av schizofrenisymtom (Exacerbationsgrad 10%, 10% respektive 7%). Exacerbationen mättes på den positiva BPRS-skalan (Brief Psychiatric Rating Scale) härledd från PANSS-skalan genom att skatta de punkter som indikerade försämring och inläggning på sjukhus p.g.a. försämrade positiva psykotiska symtom. Den behandlingsgrupp som fick antingen 150 mg eller 300 mg varannan vecka var inte sämre än den behandlingsgrupp som fick 405 mg var fjärde vecka (exacerbationsgrad 10% för vardera grupp) vid 24 veckor efter randomisering.

#### Pediatrik population

ZYPADHERA har inte undersökts på barn. Kontrollerad effektdata för behandling av ungdom (13-17 år) är begränsad till korttidsstudier vid schizofreni (6 veckor) och mani i samband med bipolär I sjukdom (3 veckor), på mindre än 200 ungdomar. Oralt olanzapin användes i en flexibel dos från 2,5 mg till 20 mg per dag. Under behandlingen med oralt olanzapin ökade kroppsvikten hos ungdomarna signifikant mer än hos vuxna. Storleken på förändringarna i total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och prolaktin vid fasta var större hos ungdomar än hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kontrollerade effektdata gällande underhållsbehandling och säkerhetsdata för längre tids behandling saknas (se avsnitt 4.4 och 4.8). Information om långtidssäkerhet kommer primärt från okontrollerade data från öppen förskrivning.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Olanzapin metaboliseras i levern genom konjugering och oxidering. Den cirkulerande huvudmetaboliten är 10-N-glukuroniden. Bildningen av N-desmetyl- och 2-hydroximetylmetaboliterna sker via cytokromerna P450-CYP1A2 och P450-CYP2D6; båda dessa metaboliter uppvisar betydligt lägre *in vivo* farmakologisk effekt än olanzapin i djurstudier. Den dominerande farmakologiska aktiviteten kommer från modermolekylen olanzapin. Den största farmakologiska aktiviteten kommer från modersubstansen, olanzapin.

Efter en enstaka intramuskulär injektion av ZYPADHERA startar den långsamma upplösningen av pamoatsaltet omedelbart i muskelfvävnaderna och ger en långsam, kontinuerlig frisättning av olanzapin under mer än fyra veckor. Frisättningen blir allt mindre efter 8 till 12 veckor. Det är inte nödvändigt med antipsykotisk tilläggsbehandling när behandlingen med ZYPADHERA inleds (se avsnitt 4.2).

Kombinationen av frisättningsprofil och dosering (intramuskulär injektion varannan eller var fjärde vecka) resulterar i stabila plasmakoncentrationer av olanzapin. Mätbar plasmakoncentration finns kvar i flera månader efter varje ZYPADHERA-injektion. Halveringstiden för olanzapin efter ZYPADHERA är 30 dagar jämfört med 30 timmar efter oral administrering. Absorption och elimination är avslutad cirka 6-8 månader efter den sista injektionen.

### Distribution

Oralt olanzapin distribueras snabbt. Plasmaproteinbindningsgraden är cirka 93 % i koncentrationsintervallet 7 till cirka 1 000 ng/ml. I plasma är olanzapin bundet till albumin och alfa1-glykoproteinsyra.

Efter upprepade intramuskulära injektioner med 150-300 mg ZYPADHERA varannan vecka låg den 10:e till 90:e percentilen av steady state koncentrationen av olanzapin i plasma mellan 4,2 och 73,2 ng/ml. De plasmakoncentrationer av olanzapin som observerats över doseringsintervallet 150 mg var fjärde vecka till 300 mg varannan vecka tyder på en ökad systemisk exponering av olanzapin med ökade ZYPADHERA-doser. Under de första 3 behandlingsmånaderna med ZYPADHERA, sågs en ackumulering av olanzapin, men ingen ytterligare ackumulering observerades under långtidsbehandling (12 månader) hos patienter som injicerades med upp till 300 mg varannan vecka.



### Eliminering

Plasmaclearance av oralt olanzapin är lägre hos kvinnor (18,9 l/timme) jämfört med män (27,3 l/timme) och hos icke-rökare (18,6 l/timme) jämfört med rökare (27,7 l/timme). Liknande farmakokinetiska skillnader mellan män och kvinnor och rökare och icke-rökare observerades i de kliniska prövningarna med ZYPADHERA. Påverkan av kön eller rökning på olanzapins clearance är dock av mindre betydelse än den totala variabiliteten mellan individer.

### Äldre

Det har inte utförts några specifika undersökningar med ZYPADHERA på äldre. ZYPADHERA rekommenderas inte för behandling av äldre patienter (65 år och äldre) om inte patienten är inställd på en väl tolererad och effektiv dosregim vid behandling med oralt olanzapin. Hos friska, äldre (65 år och äldre) försökspersoner var den genomsnittliga halveringstiden förlängd jämfört med yngre försökspersoner (51,8 mot 33,8 timmar) och clearance var reducerat (17,5 mot 18,2 liter/timme). Den farmakokinetiska variabiliteten hos äldre personer ligger inom samma intervall som för yngre personer. Hos 44 patienter >65 år med schizofreni, som erhållit olanzapindoser från 5 till 20 mg per dag, konstaterades ingen särskiljande biverkningsprofil.

### Nedsatt njurfunktion

Ingen signifikant skillnad i den genomsnittliga halveringstiden har konstaterats för patienter med försämrad njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/minut) i jämförelse med friska försökspersoner (medelvärde 37,7 mot 32,4 timmar), ej heller i clearance (21,2 mot 25,0 liter/timme). En massbalansstudie har visat att cirka 57 % av radioaktivt märkt olanzapin utsöndras i urinen, huvudsakligen som metaboliter. ZYPADHERA har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion och insättning av ZYPADHERA till dessa patienter rekommenderas endast om patienten är inställd på en vältolererad och effektiv dosregim med oralt olanzapin (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt leverfunktion

I en mindre studie på effekten av nedsatt leverfunktion hos 6 patienter med kliniskt signifikant (Childs Pugh-klass A (n = 5) och B (n = 1)) cirros sågs liten effekt på farmakokinetiken för oralt administrerat olanzapin (2,5 – 7,5 mg engångsdos). Patienter med mild till måttlig leverdysfunktion hade något ökad systemisk clearance och snabbare eliminerings halveringstid jämfört med försökspersoner utan leverdysfunktion (n = 3). Det fanns fler rökare bland patienter med cirros (4/6; 67 %) än hos patienter utan nedsatt leverfunktion (0/3; 0%).

ZYPADHERA har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion och insättning av ZYPADHERA till dessa patienter rekommenderas endast om patienten är inställd på en vältolererad och effektiv dosregim med oralt olanzapin (se avsnitt 4.2).

I en studie med oralt administrerat olanzapin observerades inga skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan kaukasiska, japanska eller kinesiska försökspersoner.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska säkerhetsstudier har gjorts med monohydratet av olanzapinamoat. De huvudsakliga fynden i toxicitetsstudierna med upprepad dosering (råtta, hund), i en tvåårig karcinogenicitetsstudie på råtta, och i de reproduktionstoxikologiska studierna (råtta, kanin) var begränsade till reaktioner vid injektionsstället och för dessa reaktioner kunde ingen NOAEL (No observable adverse effect level) fastställas. Inga nya toxiska effekter med systemisk exponering av olanzapin kunde påvisas. De systemiska koncentrationerna i dessa studier var dock generellt lägre än de som sågs på effektnivå i de orala studierna. Därför hänvisas till nedan presenterade information för oralt olanzapin.

### Akut toxicitet (engångsdos)

Symtomen på oral toxicitet hos gnagare var karaktäristiska för potenta neuroleptiska substanser: hypoaktivitet, koma, tremor, kloniska kramper, salivavsöndring och minskad viktökning. Den letala dosen (median) var cirka 210 mg/kg (mus) och 175 mg/kg (råtta). Hund tolererade en oral engångsdos upp till 100 mg/kg utan dödsfall. Kliniska tecken inkluderade sederig, ataxi, tremor, ökad hjärt-

frekvens, ansträngd andning, mios och anorexi. Hos apa resulterade engångsdoser upp till 100 mg/kg i total utmattningsgrad och vid högre doser sänkt medvetandegrad.

#### Toxicitet vid upprepad dosering

I 3-månadersstudier på mus och 1-årsstudier på råttor och hund var de dominerande effekterna CNS-depression, antikolinerga effekter och perifera hematologiska störningar. Tolerans utvecklades mot CNS-depression. Tillväxtparametrarna var lägre vid höga doser. Reversibla effekter av förhöjda prolaktinvärden hos råttor inkluderade minskad ovarie- och livmodervikt och morfologiska förändringar i vaginalt epitel och bröstkörtel.

Hematologisk toxicitet: Effekter på de hematologiska parametrarna sågs hos samtliga djurarter. De omfattade dosrelaterad reduktion av cirkulerande leukocyter hos mus och icke-specifik reduktion av cirkulerande leukocyter hos råttor men inga tecken på benmärgscytotoxicitet observerades. Reversibel neutropeni, trombocytopeni eller anemi uppstod hos några hundar som behandlats med 8 eller 10 mg/kg/dag (total olanzapinexponering (AUC) är 12-15 gånger större än hos människa efter en dos av 12 mg). Hos hundar med cytopeni observerades inga negativa effekter på stamceller och prolifererande celler i benmärgen.

#### Reproduktionstoxicitet

Olanzapin hade inga teratogena effekter. Sederig påverkade parningsförmågan hos hanrattor. Östrogencykeln påverkades vid doser på 1,1 mg/kg (3 gånger den maximala humandosen) och reproduktionsparametrarna påverkades hos råttor som erhållit 3 mg/kg (9 gånger den maximala humandosen). Hos avkomman till råttor som erhållit olanzapin observerades försenad fosterutveckling och övergående reduktion av fostrets aktivitetsnivåer.

#### Mutagenicitet

Olanzapin visade inga mutagena eller klastogena effekter i något av standardtesten, som omfattade mutagenicitetstest på bakterier och *in vitro* och *in vivo* däggdjurstest.

#### Karcinogenicitet

Baserat på resultat från orala studier på mus och råttor drogs slutsatsen att olanzapin inte har någon karcinogen effekt.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Pulver

Inga

Spädningsvätska

Karmellosnatrium

Mannitol

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

2 år

Efter utspädning i injektionsflaskan: 24 timmar. Om läkemedlet inte används omedelbart, bör det skakas kraftigt, så att det åter blir en suspension. När läkemedlet dragits upp i en spruta, ska suspensionen användas omedelbart.

Kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 20-25 °C har visats för suspensionen i injektionsflaskan.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, bör läkemedlet användas omedelbart. Om inte läkemedlet används omedelbart, är förvaringstiden och omständigheterna före användningen användarens ansvar och förvaringstiden är normalt inte längre än 24 timmar vid 20-25 °C.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

210 mg pulver: Injektionsflaska av typ I glas. Brombutylpropp med rostfärgad förslutning.

300 mg pulver: Injektionsflaska av typ I glas. Brombutylpropp med olivfärgad förslutning.

405 mg pulver: Injektionsflaska av typ I glas. Brombutylpropp med stålblå förslutning.

3 ml spädningsvätska: Injektionsflaska av typ I glas. Butylpropp med mörklila förslutning.

En kartong innehåller en injektionsflaska med pulver och en injektionsflaska med spädningsvätska, en Hypodermic 3 ml spruta med monterad 19-gauge 38 mm:s säkerhetskanyl, en 19-gauge 38 mm:s Hypodermic Needle-Pro säkerhetskanyl och två 19-gauge 50 mm:s Hypodermic säkerhetskanyler för injektion.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

**ENDAST FÖR DJUP, GLUTEAL, INTRAMUSKULÄR INJEKTION. FÅR EJ ADMINISTRERAS INTRAVENÖST ELLER SUBKUTANT.**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### ***Beredning***

##### **Steg 1: Förberedelse**

Handskar rekommenderas eftersom ZYPADHERA kan irritera huden.

ZYPADHERA pulver till injektionsvätska, depotsuspension ska endast beredas med den spädningsvätska som tillhandahålls i förpackningen och den parenterala suspensionen ska beredas under aseptiska betingelser.

## Steg 2: Mängd spädningsvätska till beredning

Nedanstående tabell visar den mängd spädningsvätska som behövs för att bereda ZYPADHERA pulver till injektionsvätska, depotsuspension.

ZYPADHERA styrka (mg)/injektionsflaska	Volym spädningsvätska som ska tillsättas (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Observera att det finns mera spädningsvätska i injektionsflaskan än vad som behövs för att bereda suspensionen.

## Steg 3: Beredning av ZYPADHERA

1. Luckra upp pulvret genom att knacka lätt på injektionsflaskan.
2. Öppna förpackningen som innehåller Hypodermic sprutan och kanylen med skyddshätta. Drag bort skyddsfilmerna och ta ut setet. Sätt på en spruta (om den inte redan sitter fast) i Luerfattningen på setet med en lätt vridande rörelse. Sätt fast kanylen på setet genom att trycka och vrida medsols, drag sedan skyddshättan rakt ut från nålen. Kanylen kan orsaka skador om instruktionerna inte följs.
3. Dra upp erforderlig volym spädningsvätska (steg 2) i sprutan.
4. Injicera spädningsvätskan till injektionsflaskan med ZYPADHERA pulver.
5. Dra ut luften för att utjämna trycket i injektionsflaskan.
6. Ta bort kanylen, håll injektionsflaskan upprätt, så att inte spädningsvätska följer med.
7. Sätt på säkerhetsskyddet på kanylen. Tryck in kanylen i skyddshättan med hjälp av enhandsfattning. Detta görs genom att FÖRSIKTIGT trycka skyddshättan mot en plan yta med en hand. NÄR MAN TRYCKER PÅ SKYDDSHÄTTAN (Figur 1) INNESLUTS KANYLEN I DENNA (Figur 2).
8. Försäkra dig om att kanylen är helt och hållet innesluten i skyddshättan. Ta endast bort setet med den fastsatta kanylen från sprutan, om det krävs p.g.a en särskild medicinsk behandling. Ta bort kanylen genom att ta tag i Luerfattningen med tummen och pekfingeret och håll de andra fingrarna på avstånd från kanylspetsen på injektionssetet (Figur 3).

Fig. 1

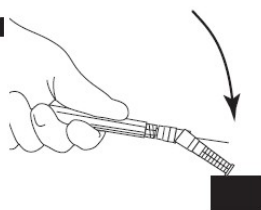


Fig. 2

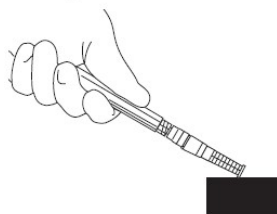


Fig. 3



9. Knacka injektionsflaskan upprepade gånger bestämt mot en hård yta tills det inte syns något pulver längre. Skydda ytan med ett mjukt underlag, (se figur A).



Figur A: Knacka hårt för att blanda

10. Kontrollera att det inte finns några klumpar. Pulver som inte suspenderats syns som gula, torra klumpar som sitter fast i botten på injektionsflaskan. Ytterligare knackning kan behövas om det finns klumpar kvar. (Se figur B)



Ojämn suspension: synliga klumpar      Färdig suspension : inga klumpar

Figur B: Kontrollera att det inte finns några klumpar och knacka ytterligare om det behövs.

11. Skaka flaskan kraftigt tills suspensionen ser jämn ut och är homogen i färg och struktur. Suspensionen är gul och ogenomskinlig. (Se figur C).



Figur C: Skaka flaskan kraftigt

Om det bildas skum, låt flaskan stå så att skummet försvinner. Om läkemedlet inte används omedelbart, bör det skakas kraftigt, så att det åter blir en suspension. Färdigberedd ZYPADHERA är hållbar i upp till 24 timmar i injektionsflaskan.

#### Administrering

##### **Steg 1: Injektion av ZYPADHERA**

Nedanstående tabell visar den volym ZYPADHERA suspension som skall injiceras. Suspensionens koncentration är 150 mg/ml.

Dos (mg)	Slutvolym att injicera (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Bestäm vilken kanyl som ska användas för att ge injektionen till patienten. Till obesa patienter rekommenderas att 50 mm:s kanylen används för injektion:
  - Om man tänker använda 50 mm:s kanylen för injektion, fäst 38 mm:s kanylen på sprutan för att dra upp suspensionen.
  - Om man tänker använda 38 mm:s kanylen för injektion, fäst 50 mm:s kanylen på sprutan för att dra upp suspensionen.
- Dra sakta upp önskad mängd. Det kommer att vara ett överskott i flaskan.
- Sätt på säkerhetsskyddet på kanylen och ta bort kanylen från sprutan.
- Sätt på en 50 mm eller 38 mm säkerhetskanyl på sprutan före injektion. När suspensionen har dragits upp från injektionsflaskan bör den injiceras omedelbart.
- Välj ut en plats i glutealregionen och förbered denna för injektion. **FÅR INTE INJICERAS INTRAVENÖST ELLER SUBKUTANT.**
- Aspirera i några sekunder för att säkerställa att inget blod syns efter det att kanylen förts in i muskeln. Om blod har dragits in i sprutan ska sprutan och innehållet kasseras och nytt läkemedel beredas. Injicera med ett stadigt, kontinuerligt tryck. **MASSERA INTE INJEKTIONSPLATSEN.**
- Sätt på säkerhetsskyddet på kanylen. (Figur 1 och 2)
- Kassera injektionsflaskorna, sprutan, de använda kanylerna, extrakanylen och ej använd spändningsvätska enligt gällande föreskrifter. Injektionsflaskan är endast för engångsbruk.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eli Lilly Netherland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19/11/2008

Datum för den senaste förnyelsen: 26/08/2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

### • Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel

## D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

### • Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### • Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Ett utbildningspaket till hälso- och sjukvårdspersonal (läkare-sjuksköterskor-farmaceuter) ska innehålla:

- 1) beskrivning av postinjektionsyndromet
  - utbildning om de 2 intramuskulära beredningsformerna av olanzapin, inklusive förpackningsskillnader
  - beskrivning av suspensionens beredning och den rätta administrationstekniken
  - rekommendation om en observationstid på 3 timmar på sjukvårdsinrättningen efter injektionen
  - rekommendation om att omedelbart innan patienten lämnar lokalen bör man förvissa sig om att patienten är klar och vaken och inte har några tecken eller symtom på överdos.
  - rekommendation om att observationstiden på 3 timmar bör förlängas, om kliniskt motiverat, för patienter som uppvisar tecken eller symtom på överdos.



- rekommendation om att instruera patienten att inte köra bil eller hantera maskiner under återstoden av dagen efter injektionen och att vara observant på symtom som ingår i postinjektionsyndromet och att kunna söka hjälp vid behov
  - beskrivning av de vanligaste symtomen vid överdosering av olanzapin som utgör de kliniska manifestationerna på postinjektionsyndromet
  - rekommendation om adekvat övervakning tills en eventuell reaktion börjar försvinna.
- 2) rekommendation på regelbunden kontroll av patientens glukosvärde, lipider och kroppsvikt.

Främja medvetenheten om lämplig metabolisk övervakning genom att sprida de publicerade antipsykotiska riktlinjer som används.

Ett patientkort ska ges till alla patienter och innehålla:

- beskrivning av postinjektionsyndromet
- rekommendation om en observationstid på 3 timmar på sjukvårdsinrättningen efter injektionen
- rekommendation om att instruera patienten att inte köra bil eller hantera maskiner under återstoden av dagen efter injektionen och att vara observant på symtom som ingår i postinjektionsyndromet och att kunna söka hjälp vid behov
- beskrivning av de vanligaste symtomen vid överdosering av olanzapin som utgör de kliniska manifestationerna på postinjektionsyndromet
- rekommendation om adekvat övervakning tills en eventuell reaktion börjar försvinna.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Ytterkartong ZYPADHERA 210 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZYPADHERA 210 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension  
olanzapin

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Olanzapinpamoatmonohydrat motsvarande 210 mg olanzapin.  
Efter beredning: 150 mg/ml olanzapin

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Spädningsvätskans hjälpämnen är: karmellosnatrium, mannitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, depotsuspension.  
En injektionsflaska med 3 ml spädningsvätska.  
En Hypodermic spruta och säkerhetskanyl.  
Tre Hypodermic säkerhetskanyler.

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
För intramuskulärt bruk.  
Får ej ges intravenöst eller subkutant.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}  
Injektionsflaska med färdigberedd suspension: 24 timmar.  
När suspensionen dragits upp från injektionsflaskan till sprutan ska den användas omedelbart.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/479/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

<Braille krävs ej>

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**Etikett injektionsflaska ZYPADHERA 210 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

ZYPADHERA 210 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension  
olanzapin  
i.m.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

210 mg

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Ytterkartong ZYPADHERA 300 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

ZYPADHERA 300 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension  
olanzapin

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Olanzapinpamoatmonohydrat motsvarande 300 mg olanzapin.  
Efter beredning: 150 mg/ml olanzapin

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Spädningsvätskans hjälpämnen är: karmellosnatrium, mannitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En injektionsflaska med 300 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension.  
En injektionsflaska med 3 ml spädningsvätska.  
En Hypodermic spruta och säkerhetskanyl.  
Tre Hypodermic säkerhetskanyler.

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
För intramuskulärt bruk.  
Får ej ges intravenöst eller subkutant.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}  
Injektionsflaska med färdigberedd suspension: 24 timmar.  
När suspensionen dragits upp från injektionsflaskan till sprutan ska den användas omedelbart.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/479/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

<Braille krävs ej>

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**Etikett injektionsflaska ZYPADHERA 300 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

ZYPADHERA 300 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension  
olanzapin  
i.m.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln för användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

300 mg

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Ytterkartong ZYPADHERA 405 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZYPADHERA 405 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension  
olanzapin

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Olanzapinpamoatmonohydrat motsvarande 405 mg olanzapin.  
Efter beredning: 150 mg/ml olanzapin

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Spädningsvätskans hjälpämnen är: karmellosnatrium, mannitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En injektionsflaska med 405 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension.  
En injektionsflaska med 3 ml spädningsvätska.  
En Hypodermic spruta och säkerhetskanyl.  
Tre Hypodermic säkerhetskanyler.

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
För intramuskulärt bruk.  
Får ej ges intravenöst eller subkutant.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}  
Injektionsflaska med färdigberedd suspension: 24 timmar.  
När suspensionen dragits upp från injektionsflaskan till sprutan ska den användas omedelbart.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/479/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

<Braille krävs ej>

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**Etikett injektionsflaska ZYPADHERA 405 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

ZYPADHERA 405 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension  
olanzapin  
i.m.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

405 mg

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**Etikett injektionsflaska Spädningsvätska för ZYPADHERA**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Spädningsvätska för ZYPADHERA  
i.m.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

3 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

**ZYPADHERA 210 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension**  
**ZYPADHERA 300 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension**  
**ZYPADHERA 405 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension**

olanzapin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad ZYPADHERA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får ZYPADHERA
3. Hur ZYPADHERA ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ZYPADHERA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### 1. VAD ZYPADHERA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

ZYPADHERA innehåller den aktiva substansen olanzapin. ZYPADHERA tillhör läkemedelsgruppen neuroleptika och används för att behandla schizofreni - en sjukdom med symtom som att höra, se eller förnimma något som inte finns, vanföreställningar, ovanlig misstänksamhet och tillbakadragenhet. Personer med denna sjukdom kan också känna sig deprimerade, ängsliga eller spända.

ZYPADHERA ska ges till vuxna patienter som är stabiliserade genom behandling med oral olanzapin.

### 2. VAD DU BEHÖVER VETA INNAN DU FÅR ZYPADHERA

**Du ska inte få ZYPADHERA om du:**

- är allergisk (överkänslig) mot olanzapin eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). **En allergisk reaktion** kan yttra sig som hudutslag, klåda, uppsvullet ansikte, svullna läppar eller svårighet att andas. Om detta har hänt dig, kontakta din sjuksköterska eller läkare.
- tidigare har haft ögonproblem som t ex vissa typer av glaukom (ökat tryck i ögat)

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får ZYPADHERA.

- **En mindre vanlig men allvarlig reaktion kan uppkomma efter injektionen.** ZYPADHERA kan ibland gå in i blodet alltför snabbt. Om detta inträffar, kan du få följande symtom efter injektionen. I vissa fall kan dessa symtom leda till medvetslöshet.

- extrem sömnhet
- yrsel
- förvirring
- desorientering
- irritabilitet
- ångest
- aggression
- ökat blodtryck
- svårighet att tala
- svaghet

- svårighet att gå
- kramper
- muskelstelhet eller skakningar

Dessa symtom försvinner normalt inom 24 till 72 timmar efter injektionen. Du kommer att observeras med avseende på uppkomst av ovanstående symtom på sjukvårdsavdelningen i minst 3 timmar. Det är inte sannolikt att du får sådana symtom efter mer än 3 timmar efter injektionen men om det inträffar ska du omedelbart ta kontakt med din läkare eller sjuksköterska. På grund av denna risk ska du inte köra bil eller hantera maskiner under återstoden av dagen efter injektionen.

- Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du känner dig yr eller svimfärdig efter injektionen. Du behöver troligtvis ligga ned tills du känner dig bättre. Eventuellt kommer din läkare eller sjuksköterska att mäta blodtryck och puls.
- Användning av ZYPADHERA till **äldre patienter med demens** (förvirring och minnesförlust) rekommenderas inte eftersom det kan ge allvarliga biverkningar.
- Det är mycket sällsynt, men ibland kan denna typ av läkemedel orsaka onormala rörelser framförallt i ansikte eller tunga eller en kombination av feber, andfåddhet, svettningar, muskelstelhet och dåsighet eller sömnhet. Om detta inträffar efter att du har fått ZYPADHERA, kontakta din läkare eller sjuksköterska omedelbart.
- Viktuppgång har förekommit hos patienter som tar ZYPADHERA. Du och din läkare bör kontrollera din vikt regelbundet. Om nödvändigt överväg remiss till en dietist eller hjälp med en kostplan.
- Högt blodsocker och höga blodfettvärden (triglycerider och kolesterol) har förekommit hos patienter som tar ZYPADHERA. Din läkare bör göra blodtester för blodsocker och fettvärden innan du börjar ta ZYPADHERA och därefter med regelbundna mellanrum under behandlingen.
- Berätta för din läkare om du eller någon i din familj tidigare har haft blodpropp, eftersom läkemedel som dessa har förknippats med blodproppsbildning.

Det är viktigt att du snarast talar om för din läkare om något av nedanstående stämmer in på dig:

- haft stroke (slaganfall) eller lindrig form av stroke (tillfälliga symtom på stroke)
- har Parkinsons sjukdom
- har prostataproblem
- har tarmvred (paralytisk ileus)
- har lever- eller njursjukdom
- har någon blodsjukdom
- nyligen haft en hjärtattack, har en hjärtsjukdom, har sick sinus-syndrom (onormal hjärtrytm), instabil angina eller har lågt blodtryck
- har diabetes
- har krampanfall
- om du vet att du kan ha saltbrist till följd av långvarig svår diarré och kräkningar eller använder diuretika (urindrivande medel)

Är du **över 65** år kan läkaren som en försiktighetsåtgärd regelbundet behöva kontrollera blodtrycket.

Det rekommenderas inte att börja med ZYPADHERA om du är över 75 år.

### **Barn och ungdomar**

**ZYPADHERA ska inte användas av patienter under 18 år.**

### **Andra läkemedel och ZYPADHERA**

Tala om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du berättar för din läkare om du tar:

- läkemedel mot Parkinsons sjukdom.
- karbamazepin (mot epilepsi och humörstabiliserande), fluvoxamin (ett läkemedel mot depression) eller ciprofloxacin (ett antibiotikum) – det kan bli nödvändigt att ändra din ZYPADHERA-dos.



Om du redan tar läkemedel mot depression, läkemedel mot ångest eller sömnmedel, kan det hända att du känner dig dåsig då du får ZYPADHERA.

### **ZYPADHERA med alkohol**

Drick inte alkohol när du har fått ZYPADHERA eftersom ZYPADHERA tillsammans med alkohol kan orsaka dåsighet.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel. Du ska inte få detta läkemedel om du ammar, eftersom små mängder olanzapin kan gå över i modersmjölken.

Hos nyfödda barn vars mammor har fått ZYPADHERA under den sista trimestern (de sista tre månaderna av graviditeten), kan följande symtom förekomma: skakningar, stela och/eller svaga muskler, sömnhet, upprördhet, andningsproblem och svårigheter att äta. Om ditt barn får några av dessa symtom kan du behöva kontakta din läkare.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil och hantera inte maskiner under återstoden av den dag då du fått en injektion.

### **Natrium**

Efter beredning innehåller detta läkemedel mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. HUR ZYPADHERA GES**

Din doktor kommer att bestämma hur mycket ZYPADHERA du behöver och hur ofta du behöver få en injektion. ZYPADHERA ges i doser på 150 mg-300 mg varannan vecka eller 300 mg-405 mg var fjärde vecka.

ZYPADHERA är ett pulver. Din läkare eller sjuksköterska bereder en suspension av pulvret, som sedan kommer att injiceras i muskeln i din skinka.

### **Om du har fått för stor mängd av ZYPADHERA**

Detta läkemedel kommer att ges till dig under medicinsk övervakning, därför är det osannolikt att du kommer att få för stor mängd.

Patienter som har fått för stor mängd olanzapin har fått följande symtom:

- snabb hjärtfrekvens, upprördhet/aggressivitet, talsvårigheter, ofrivilliga rörelsestörningar (särskilt i ansikte eller tunga) och sänkt medvetandegrad.

Andra symtom kan vara:

- Akut förvirring, kramper (epilepsi), koma, en kombination av feber, snabb andning, svettning, muskelstelhet, dåsighet eller sömnhet, långsam andning, andningsproblem, högt eller lågt blodtryck, onormal hjärtrytm.

Kontakta din läkare eller sjukhus omedelbart, om du får något av ovanstående symtom.

### **Om du hoppar över en injektion av ZYPADHERA**

Sluta inte med behandlingen för att du känner dig bättre. Det är viktigt att du fortsätter få ZYPADHERA så länge som din doktor har bestämt.

Om du glömmer att få en injektion, bör du kontakta din läkare för att få nästa injektion så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel fråga din läkare eller sjuksköterska.

#### 4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare omedelbar om du får:

- extrem sömnhet, yrsel, förvirring, desorientering, svårighet att tala, svårighet att gå, muskelstelhet eller skakningar, svaghet, irritabilitet, aggression, ångest, ökat blodtryck eller kramper, och kan leda till medvetslöshet. Dessa tecken och symtom kan ibland uppkomma om ZYPADHERA kommer in i blodomloppet alltför snabbt (en vanlig biverkning som kan påverka upp till 1 av 10 användare);
- ofrivilliga rörelsestörningar (en vanlig biverkning som kan påverka upp till 1 av 10 användare) särskilt i ansikte eller tunga;
- blodproppar i venerna (en mindre vanlig biverkning som kan påverka upp till 1 av 100 användare) särskilt i benen (symtomen är svullnad, smärta och rodnad på benen). Blodpropparna kan transporteras till lungorna och orsaka bröstsmärta och andningssvårigheter. Om du upplever några av dessa symtom ska du omedelbart söka vård.
- en kombination av feber, snabbare andning, svettningar, muskelstelhet och dåsighet eller sömnhet (frekvensen av denna biverkning kan inte beräknas från tillgängliga data).

Andra vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare) med ZYPADHERA inkluderar sömnhet och smärta på injektionsstället.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare) av ZYPADHERA inkluderar infektion på injektionsstället.

Biverkningarna nedan har observerats när olanzapin har getts oralt (genom munnen), men de kan även uppkomma efter ZYPADHERA-injektionen.

Andra mycket vanliga biverkningar (kan påverka mer än 1 av 10 användare) inkluderar viktökning; och ökade nivåer av prolaktin i blodet. I början av behandlingen kan vissa personer känna yrsel eller svimma (med långsam hjärtfrekvens) särskilt när de reser sig från liggande eller sittande ställning. Detta försvinner ofta av sig själv. Om så ej är fallet, kontakta din läkare.

Andra vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare) inkluderar förändringar i nivåer av blodkroppar, blodfetter och i början av behandlingen, tillfälligt ökat antal leverenzym; ökade sockernivåer i blodet och urinen; förhöjd nivå av urinsyra och kreatinin fosfokinas i blodet; ökad aptit; yrsel; rastlöshet; diarré; rörelsesvårigheter (dyskinesi); förstoppning; muntorrhet; utslag; kraftlöshet; extrem trötthet; vätskeansamling som leder till svullnader i händer, vristar eller fötter; feber; ledsmärta; sexuella problem såsom minskad sexualdrift hos män och kvinnor eller erektionsproblem hos män.

Andra mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare) inkluderar överkänslighet (t ex svullnad i munnen och halsen, klåda, utslag); diabetes eller försämring av diabetessjukdomen, ibland förenat med ketoacidosis (ketoner i blodet och urinen) eller koma; kramper, i allmänhet vid känd benägenhet för kramper (epilepsi); muskelstelhet eller spasmer (inklusive ögonrörelser); myrkrypningar och känsla av rastlöshet i benen vid vila (restless legs); talsvårigheter; stamning, långsamma hjärtslag; solkänslighet; näsblödning; utspänd buk; dreglande; minnesförlust eller glömska; urininkontinens; svårigheter att kissa; håravfall; utebliven eller förkortad menstruation; och bröstförändringar hos män och kvinnor såsom onormal produktion av bröstmjölk eller onormal förstoring.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare) inkluderar sänkning av den normala kroppstemperaturen; onormal hjärtrytm; plötsligt, oförklarad dödsfall; inflammation i bukspottkörteln som medfört svår magvärk, feber och sjukdomskänsla; leversjukdom som yttrar sig i gulfärgning av

hud och ögonvitor; muskelsjukdom som yttrar sig som oförklarad värk och smärta; och förlängd och/eller smärtsam erektion.

Mycket sällsynta biverkningar innefattar allvarliga allergiska reaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). DRESS uppträder inledningsvis med influensaliknande symtom med utslag i ansiktet och därefter genom mer utbredda utslag, feber, förstörade lymfkörtlar, förhöjda nivåer av leverenzymmer som ses i blodprov och förhöjda halter av en typ av vita blodkroppar (eosinofiler).

Vid medicinering med olanzapin kan äldre patienter med demens få stroke, lunginflammation, urininkontinens, ökad falltendens, extrem trötthet, synhallucinationer, ökad kroppstemperatur, hudrodnad och gångsvårigheter. Några dödsfall har rapporterats hos denna specifika patientgrupp.

För patienter med Parkinsons sjukdom kan olanzapin som ges oralt förvärra symtomen.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. HUR ZYPADHERA SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Injektionen ska användas före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 20-25 °C har visats för suspensionen i injektionsflaskan. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, bör läkemedlet användas omedelbart. Om inte läkemedlet används omedelbart, är förvaringstiden och omständigheterna före användningen användarens ansvar och förvaringstiden är normalt inte längre än 24 timmar vid 20-25 °C. Använd inte läkemedlet om du ser missfärgning eller andra synliga tecken på att läkemedlet försämrats.

Om läkemedlet inte används på en gång bör det skakas kraftigt så att det åter bildar en suspension. När suspensionen dragits upp från injektionsflaskan till sprutan bör den användas omedelbart.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. FÖRPACKNINGENS INNEHÅLL OCH ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration för ZYPADHERA**

Den **aktiva substansen** är olanzapin.

ZYPADHERA 210 mg: En injektionsflaska innehåller olanzapinpamoatmonohydrat motsvarande 210 mg olanzapin.

ZYPADHERA 300 mg: En injektionsflaska innehåller olanzapinpamoatmonohydrat motsvarande 300 mg olanzapin.

ZYPADHERA 405 mg: En injektionsflaska innehåller olanzapinpamoatmonohydrat motsvarande 405 mg olanzapin.

Efter beredning: 1 ml suspension innehåller 150 mg/ml olanzapin.

**Spädningsvätskan** innehåller karmellosnatrium, mannitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ZYPADHERA-pulvret till injektion för beredning av suspension med förlängd frisättning är ett gult pulver i en injektionsflaska av klart glas. Din läkare eller sjuksköterska gör en suspension av pulvret genom att använda spädningsvätskan för ZYPADHERA, som är en klar, färglös till ljusgul lösning i en injektionsflaska av klart glas.

ZYPADHERA består av ett pulver och spädningsvätska till depotsuspension för injektion. Förpackningen innehåller en injektionsflaska med pulver till injektion för beredning av suspension med förlängd frisättning, en injektionsflaska med 3 ml spädningsvätska, en spruta med monterad säkerhetskanyl, 19 gauge, 38 mm och tre separata säkerhetskanyler, en 19 gauge 38 mm kanyl och två 19 gauge 50 mm kanyler.

## Innehavare av godkännande för försäljning

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

## Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

### 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 6441100

### 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

### 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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: + 357 22 715000

**Latvija**

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

**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) 1 661 4377

**Denna bipacksedel ändrades senast månad ÅÅÅÅ.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## INSTRUKTIONER TILL SJUKVÅRDSPERSONAL

### INSTRUKTIONER FÖR BEREDNING OCH ADMINISTRERING

**ZYPADHERA olanzapin pulver och spädningsvätska till depotsuspension för injektion.**

**ENDAST FÖR DJUP, GLUTEAL, INTRAMUSKULÄR INJEKTION.  
FÅR EJ ADMINISTRERAS INTRAVENÖST ELLER SUBKUTANT.**

#### *Beredning*

##### **Steg 1: Förberedelse**

Förpackningen innehåller:

- Injektionsflaska med ZYPADHERA pulver till depotsuspension för injektion
- Injektionsflaska med spädningsvätska för ZYPADHERA
- En Hypodermic spruta och säkerhetskanyl (Hypodermic Device)
- En 19-gauge, 38 mm:s Hypodermic säkerhetskanyl
- Två 19-gauge, 50 mm:s Hypodermic säkerhetskanyler
- Bipacksedel
- Instruktionskort för beredning och administrering (denna bilaga)
- Hypodermic säkerhetsföreskrifter och bruksanvisning



Handskar rekommenderas eftersom ZYPADHERA kan irritera huden.

ZYPADHERA pulver för depotsuspension för injektion ska endast beredas med den spädningsvätska för parenteralt bruk som tillhandahålls i förpackningen och den parenterala suspensionen ska beredas under aseptiska betingelser.

## Steg 2: Mängd spädningsvätska till beredning

Nedanstående tabell visar den mängd spädningsvätska som behövs för att bereda ZYPADHERA pulver för depotsuspension för injektion.

ZYPADHERA styrka (mg)/injektionsflaska	Volym spädningsvätska som ska tillsättas (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Observera att det finns mera spädningsvätska i injektionsflaskan än vad som behövs för att bereda suspensionen.

## Steg 3: Beredning av ZYPADHERA

1. Luckra upp pulvret genom att knacka lätt på injektionsflaskan.
2. Öppna förpackningen som innehåller Hypodermic sprutan och kanylen med skyddshätta. Drag bort skyddsfilmerna och ta ut setet. Sätt på en spruta (om den inte redan sitter fast) i Luerfattningen på setet med en lätt vridande rörelse. Sätt fast kanylen på setet genom att trycka och vrida medsols, drag sedan skyddshättan rakt ut från nålen. Kanylen kan orsaka skador om instruktionerna inte följs.
3. Dra upp erforderlig volym spädningsvätska (steg 2) i sprutan.
4. Injicera spädningsvätskan till injektionsflaskan med ZYPADHERA pulver.
5. Dra ut luften för att utjämna trycket i injektionsflaskan.
6. Ta bort kanylen, håll injektionsflaskan upprätt, så att inte spädningsvätska följer med.
7. Sätt på säkerhetsskyddet på kanylen. Tryck in kanylen i skyddshättan med enhandsfattning. Detta görs genom att FÖRSIKTIGT trycka skyddshättan mot en plan yta med en hand. NÄR MAN TRYCKER PÅ SKYDDSHÄTTAN (Figur 1) INNESLUTS KANYLEN I DENNA (Figur 2).
8. Försäkra dig om att kanylen är helt och hållet innesluten i skyddshättan. Ta endast bort setet med den fastsatta kanylen från sprutan, om det krävs p.g.a en särskild medicinsk behandling. Ta bort kanylen genom att ta tag i Luerfattningen med tummen och pekfingeret och håll de andra fingrarna på avstånd från kanylspetsen på injektionssetet (Figur 3).

Fig. 1

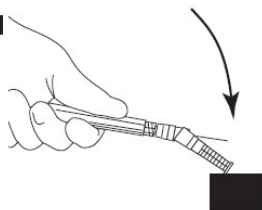


Fig. 2

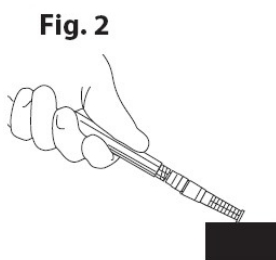


Fig. 3

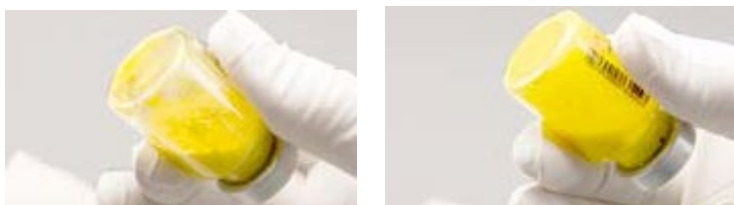


9. Knacka injektionsflaskan upprepade gånger bestämt mot en hård yta tills det inte syns något pulver längre. Skydda ytan med ett mjukt underlag, (se figur A).



Figur A: Knacka hårt för att blanda

10. Kontrollera att det inte finns några klumpar. Pulver som inte suspenderats syns som gula, torra klumpar som sitter fast i botten på injektionsflaskan. Ytterligare knackning kan behövas om det finns klumpar kvar. (Se figur B)



Ojämn suspension: synliga klumpar      Färdig suspension: inga klumpar  
 Figur B: Kontrollera att det inte finns några klumpar och knacka ytterligare om det behövs.

11. Skaka flaskan kraftigt tills suspensionen ser jämn ut och är homogen i färg och struktur. Suspensionen är gul och ogenomskinlig. (Se figur C).



Figur C: Skaka flaskan kraftigt

Om det bildas skum, låt flaskan stå så att skummet försvinner. Om läkemedlet inte används omedelbart, bör det skakas kraftigt, så att det åter blir en suspension. Färdigberedd ZYPADHERA är hållbar i upp till 24 timmar i injektionsflaskan.

### **Administrering**

#### **Steg 1: Injektion av ZYPADHERA**

Nedanstående tabell visar den volym ZYPADHERA suspension som skall injiceras. Suspensionens koncentration är 150 mg/ml.

Dos (mg)	Slutvolym att injicera (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Bestäm vilken kanyl som ska användas för att ge injektionen till patienten. Till obesa patienter rekommenderas att 50 mm:s kanylen används för injektion:
  - Om man tänker använda 50 mm:s kanylen för injektion, fäst 38 mm:s kanylen på sprutan för att dra upp suspensionen.
  - Om man tänker använda 38 mm:s kanylen för injektion, fäst 50 mm:s kanylen på sprutan för att dra upp suspensionen.
- Dra sakta upp önskad mängd. Det kommer att vara ett överskott i flaskan.
- Sätt på säkerhetsskyddet på kanylen och ta bort kanylen från sprutan.
- Sätt på en 50 mm eller 38 mm säkerhetskanyl på sprutan före injektion. När suspensionen har dragits upp från injektionsflaskan bör den injiceras omedelbart.
- Välj ut en plats i glutealregionen och förbered denna för injektion. **FÅR INTE INJICERAS INTRAVERNÖST ELLER SUBKUTANT.**
- Aspirera i några sekunder för att säkerställa att inget blod syns efter det att kanylen förts in i muskeln. Om blod har dragits in i sprutan ska sprutan och innehållet kasseras och nytt läkemedel beredas. Injicera med ett stadigt, kontinuerligt tryck. **MASSERA INTE INJEKTIONSPLATSEN.**
- Sätt på säkerhetsskyddet på kanylen. (Figur 1 och 2)
- Kassera injektionsflaskorna, sprutan, de använda kanylerna, extrakanylen och ej använd spädningssväska enligt gällande föreskrifter. Injektionsflaskan är endast för engångsbruk.