

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

ZYPADHERA 210 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa  
ZYPADHERA 300 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa  
ZYPADHERA 405 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa

## 2. INNIHALDSLÝSING

ZYPADHERA 210 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa

Hvert hettuglas inniheldur olanzapín þamóat einhýdrat sem samsvarar 210 mg olanzapín. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 150 mg olanzapín.

ZYPADHERA 300 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa

Hvert hettuglas inniheldur olanzapín þamóat einhýdrat sem samsvarar 300 mg olanzapín. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 150 mg olanzapín.

ZYPADHERA 405 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa

Hvert hettuglas inniheldur olanzapín þamóat einhýdrat sem samsvarar 405 mg olanzapín. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 150 mg olanzapín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa

Duft: Gult fast efni

Leysir: Glær, litlaus til fölgul lausn

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Ætlað sem viðhaldsmeðferð á geðklofa hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa jafnvægi eftir bráðameðferð með olanzapíni til inntöku.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg eða 405 mg stungulyfsstofni og leysi fyrir forðadreifu má ekki rugla saman við olanzapín 10 mg stungulyfsstofn, lausn.

#### Skammtar

Meðhöndla skal sjúklinga í upphafi með olanzapíni til inntöku áður en ZYPADHERA er gefið, til að staðfesta þol og svörun.

Til að ákvarða fyrsta ZYPADHERA skammtinn fyrir alla sjúklinga skal íhugað að nota áætlunina sem sett er upp í töflu 1.

## Tafla 1 Ráðlögð meðferðaráætlun með samanburði á olanzapini ætluðu til inntöku og ZYPADHERA

Samanburðarskammtur olanzapin til inntöku	Ráðlagður upphafsskammtur af ZYPADHERA	Viðhaldsskammtur eftir 2 mánaða meðferð með ZYPADHERA
10 mg/dag	210 mg/2 vikur eða 405 mg/4 vikur	150 mg/2 vikur eða 300 mg/4vikur
15 mg/dag	300 mg/2 vikur	210 mg/2 vikur eða 405 mg/4 vikur
20 mg/dag	300 mg/2 vikur	300 mg/2 vikur

### Skammtaáðlögun

Fylgjast skal vandlega með einkennum um bakslag hjá sjúklingum á fyrsta og öðrum mánuði meðferðar. Það getur tekið nokkra daga til vikur þar til sjáanlegur klínískur bati er merkjanlegur af meðferð við geðrofi. Fylgjast skal náið með sjúklingum á þessu tímabili. Aðlaga má skammta meðan á meðferð stendur byggt á klínísku ástandi sjúklings hverju sinni. Eftir klínískt endurmat má aðlaga skammta á bilinu 150 mg til 300 mg á tveggja vikna fresti eða 300 mg til 405 á 4 vikna fresti (Tafla 1).

### Viðbótarskammtar

Viðbótarskammtar af olanzapini til inntöku hafa ekki verið leyfðir í tvíblindum klínískum rannsóknum. Ef olanzapin til inntöku er gefið, þá má heildarskammtur beggja lyfjaforma af olanzapini ekki vera meiri en ráðlagður samsvarandi hámarksskammtur af olanzapin til inntöku eða 20 mg á dag.

### Skipt yfir í önnur geðrofslyf

Upplýsingum um sjúklinga sem hætta á ZYPADHERA og skipta yfir í önnur geðlyf hefur ekki verið safnað skipulega. Eftirlit læknis er nauðsynlegt þegar skipt er yfir í annað geðrofslyf, sérstaklega fyrstu 2 mánuðina, og er talið læknisfræðilega viðeigandi. Þetta er vegna hægrar upplausnar á olanzapin pamóat saltinu sem gefur hæga og stöðuga losun á olanzapin sem er að fullu lokið á um það bil sex til átta mánuðum eftir síðustu inndælingu.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Aldraðir

Ekki hafa verið gerðar almennar rannsóknir á ZYPADHERA á öldruðum sjúklingum (>65 ára). Ekki er mælt með notkun ZYPADHERA fyrir aldraða sjúklinga nema fundist hafi meðferðaráætlun með olanzapin til inntöku sem þolist vel og sé virk. Almenn er ekki mælt með lægri upphafsskammti (150 mg/4 vikur), en íhuga ætti lægri upphafsskammt fyrir þá sjúklinga sem eru 65 ára og eldri þegar klínískir þættir krefjast þess. Ekki er mælt með því að hefja ZYPADHERA meðferð hjá sjúklingum eldri en 75 ára (sjá kafla 4.4).

#### Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með notkun ZYPADHERA hjá sjúklingum með skerta nýrna-og/eða lifrarstarfsemi nema sýnt hafi verið fram á að meðferðaráætlun með olanzapin til inntöku virki og þolist vel. Íhuga skal að gefa þessum einstaklingum lægri byrjunarskammt (150 mg á 4 vikna fresti). Ef um er að ræða miðlungs skerta lifrarstarfsemi (skorpulifur, Childs-Pugh Class A eða B), á byrjunarskammtur að vera 150 mg fjórðu hverja viku og einungis aukinn með varúð.

#### Reykingafólk

Ekki er þörf á breytingum á upphafsskammti og skammtabili hjá sjúklingum sem ekki reykja samanborið við sjúklinga sem reykja. Reykingar geta örvað umbrot olanzapin. Klínískt eftirlit er ráðlagt og íhuga má skammtahækkun af olanzapini ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.5).

Þegar fleira en eitt atriði, sem getur valdið hægari umbrotum er til staðar (t.d. konur, aldraðir sjúklingar, sjúklingur sem reykir ekki) kemur til greina að minnka skammtinn. Ef auka þarf skammta hjá slíkum sjúklingum skal það gert með varúð.

## Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ZYPADHERA hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

## Lyfjagjöf

### **EINUNGIS ÆTLAÐ TIL NOTKUNAR Í VÖÐVA. SPRAUTID EKKI Í BLÁÆÐ EÐA UNDIR HÚÐ.** (sjá kafla 4.4)

ZYPADHERA á einungis að gefa með stungu djúpt í þjónvöðva, af heilbrigðisstarfsmanni með þjálfun í viðeigandi stungutækni og við aðstæður þar sem auðvelt er að fylgjast með sjúklingi eftir inndælingu og þar sem hægt er að tryggja viðeigandi læknaaðstoð við ofskömmun.

Eftir hverja inndælingu, skal fylgst með sjúklingnum í a.m.k. 3 klst. inni á heilbrigðisstofnun af þjálfuðum starfsmanni svo hægt sé að fylgjast með einkennum um olanzapín ofskömmun. Rétt áður en sjúklingurinn yfirgefur stofnunina skal staðfesta að sjúklingurinn sé vakandi, áttaður og engin einkenni séu um ofskömmun. Ef grunur leikur á að um ofskömmun sé að ræða, skal fylgjast náið með sjúklingnum þar til skoðun staðfestir að öll slík einkenni séu horfin (sjá kafla 4.4). Lengja skal 3-tíma eftirlitið eins og við á í samræmi við klínísk einkenni hjá sjúklingum sem sýna einhver einkenni olanzapín ofskömmunar.

Leiðbeiningar um notkun, sjá kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Þekkt áhætta fyrir þrönghornsgláku.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Sérstakrar varúðar er þörf og nota skal viðeigandi stungutækni til að koma í veg fyrir inndælingu í æð eða undir húð (sjá kafla 6.6) af misgáningi.

#### Sjúklingar í bráðum æsingi eða alvarlegu geðrofsástandi

ZYPADHERA á ekki að nota til að meðhöndla sjúklinga með geðklofa og eru í bráðum æsingi eða alvarlegu geðrofi þar sem þörf er á skjótri meðhöndlun.

#### Heilkenni eftir inndælingu

Í klínískum rannsóknum sem framkvæmdar voru fyrir markaðssetningu komu fram viðbrögð sem líktust ofskömmun olanzapíns eftir inndælingu ZYPADHERA. Þessi viðbrögð komu fram við <0,1% inndælinga og hjá um 2% sjúklinga. Meirihluti þessara sjúklinga fengu einkenni róunar (allt frá vægum upp í alvarleg eins og dá) og/eða óráð (þar með talið rugl, óáttun, uppnám, kvíði og önnur vitsmunaleg skerðing). Önnur einkenni hafa komið fram eins og utanstrýtu heilkenni, þvoglumælg, hreyfitruflun, árásarhneigð, sundl, slappleiki, og háþrýstingur og hugsanlega krampar. Í flestum tilfellum hafa fyrstu einkenni þessara viðbragða komið fram innan við klukkutíma eftir inndælingu, og í öllum tilfellum hefur fullur bati náðst á 24-72 tímum eftir inndælingu. Viðbrögð sem þessi eru mjög sjaldgæf (<1 af hverjum 1.000 inndælingum) á 1-3 klst. og koma örsjaldan fyrir (<1 af hverjum 10.000 inndælingum) eftir 3 klst. Sjúklingar skulu upplýstir um mögulega áhættu og þörf fyrir eftirlit í 3 klst. á heilbrigðisstofnun í hvert skipti sem ZYPADHERA er gefið. Tilkynningar um heilkenni eftir inndælingu sem borist hafa eftir veitingu markaðsleyfis ZYPADHERA eru almennt í samræmi við það sem hefur sést í klínískum rannsóknum.

Eftir hverja inndælingu, skal þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður fylgjast með einkennum ofskömmunar olanzapíns hjá sjúklingnum inni á heilbrigðisstofnun í a.m.k. 3 klst.

Rétt áður en sjúklingurinn yfirgefur stofnunina skal staðfesta að sjúklingurinn sé vakandi, áttaður og engin merki séu um ofskömmtnun. Ef grunur leikur á að um ofskömmtnun sé að ræða, skal fylgjast náið með sjúklingum þar til skoðun staðfestir að öll slík einkenni séu horfin. Lengja skal 3 tíma eftirlitið eins og við á í samræmi við klínísk einkenni hjá sjúklingum sem sýna einhver einkenni olanzapín ofskömmtnunar.

Það sem eftir er dags er sjúklingum ráðlagt að fylgjast með öðrum einkennum ofskömmtnunar í kjölfar aukaverkana eftir inndælingu, og geta leitað sér aðstoðar ef þörf er á og er ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum (sjá kafla 4.7).

Ef nauðsynlegt er að nota benzodíazapín til að meðhöndla aukaverkanir eftir inndælingu, er mælt með því að nákvæmt klínískt mat sé gert á sjúklingum með tilliti til of mikillar róunar og bælingar á öndunar- og hjartastarfsssemi (sjá kafla 4.5).

#### Aukaverkanir tengdar íkomustað

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um og tengjast íkomustað var verkur. Meirihluti þessara aukaverkana sem tilkynnt var um voru vægar til miðlungs alvarlegar. Í þeim tilvikum þar sem tilkynnt er um aukaverkanir tengdar íkomustað, skal beita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

#### Geðrof sem tengist vitglöpum og/eða atferlissröskun

Ekki er mælt með notkun olanzapíns fyrir sjúklinga með geðrof tengt vitglöpum og/eða atferlissröskun vegna aukinnar dánartíðni og hættu á heilablóðföllum. Í klínískum samanburðarránsóknum við lyfleysu (sem stóðu yfir í 6-12 vikur) hjá öldruðum sjúklingum (meðalaldur 78 ár) með geðrof sem tengdust vitglöpum og/eða atferlissröskunum, var tvöföld aukning á dánartíðni hjá sjúklingum sem fengu olanzapín ætlað til inntöku samanborið við lyfleysu (3,5% samanborið við 1,5%). Hærri dánartíðni tengdist hvorki skammtastærð olanzapíns (meðal dagsskammtur 4,4 mg) né meðferðarlengd. Áhættuþættir hjá þessum sjúklingahópi sem geta aukið dánarlíkur þegar þeir eru meðhöndlaðir með olanzapíni eru aldur > 65 ár, kyngingarörðugleikar, slæving, vannæring og þurrkur, lungnasjúkdómar (t.d. lungnabólga, með eða án ásvelgingar) eða samhliða notkun benzodíazepína. Hins vegar var dánartíðnin hærri hjá sjúklingunum sem fengu meðhöndlun með olanzapíni til inntöku en lyfleysu óháð þessum áhættuþáttum.

Heilaáföll (t.d. heilablóðfall, tímabundin blóðþurrð í heila), þ.á m. dauðsföll, komu fram í þessum sömu klínískum ránsóknum. Heilaáföll voru þrefalt líklegri meðal sjúklinga sem fengu olanzapín til inntöku en þeirra sem fengu lyfleysu (1,3 % samanborið við 0,4 %). Allir sjúklingarnir sem fengu meðferð með olanzapíni til inntöku og lyfleysu og fengu heilaáföll voru með fyrirfram þekktu áhættuþætti. Sýnt var fram á að aldur > 75 ár og vitglöp tengd æðasjúkdómum eða af blönduðum orsökum auka hættu á heilaáföllum í tengslum við olanzapín meðferð. Virkni olanzapíns var ekki staðfest í þessum ránsóknum.

#### Parkinsonssjúkdómur

Ekki er mælt með notkun olanzapíns til meðferðar á geðrofi sem rekja má til dópamínvirkra lyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm. Tilkynningar um versnun parkinsonseinkenna og ofskynjanir voru mjög algengar í klínískum ránsóknum og tíðari en meðal þeirra sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8) og olanzapín til inntöku sýndi ekki meiri virkni en lyfleysa á geðrofseinkennin. Skilyrði fyrir þátttöku í þessum ránsóknum var að ástand sjúklinga væri stöðugt þegar þeir voru meðhöndlaðir með lægsta virka skammti af parkinsonslyfjum (dópamínvirk lyf) og að meðferð og skammtar parkinsonslyfja væri óbreytt á ránsóknaertíma. Meðferð með olanzapíni til inntöku var hafin með 2,5 mg/dag og lækniurinn gat aukið skammtinn að hámarki í 15 mg/dag með hliðsjón af mati hans á klínískum einkennum sjúklings.

#### Illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome)

Illkynja sefunarheilkenni er ástand sem getur verið lífshættulegt og tengist meðferð með geðrofslyfjum. Mjög sjaldgæfar tilkynningar um illkynja sefunarheilkenni hafa líka borist í tengslum við notkun olanzapíns sem tekið er inn. Klínísk einkenni illkynja sefunarheilkennis eru ofurhiti, vöðvastifni, breytt hugarástand og einkenni um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur puls eða

óreglulegur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Frekari einkenni geta verið hækkaður kreatín fosfókínasi, myoglóbúlín í þvagi (rákvöðvasundrun) og bráð nýrnabilun. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til illkynja sefunarheilkennis eða hefur hækkaðan líkamshita án þekktrar skýringar og án annarra klínískra einkenna um illkynja sefunarheilkenni skal hætta notkun allra geðrofslyfja, þar með talið olanzapins.

#### Hár blóðsykur og sykursýki

Blóðsykurshækkun og/eða þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða meðvitundarleysi, hefur í sjaldgæfum tilvikum verið lýst og einnig nokkrum dauðsföllum (sjá kafla 4.8). Þyngdaraukningu hafði þá stundum verið lýst áður, sem gæti aukið áhættuna. Sérstaklega er mælt með viðeigandi eftirliti í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á geðrofi, t.d. með mælingu á blóðsykri við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hefst og síðan á árs fresti. Fylgjast skal með sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið ZYPADHERA, með tilliti til einkenna hækkaðs blóðsykurs (eins og þorsta, ofsamigu, ofáts og slappleika) og fylgjast ætti reglulega með sjúklingum með sykursýki eða með áhættuþætti fyrir sykursýki með tilliti til versunar á stjórnun blóðsykurs. Vigta ber sjúklinga reglulega, t.d. við upphaf meðferðar, 4, 8 og 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hefst og síðan á þriggja mánaða fresti.

#### Lípíðbreytingar

Vart hefur orðið við óæskilegar breytingar á lípíðum hjá sjúklingum sem fá olanzapin meðhöndlun í klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu (sjá kafla 4.8). Lípíðabreytingar skal meðhöndla eins og við á, sérstaklega hjá sjúklingum með óeðlilegar blóðfitur og hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir blóðfitubreytingar. Reglulegt eftirlit skal haft með blóðfitum í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð á geðrofi hjá sjúklingum sem eru í geðrofsmeðferð, þar með talið ZYPADHERA, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapini hófst og síðan á 5 ára fresti.

#### Andkólinvirkni

Þrátt fyrir að olanzapin hafi sýnt andkólinvirk áhrif *in vitro*, hafa klínískar rannsóknir sýnt lágt nýgengi slíkra einkenna. Þar sem klínísk reynsla olanzapins hjá sjúklingum sem hafa jafnframt aðra sjúkdóma er takmörkuð skal gæta varúðar við gjöf lyfsins hjá sjúklingum með stækkun á blöðruhálskirtli eða þarmalömun og önnur svipuð einkenni.

#### Lifrarstarfsemi

Tímabundin og einkennalaus hækkun á lifrar amínótransferösum ALT og AST hefur stundum verið lýst, sérstaklega í upphafi meðferðar. Gæta skal varúðar og eftirfylgni viðhöfð hjá sjúklingum með hækkað ALT og/eða AST, hjá sjúklingum sem hafa einkenni um skerta lifrarstarfsemi, hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem tengjast skertri lifrarstarfsemi og hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með lyfjum sem geta haft eituráhrif á lifur. Ef lifrabólga greinist (þ.m.t. lifrarfrumu, gallteppu- eða blandaður lifrarskaði) skal meðferð með olanzapini hætt.

#### Daufkyrningafæð

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa fækkun á hvítfrumum og/eða daufkyrningum hver sem orsök er, hjá sjúklingum sem fá lyf sem eru þekkt fyrir að valda daufkyrningafæð, hjá sjúklingum sem hafa minnkaða virkni beinmergs vegna lyfjanotkunar, hjá sjúklingum sem hafa minnkaða virkni beinmergs vegna annars sjúkdóms, geislameðferðar eða krabbameinslyfjameðferðar, og hjá sjúklingum sem hafa eósíníklafjöld eða mergfrumnafjölgunarsjúkdóma. Tilkynningar um daufkyrningafæð hafa verið algengar þegar olanzapin og valpróat eru gefin samhliða (sjá kafla 4.8).

#### Meðferð hætt

Bráðaeinkennum svo sem aukinni svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kvíða, ógleði eða uppköstum hefur sjaldan verið lýst (>0,01% og < 0,1%) þegar skyndilega er hætt notkun olanzapins til inntöku.

#### QT bil

Klínískt marktæk lenging á QTc bili (Fridericia QT leiðrétt [QTcF]  $\geq$  500 millisekúndur [msek] á hvaða tímapunkti sem var eftir upphafspunkt meðferðar hjá sjúklingum með upphafsgildi QTcF < 500 msek) var sjaldgæf (0,1% til 1%) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu olanzapin til inntöku og enginn marktækur munur var á tengdum einkennum frá hjarta samanborið við

lyfleysu. Í klínískum rannsóknum með olanzapín stungulyfsstofni, lausn eða ZYPADHERA, var olanzapín ekki tengt varanlegri lengingu á QT eða á QTc bili. Hins vegar skal fara varlega þegar olanzapín er gefið samtímis öðrum lyfjum sem vitað er að geta lengt QTc bilið, sérstaklega hjá öldruðum, hjá sjúklingum með meðfætt lengt QT heilkenni, hjartabilun, þykkun hjartavöðva, kalíumskort í blóði eða magnesíumskort í blóði.

### Segarek

Sjaldgæfar ( $\geq 0,1\%$  og  $< 1\%$ ) tilkynningar hafa borist um segarek í bláæðum á meðferðartíma með olanzapíni. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakatengsl milli segareks í bláæðum og meðferðar með olanzapíni. Hins vegar er þekkt að sjúklingar með geðklofa hafa oft áunna áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum. Því er mikilvægt að greina alla mögulega áhættuþætti fyrir segareki, t.d. að sjúklingar séu rúmliggjandi, og gera fyrirbyggjandi ráðstafanir.

### Almenn áhrif á miðtaugakerfi

Vegna megináhrifa olanzapíns á miðtaugakerfið, skal gæta varúðar við samtímis notkun annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið og áfengis. Þar sem olanzapín sýnir anddópamínvirkni *in vitro*, getur það minnkað áhrif efna sem hafa beina eða óbeina dópamínvirkni.

### Flog

Olanzapín skal notað með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog eða hafa sjúkdóma sem geta lækkað krampaþröskuldinn. Flog sjást sjaldan hjá sjúklingum sem fá meðferð með olanzapíni. Í flestum tilvikum er jafnframt um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum.

### Síðkomnar hreyfitruflanir

Í samanburðarrannsóknum við aðra meðferð sem stóðu í allt að eitt ár voru hreyfitruflanir af völdum lyfja tölfraðilega marktækt sjaldnar tengdar olanzapíni. Hins vegar aukast líkur á síðkomnum hreyfitruflunum við langtíma notkun og ef hreyfitruflanir koma fram í sjúklingi sem fær olanzapín, skal meta hvort lækka skuli lyfjaskammtinn eða hætta notkun lyfsins. Slík einkenni geta versnað tímabundið eða jafnvel komið fram eftir að notkun lyfsins hefur verið hætt.

### Réttstöðu þrýstingsfall

Réttstöðu þrýstingsfall kom stundum fyrir hjá eldra fólki í klínískum rannsóknum á olanzapíni. Mælt er með því að mæla reglulega blóðþrýsting hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

### Skyndilegur hjartadauði

Í tilkynningum eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik skyndilegs hjartadauða hjá sjúklingum á olanzapíni. Í afturvirkri áhorfsrannsókn á rannsóknarþýði, var hættan á mögulegum skyndilegum hjartadauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með olanzapíni tvöfalt hærri en hættan hjá sjúklingum sem ekki nota geðrofslyf. Í rannsókninni var hættan af notkun olanzapíns sambærileg við hættuna af völdum óhefðbundinna geðrofslyfja sem tekin voru með í safngreiningunni.

### Börn

Olanzapín er ekki ætlað til notkunar hjá börnum eða unglíngum. Rannsóknir á sjúklingum á aldrinum 13-17 ára hafa sýnt ýmsar aukaverkanir, þar með talið þyngdaraukningu, breytingar á efnaskiptum og hækkun prólaktín gilda (sjá kafla 4.8 og 5.1).

### Notkun lyfsins hjá öldruðum (>75 ára)

Engar upplýsingar eru til um notkun ZYPADHERA hjá sjúklingum eldri en 75 ára. Vegna efna- og lífeðlisfræðilegra breytinga og vöðvarýmnunar er ekki mælt með að hefja notkun lyfsins hjá þessum sjúklingahópi.

### Natríum

Eftir blöndun inniheldur lyfið minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem geta valdið blóðþrýstingslækkun eða eru róandi (sjá kafla 4.4).

### Mögulegar milliverkanir við olanzapín

Þar sem olanzapín er umbrotið um CYP1A2, geta efni sem örva eða letja þetta ísóensím haft áhrif á lyfjahvörf olanzapíns.

### VirkJun CYP1A2

Umbrot olanzapíns geta örvast af reykingum og karbamazepíni, sem getur leitt til lægri þéttni olanzapíns. Einungis hefur orðið vart við væga eða meðal aukningu á úthreinsun olanzapíns. Líklega eru klínísk áhrif takmörkuð, en klínískt eftirlit er ráðlegt og gefa má hærri skammta ef með þarf (sjá kafla 4.2).

### Hömlun CYP1A2

Fluvoxamín er sértækur CYP1A2 hemill, sem hefur sýnt marktæk hemjandi áhrif á umbrot olanzapíns. Meðalhækkun  $C_{max}$  olanzapíns eftir gjöf fluvoxamíns var 54% hjá konum sem reyktu ekki og 77% hjá körlum sem reyktu. Meðalhækkun olanzapín AUC var 52% annars vegar og 108% hins vegar hjá sömu hópum. Íhuga skal lægri byrjunarskammt olanzapíns hjá sjúklingum sem fá fluvoxamín eða aðra CYP1A2 hemla, svo sem ciprofloxacín. Íhuga skal lækkun skammta olanzapíns ef lyfjameðferð er hafin með CYP1A2 hemli.

Ekki hafa fundist merki um að flúoxetín (CYP2D6 hemill), einstakir skammtar af sýrubindandi lyfjum (ál-, magnesíumsambönd) eða cimetidíni hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf olanzapíns.

### Hugsanleg áhrif olanzapíns á önnur lyf

Olanzapín getur dregið úr áhrifum lyfja sem hafa bein eða óbein dópamínörvandi áhrif.

Olanzapín hemur ekki aðal CYP450 ísóensímín *in vitro* (t.d. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Því er ekki búist við milliverkunum, sem hefur verið staðfest í *in vivo* rannsóknum þar sem ekki hefur fundist hömlun á umbrotum eftirtalinna lyfja: þríhringlaga þunglyndislyf (svarar að mestu leyti til CYP2D6 kerfisins), warfarín (CYP2C9), teófýllín (CYP1A2) eða díazepam (CYP3A4 og 2C19).

Olanzapín olli engum milliverkunum þegar það var gefið samhliða litíum eða biperídeni.

Mælingar á plasmáþéttni valpróats benda ekki til að breyta þurfi skammtastærðum valpróats, eftir að samhliða gjöf olanzapíns er hafin.

### Almenn áhrif á miðtaugakerfi

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem neyta áfengis eða annarra lyfja sem geta haft bælandi áhrif á miðtaugakerfið.

Ekki er mælt með samhliða notkun olanzapíns og parkinsonslyfja hjá sjúklingum með parkinsonssjúkdóm og vitglöp (sjá kafla 4.4).

### QTc bil

Gæta skal varúðar ef olanzapín er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QTc bil (sjá kafla 4.4).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Meðganga

Ekki eru fyrirliggjandi nægar rannsóknir með samanburðarhóp á lyfinu hjá þunguðum konum. Konum er ráðlagt að láta lækni sinn vita ef þær eru þungaðar eða ráðgera barneignir meðan þær taka lyfið. Þar



sem þekking á áhrifum lyfsins á fóstur er takmörkuð skal olanzapín einungis notað hjá þunguðum konum ef ávinningur af meðferðinni er talinn réttlæta áhættuna fyrir fóstrið.

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðlyfjum (þ.m.t. olanzapíni) síðustu þrjú mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndrunga, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum.

#### Brjóstgjöf

Olanzapín til inntöku var skilið út í brjóstamjólk í rannsókn á brjóstgjöf hjá heilbrigðum konum. Þegar jafnvægi hafði verið náð var áætlað að barnið væri að meðaltali útsett (mg/kg) fyrir 1,8% af olanzapín skammti móður. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa ekki barn á brjósti meðan á töku olanzapíns stendur.

#### Frjósemi

Áhrif á frjósemi eru óþekkt (sjá kafla 5.3 um forklínískar upplýsingar)

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þar sem olanzapín getur valdið syfju og svima er sjúklingum ráðlagt að gæta varúðar við stjórnun véla, þar með talið akstur bifreiðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum það sem eftir er dags eftir hverja inndælingu vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkun eftir inndælingu, sem leiðir til sömu einkenna og einkenni ofskömmtunar af völdum olanzapíns (sjá kafla 4.4).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

##### *Aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun olanzapín pamoats*

Aukaverkanir eftir inndælingu hafa komið fram eftir notkun ZYPADHERA og leitt til einkenna sem líkjast ofskömmtun af völdum olanzapíns (sjá kafla 4.2 og 4.4). Klínísk einkenni voru róun (allt frá vægum upp í alvarleg eins og dá) og/eða óráð (þar með talið ringlun, vistarfíring, uppnám, kvíði og önnur vitsmunaleg skerðing). Önnur einkenni sem skráð voru, eru m.a. utanstrýtu heilkenni, þvöglumælg, hreyfitruflun, árásarhneigð, sundl, slappleiki, háþrýstingur eða hugsanlega krampar.

Aðrar aukaverknir sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ZYPADHERA eru svipaðar og þær sem tilkynntar hafa verið fyrir olanzapín til inntöku. Í klínískum rannsóknum er róun eina aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið í tölfræðilega hærri tíðni en hjá ZYPADHERA (ZYPADHERA 8,2%, lyfleysa 2,0%). Meðal allra sjúklinga sem hafa verið meðhöndlaðir með ZYPADHERA, var tilkynnt um róun hjá 4,7% sjúklinga.

Í klínískum rannsóknum með ZYPADHERA var tíðni aukaverkana tengdum stungustað um það bil 8%. Algengasta aukaverkunin sem tengist stungustað og tilkynnt var um var verkur (5%), sumar aðrar aukaverkanatilkynningar tengdar stungustað (algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst): hnútamyndun, regnbogaróða lík viðbrögð, almenn viðbrögð á stungustað, erting, bjúgur, marblettir, blæðing, deyfing. Þessar aukaverkanir komu fram hjá um það bil 0,1% til 1,1% sjúklinga.

Við endurskoðun öryggisupplýsinga úr klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu, kom fram að mjög sjaldan var greint frá ígerð á innrennslisstað ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

##### *Aukaverkanir sem fram hafa komið við notkun olanzapíns*

Eftirfarandi aukaverkunum hefur verið lýst eftir gjöf olanzapíns.

### Fullorðnir

Algengustu aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar (hafa sést í  $\geq 1\%$  sjúklinga) og tengjast notkun olanzapins í klínískum rannsóknum eru svefnhöfgi, þyngdaraukning, eósínfíklafjöld, hækkað prólaktín, kólesteról, sykur og þríglyseríðar (sjá kafla 4.4), sykur í þvagi, aukin matarlyst, sundl, hvíldaróþol, parkinsonseinkenni, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4), hreyfitruflun, réttstöðuþrýstingsfall, andkólinvirkni, tímabundin einkennalaus hækkun á lifrar amínótransferösom (sjá kafla 4.4), útbrot, þróttleysi, þreyta, hiti, liðverkir, hækkaður alkalískur fosfatasi, hár gammaglútamýltransferasi, há þvagsýra, hár kreatínfosfókínasi og bjúgur.

### Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu

Eftirfarandi tafla með aukaverkunum og rannsóknaniðurstöðum byggist á aukaverkanatilkyningum eftir markaðsetningu og úr klínískum rannsóknum. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Eftirfarandi tíðniflokkun er notuð: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliðgjandi gögnum).

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>				
	Eósínfíklafjöld Hvítfrumnafæð <sup>10</sup> Daufkyrningafæð <sup>10</sup>		Blóðflagnafæð <sup>11</sup>	
<b>Ónæmiskerfi</b>				
		Ofnæmisviðbrögð <sup>11</sup>		
<b>Efnaskipti og næring</b>				
Þyngdaraukning <sup>1</sup>	Hækkuð kólesterólgildi <sup>2,3</sup> Hækkaður blóðsykur <sup>4</sup> Hækkaðir þríglyseríðar <sup>2,5</sup> Sykur í þvagi Aukin matarlyst,	Þróun eða versnun sykursýki, stundum með ketónblóðsýringu eða dáí, þar með talin fáein dauðsföll (sjá kafla 4.4) <sup>11</sup> .	Lágur líkamshiti <sup>12</sup>	
<b>Taugakerfi</b>				
Svefnhöfgi	Sundl, Hvíldaróþol <sup>6</sup> , Parkinsonseinkenni <sup>6</sup> Hreyfitruflun <sup>6</sup>	Tilkynnt var um flog þar sem í flestum tilfellum var um að ræða sögu um flog eða áhættuþætti sem auka líkur á flogum <sup>11</sup> . Truflun á vöðvaspennu (þar á meðal augnknattahreyfingar) <sup>11</sup> Síðkomnar hreyfitruflanir <sup>11</sup> Minnisleysi <sup>9</sup> Þvoglumælggi Stam <sup>11</sup> Fótaóeirð <sup>11</sup>	Illkynja sefunar heilkenni (sjá kafla 4.4) <sup>12</sup> . Fráhvarfseinkenni <sup>7, 12</sup>	
<b>Hjarta</b>				
		Hægsláttur Lenging á QT bili (sjá kafla 4.4)	Sleglahraðsláttur/tif, skyndidauði (sjá kafla 4.4) <sup>11</sup>	

<b>Æðar</b>				
Réttstöðu þrýstingsfall <sup>10</sup>		Segarek (þar með talið lungnablóðrek og segamyndun í djúplægri bláæð) (sjá kafla 4.4)		
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>				
		Blóðnasir <sup>9</sup>		
<b>Meltingarfæri</b>				
	Væg, skammvinn andkólinvirk áhrif þar með talin hægðatregða og munnþurrkur.	Þaninn kviður <sup>9</sup> Ofseyting munnvatns <sup>11</sup>	Brisbólga <sup>11</sup>	
<b>Lifur og gall</b>				
	Skammvinn, einkennalaus hækkun á lifrar amínótransferösum (ALT, AST), sérstaklega í byrjun meðferðar (sjá kafla 4.4).		Lifrabólga (þ.m.t. lifrarfrumu-, gallteppu- eða blandaður lifrarskaði) <sup>11</sup>	
<b>Húð og undirhúð</b>				
	Útbrot	Ljósnaemisviðbrögð Skalli		Lyfjaviðbrögð með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>				
	Liðverkir <sup>9</sup>		Rákvöðvasundrun <sup>11</sup>	
<b>Nýru og þvaggfæri</b>				
		Þvagleki Þvagteppa Þvagtregða <sup>11</sup>		
<b>Meðganga, sængurlega og burðarmál</b>				
				Fráhvarfseinkenni nýbura (sjá kafla 4.6)
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>				
	Risvandamál hjá körlum Minnkuð kynhvöt hjá körlum og konum	Tíðateppa Brjóstastækkun Mjólkurflæði hjá konum Brjóstastækkun hjá körlum	Langvarandi stinning reðurs <sup>12</sup>	
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>				
	Þróttleysi Þreyta Bjúgur Hiti <sup>10</sup> Verkur á innrennslisstað		Ígerð á innrennslisstað	
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>				
Hækkað	Hækkaður	Hækkað heildar		

prólaktín í plasma <sup>8</sup>	alkalískur fosfatasi <sup>10</sup> Hár kreatín fosfókínasi <sup>11</sup> Hár gammaglutamýl-transferasi <sup>10</sup> Há þvagsýra <sup>10</sup>	bilirúbín		
---------------------------------	---	-----------	--	--

<sup>1</sup> Tekið var eftir klínískt marktækri þyngdaraukningu miðað við líkamsþyngdarstuðul (BMI) í upphafi. Í kjölfar skammtímameðferðar (miðgildi tímalengdar 47 dagar), var þyngdaraukning  $\geq 7\%$  af upphafsþyngd mjög algeng (22,2%),  $\geq 15\%$  var algeng (4,2%) og  $\geq 25\%$  var sjaldgæf (0,8%) Við langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur) var þyngdaraukning af upphafsþyngd í öllum flokkum mjög algeng;  $\geq 7\%$  (64,2%),  $\geq 15\%$  (31,7%),  $\geq 25\%$  (12,3%).

<sup>2</sup> Meðal hækkun á fastandi blóðfitum (heildarkólesteról, LDL kólesteról og þriglyseríðar) var meiri hjá sjúklingum sem höfðu engin einkenni um óeðlilega blóðfitu í upphafi.

<sup>3</sup> Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ( $< 5,17$  mmól/l) sem hækkðu upp í há gildi ( $\geq 6,2$  mmól/l). Breytingar á heildar fastandi kólesteróli sem var á jaðarmörkum í upphafi ( $\geq 5,17$  -  $< 6,2$  mmól/l) upp í há gildi ( $\geq 6,2$  mmól/l) voru mjög algengar.

<sup>4</sup> Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi ( $< 5,56$  mmól/l) sem hækkðu upp í há gildi ( $\geq 7$  mmól/l). Breyting á fastandi blóðsykri sem var á jaðarmörkum í upphafi ( $\geq 5,56$  mmól/l -  $< 7$  mmól/l) upp í há gildi ( $\geq 7$  mmól/l) var mjög algeng.

<sup>5</sup> Fastandi eðlileg gildi í upphafi ( $< 1,69$  mmól/l) sem urðu há ( $\geq 2,26$  mmól/l). Breyting á fastandi þriglyseríðum frá jaðargildum í upphafi ( $< 1,69$  mmól/l) -  $< 2,26$  mmól/l) í há ( $< 2,26$  mmól/l) var mjög algeng.

<sup>6</sup> Í klínískum rannsóknum, hefur nýgengi parkinsonseinkenna og truflaðrar vöðvaspennu hjá sjúklingum sem fengu olanzapín verið tölulega aukið, en ekki reynst tölfræðilega marktækt frábrugðið samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Sjúklingar sem fengu olanzapínmeðferð höfðu lægra nýgengi parkinsonseinkenna, hvíldarþols og truflaðrar vöðvaspennu en sjúklingar sem fengu títraða skammta af haloperíðóli. Vegna skorts á nákvæmum upplýsingum um einstaklingsbundnar bráðar og síðkomnar utanstrýtuheftrufnanir, er ekki enn hægt að segja til um hvort olanzapín valdi minni síðkomnum hreyfitruflunum og/eða öðrum síðkomnum utanstrýtuheilkennum.

<sup>7</sup> Tilkynnt hefur verið um bráð einkenni svo sem aukna svitamyndun, svefnleysi, skjálfta, kvíða, ógleði og uppköst þegar olanzapín notkun er hætt skyndilega.

<sup>8</sup> Í klínískum rannsóknum allt að 12 vikna löngum var plasmabéttni prólaktíns yfir efri mörkum viðmiðunargildis hjá um það bil 30% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með olanzapíni og höfðu eðlileg upphafsgildi prólaktíns. Hjá meirihluta þessara sjúklinga var hækkunin venjulega væg og hélst undir tvöföldum efri mörkum viðmiðunargildis.

<sup>9</sup> Aukaverkun sem kom fram í klínískum rannsóknum og fannst í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

<sup>10</sup> Metið sem mæld gildi í klínískum rannsóknum í gagnagrunni fyrir Olanzapín.

<sup>11</sup> Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni sem var ákvörðuð með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

<sup>12</sup> Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu og mælist með tíðni við efri mörk 95% öryggisbilsins, metið með því að nota gagnagrunn fyrir Olanzapín.

### Langtímanotkun (að minnsta kosti 48 vikur)

Hlutfall sjúklinga sem voru með neikvæðar, klínískt marktækar breytingar á líkamsþyngd, blóðsykri, heildar/LDL/HDL kólesteróli eða þriglýseríðum jókst með tíma. Hjá fullorðnum sjúklingum sem luku 9-12 mánaða meðferð, hægði á hækku á meðaltalsgildi blóðsykurs eftir um það bil 6 mánuði.

### Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Í klínískum rannsóknum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, var olanzapín meðferð tengd hærri dánartíðni og hærri tíðni heilaáfalla en lyfleysa (sjá einnig kafla 4.4). Mjög algengar aukaverkanir tengdar notkun olanzapíns hjá þessum sjúklingahópi voru óeðlilegt göngulag og byltur. Lungnabólga, hækkaður líkamshiti, þreyta, hörundsroði, ofsjónir og þvagleki voru algengar aukaverkanir.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðrof sem orsakast af lyfjum (dópamínvirk lyf) sem tengist parkinsonssjúkdómi, hafa tilkynningar um versnun parkinsonseinkenna og ofskynjanir verið mjög algengar og tíðari en af lyfleysu.

Í einni klínískri rannsókn á sjúklingum með geðhvarfasýki, sem fengu samsetta meðferð með valpróati og olanzapíni, var tíðni hlutleysiskyrningafæðar 4,1%; hugsanleg orsök var há plasmaþéttni valpróats. Þegar olanzapín var gefið samhliða litíum eða valpróati varð vart við aukningu (>10%) á eftirtöldum einkennum; skjálfta, munnþurrki, aukinni matarlyst og þyngdaraukningu. Tilkynningar um taltruflanir voru einnig algengar. Við meðferð með olanzapíni samhliða litíum eða divalproex varð þyngdaraukning  $\geq 7\%$  frá upphafsgildi hjá 17,4% sjúklinga meðan á bráðameðferð stóð (allt að 6 vikur). Langtíma (allt að 12 mánaða) fyrirbyggjandi meðferð við endurupptöku geðhvarfa með olanzapíni var tengd við þyngdaraukningu  $\geq 7\%$  frá upphafsgildi hjá 39,9% sjúklinga.

### Börn

Olanzapín er ekki ætlað til meðferðar hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri. Þrátt fyrir að ekki hafa verið framkvæmdar sérstakar rannsóknir til að bera saman unglíngum og fullorðna, hafa gögn frá klínískum rannsóknum hjá unglíngum verið borin saman við gögn úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum.

Í eftirfarandi töflu má sjá yfirlit yfir aukaverkanir hjá sjúklingum á unglíngsaldri (13-17 ára) sem hafa verið tilkynntar oftast en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í stuttum klínískum rannsóknum hjá unglíngum. Klínískt marktæk þyngdaraukning ( $\geq 7\%$ ) virðist koma oftast fyrir hjá unglíngum samanborið við fullorðna sem fá sambærilega skammta. Þyngdaraukningin og hlutfall sjúklinga á unglíngsaldri sem voru með klínískt marktæka þyngdaraukningu var meira við langtímanotkun (að minnsta kosti 24 vikur) heldur en við notkun í styttri tíma.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst Tíðniflokkun sem er notuð er eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ).

<b>Efnaskipti og næring</b> <i>Mjög algengar:</i> Þyngdaraukning <sup>13</sup> , hækkaðir þriglýseríðar <sup>14</sup> , aukin matarlyst <i>Algengar:</i> Hækkuð kólesterólgildi <sup>15</sup>
<b>Taugakerfi</b> <i>Mjög algengar:</i> Róandi áhrif (þar með talið: svefnsækni, þreyta, svefnhöfgi)
<b>Meltingarfæri</b> <i>Algengar:</i> Munnþurrkur
<b>Lifur og gall</b> <i>Mjög algengar:</i> Hækku á lifrar amínótransferösum (ALT, AST; sjá kafla 4.4).
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> <i>Mjög algengar:</i> Lækkun á heildar bilirubíni, hækkað GGT, hækkað prolaktín í plasma <sup>16</sup>

<sup>13</sup> Í kjölfar skammtímameðferðar (miðgildi tímalengdar 22 dagar) var þyngdaraukning  $\geq 7\%$  af grunnþyngd (kg) mjög algeng (40,6%) og  $\geq 15\%$  af grunnlíkamsþyngd var algeng (7,1%) og  $\geq 25\%$  var algeng (2,5%). Við langtímanotkun (að minnsta kosti 24 vikur), þyngdust 89,4% um  $\geq 7\%$ , 55,3% um  $\geq 15\%$  og 29,1% þyngdust um  $\geq 25\%$  af grunnþyngd.

<sup>14</sup> Miðað við eðlileg fastandi gildi í upphafi (<1,016 mmól/l) sem hækkuðu í há gildi (≥1,467 mmól/l) og breytingar sem urðu á fastandi gildum þríglýseríða frá því að vera jaðargildi í upphafi (≥ 1,106 mmól/l-≤1,467 mmól/l) í það að verða há (≥1,467 mmól/l).

<sup>15</sup> Breytingar á heildargildi fastandi kólesteróls frá því að vera eðlilegt í upphafi (< 4,39 mmól/l) í há gildi (≥ 5,17 mmól/l) voru algengar. Breytingar á heildargildi fastandi kólesteróls frá því að vera jaðargildi í upphafi (≥ 4,39 mmól/l-≤ 5,17 mmól/l) í há gildi (≤ 5,17 mmól/l) voru mjög algengar).

<sup>16</sup> Tilkynt var um hækkað prólaktín í plasma hjá 47,4 % sjúklinga á unglingsaldri.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Ef einkenni ofskömmunar eru í samræmi við aukaverkun eftir inndælingu, skal nota viðeigandi stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.4)

Þar sem minni líkur eru á ofskömmun með lyfjagjöf með inndælingu en með lyfjum til inntöku, er vísað í upplýsingar fyrir olanzapín til inntöku hér að neðan:

#### Einkenni

Mjög algeng einkenni ofskömmunar (>10 % tilvika) eru hraðsláttur, óróleiki/árásargirni, þvoglumælg, ýmis utanstrýtueinkenni og minnkuð meðvitund, allt frá róun til meðvitundarleysis.

Aðrar marktækar afleiðingar ofskömmunar eru rugl, krampar, meðvitundarleysi, hugsanlega illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), öndunarbæling, ásvelging, hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir (<2% ofskömmunartilfella) og hjarta- og öndunarstopp. Lýst hefur verið dauðsföllum eftir bráða ofskömmun eftir aðeins 450 mg, en einnig hefur verið lýst bráðri ofskömmun þar sem sjúklingur lifði eftir að hafa tekið 2 g af olanzapíni.

#### Meðferð

Það er ekki til neitt sértækt mótefni við olanzapíni. Ekki er mælt með að sjúklingur sé látinn kasta upp. Hefja má hefðbundna meðferð við ofskömmun (þ.e. magaskolun, gjöf lyfjakola). Gjöf lyfjakola samtímis inntöku olanzapíns minnkar aðgengi þess um 50-60%.

Hefja skal viðeigandi stuðningsmeðferð og fylgjast skal með starfsemi lífsnauðsynlegra líffæra, þar með talið meðferð við blóðþrýstingsfalli og blóðrásartruflunum og öndunarstuðning. Notið ekki adrenalín, dópamín eða önnur adrenvirk lyf sem hafa beta-virkni þar sem beta-örvun getur valdið enn meira blóðþrýstingsfalli. Vöktun á starfsemi hjarta- og æðakerfis er nauðsynleg til að greina hugsanlegar hjartsláttartruflanir. Nákvæmt lækisfræðilegt eftirlit með ástandi sjúklings skal fara fram uns honum batnar.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Geðlyf (psycholeptica), díazepín, oxazepín, tíazepín og oxepín, ATC flokkur N05AH03.

#### Lyfhrif

Olanzapín er geðrofslyf, virkt gegn geðhæð og geðsveiflum með víðtæk lyfhrif á mismunandi viðtakakerfi.

Í forklínískum rannsóknum sýndi olanzapín mismunandi sækni (K<sub>i</sub>; <100 nM) í serótónín 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; dópamín D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; kólinvirka M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> múskarín viðtaka; α<sub>1</sub>-adrenvirka og histamín H<sub>1</sub> viðtaka. Dýratilraunir með olanzapín bentu til að það hefði hamlandi áhrif á 5HT, dópamín og kólinvirkni sem samræmist því hvernig það binst við viðtakana. Olanzapín sýndi meiri sækni í serótónín 5HT<sub>2</sub> viðtaka en í dópamín D<sub>2</sub> viðtaka í *in vitro* rannsóknum og meiri áhrif á 5HT<sub>2</sub> virkni en D<sub>2</sub> virkni í *in vivo* líkönum. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir sýndu að olanzapín minnkaði sérstaklega taugaboð í mesólimbískum (A<sub>10</sub>) dópamínvirkum taugafrumum en hafði hins vegar lítil áhrif á striatum brautir (A<sub>9</sub>) sem hafa með hreyfingar að gera. Olanzapín dró úr meðvituðum og/eða ómeðvituðum varnarviðbrögðum, en það er próf sem segir til um sefandi verkun, við lægri skammta en valda dástjarfa, en það er verkun sem segir til um aukaverkanir á hreyfikerfi. Ólíkt sumum öðrum geðrofslyfjum, eykur olanzapín svörun í „kvíðastillingar“ prófi.

Í Positron Emission Tomografi (PET) rannsókn þar sem sjúklingar fengu meðferð með ZYPADHERA (300 mg/4 vikur) var meðal D<sub>2</sub> viðtaka binding 60% meiri í lok 6 mánaða tímabils, sem er sambærilegt við það sem sést í meðferð með olanzapín til inntöku.

### Klínísk virkni

Árangur með notkun ZYPADHERA sem meðferð og viðhaldsmeðferð við geðklofa er í samræmi við staðfest áhrif olanzapíns til inntöku.

Alls voru 1.469 sjúklingar með geðklofa sem tóku þátt í 2 lykilrannsóknum:

Sú fyrri, 8 vikna, samanburðarrannsókn við lyfleysu sem framkvæmd var á fullorðnum sjúklingum (n=404) og voru með bráða geðrofs einkenni. Sjúklingum var slembiraðað til að fá inndælingu með ZYPADHERA, 405 mg fjórðu hverja viku, 300 mg aðra hverja viku, 210 mg aðra hverja viku, eða lyfleysu aðra hverja viku. Geðlyf til inntöku voru ekki leyfð. Heildar skor jákvæðra og neikvæðra einkenna (PANSS, Total Positive and Negative Symptom Score) sýndi marktækann bata frá upphafi meðferðar (meðal grunnildi Total PANSS skor 101) til lokastigs (meðaltal breytinga 22,57; 26,32; 22,49 í þeirri röð) með hverjum skammti af ZYPADHERA (405 mg 4 hverja viku, 300 mg aðra hverja viku, og 200 mg aðra hverja viku) samanborið við lyfleysu (meðaltalsbreyting 8,51). Út frá heimsóknum sýndi meðatalsbreyting frá grunnildi til loksatigs í PANSS skorinu að á degi 3, höfðu sjúklingar í 300 mg/2 vikur og 405 mg/4 vikur meðferðarhópunum marktækt meiri minnkun í PANSS skori samnaborið við lyfleysu (-8,6; -8,2 og -5,2 í þeirri röð). Allir 3 ZYPADHERA meðferðarhóparnir sýndu tölfræðilega marktækan bata miðað við lyfleysu í lok fyrstu viku meðferðar. Þessar niðurstöður styðja verkun ZYPADHERA yfir 8 vikna meðferðartímabil og tekið var eftir áhrifum lyfsins strax á fyrstu viku eftir að meðferð með ZYPADHERA hófst.

Í annarri langtímarannsókn á sjúklingum með í klínískt stöðugu ástandi (n=1.065) (meðaltal heildar PANSS skors við grunnlínu 54,33 til 57,75) sem höfðu upphaflega fengið meðferð með olanzapín til inntöku í 4 til 8 vikur og var skipt upp, annað hvort í áframhaldandi meðferð með olanzapín til inntöku eða yfir í ZYPADHERA í 24 vikur. Uppbótarmeðferð með geðrofslyfjum til inntöku var ekki leyfð. ZYPADHERA meðferðarhóparnir 150 mg og 300 mg aðra hverja viku (skammtar teknir saman fyrir gagnagreiningu) og 405 mg fjórðu hverja viku voru ekki lakari en 10, 15 og 20 mg skammtar af olanzapín til inntöku teknir saman (skammtar teknir saman fyrir gagnagreiningu). Metið út frá hlutfalli versunar á einkennum geðklofa (hlutfall versunar, 10%, 10%, 7 % í þeirri röð). Versnun var metin eftir aukningu þátta PANSS út frá BPRS jákvæðum skala og sjúkrahúsinnlögn vegna versunar á geðrofs einkennum. Meðferðarhóparnir fengu 150 mg og 300 mg/2 vikur voru samanlagt ekki lakari en 405 mg/4 vikur (tíðni versunar 10% fyrir hvern hóp) á 24. viku meðferðar eftir slembiröðun.

### Börn

Rannsóknir á ZYPADHERA hafa ekki verið gerðar á börnum. Gögn um verkun lyfsins hjá unglíngum (13 til 17 ára) borin saman við viðmiðunarhóp takmarkast við gögn um verkun olanzapín til inntöku í skammta tíma við geðklofa (6 vikur) og geðhæð tengdri geðhvarfasýki I (3 vikur), með færri en 200 unglíngum. Olanzapín til inntöku var notað í breytilegum skömmtum með upphafsskammt 2,5 upp í 20 mg á dag. Meðan á meðferð með olanzapín til inntöku stóð, þyngdust unglíngarnir marktækt meira en fullorðnir á sömu meðferð. Breytingar á fastandi heildar kólesteróli, LDL kólesteróli, þríglyseríðum og prólaktíni (sjá kafla 4.4 og 4.8) voru meiri hjá unglíngum en hjá fullorðnum. Engin

gögn eru til frá samanburðarránsóknum um viðahald meðferðar né um öryggi til langs tíma (sjá kafla 4.4 og 4.8). Upplýsingar um langtíma öryggi eru einkum bundnar við gögn úr meðferðarprófun sem var óblinduð og án samanburðarhóps.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Umbrot olanzapins fer fram í lifur með samtengingu og oxun. Það umbrotsefni sem er í mestu magni í blóðrásinni er 10-N-glúkúroníð. Cýtókrómín P450-CYP1A2 og P450-CYP2D6 stuðla að myndun N-desmetyl og 2-hýdroxýmetyl sambanda en þessi umbrotsefni sýna í *in vivo* dýratilraunum marktækt minni lyfhrif en olanzapin. Aðal lyfhrif lyfsins koma frá óbreyttu olanzapini.

Eftir eina inndælingu í vöðva með ZYPADHERA byrjar sundrung olanzapins pamóats salts í vöðva og veldur þannig hægri samfelldri losun olanzapins í meira en 4 vikur. Losun lyfsins verður smátt og smátt minni milli 8 og 12 viku. Ekki er þörf á uppbótarmeðferð með geðrofslyfjum í upphafi ZYPADHERA meðferðar (sjá kafla 4.2).

Sambland losunar lyfs úr lyfjaforminu og skammtaáætlunar (inndæling í vöðva aðra til fjórðu hverja viku) leiðir til viðhald styrks olanzapins í plasma. Styrkur í plasma er mælanlegur nokkrum mánuðum eftir hverja inndælingu ZYPADHERA. Helmingunartími olanzapins eftir ZYPADHERA er 30 dagar samanborið við 30 klst. eftir inntöku. Frásög og brotthvarf er lokið um það bil sex til átta mánuðum eftir síðustu inndælingu.

### Dreifing

Olanzapin til inntöku dreifist hratt. Binding olanzapins við plasmaprótín er u.þ.b. 93 % þegar styrkur lyfsins var á bilinu 7-1.000 ng/ml. Í plasma er olanzapin aðallega bundið albúmíni og  $\alpha$ 1-sýru-glýkópróteini.

Eftir endurteknar lyfjagjafir með 150 til 300 mg ZYPADHERA á tveggja vikna fresti var 10 til 90 prósent af stöðugum styrk olanzapins í plasma milli 4,2 og 73,2 ng/ml. Styrkur olanzapins í plasma sem tekið var eftir á skammtabilinu 150 mg þriðju hverja viku til 300 mg aðra hverja viku sýndi meiri almenna útsetningu með hærri skömmtum af ZYPADHERA. Á fyrstu 3 mánuðum ZYPADHERA meðferðar, var vart við uppsöfnun ZYPADHERA en ekki var vart við neina viðbótar uppsöfnun með langtíma notkun (12 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu allt að 300 mg aðra hverja viku.

### Brotthvarf

Úthreinsun olanzapins úr plasma efti inntöku er lægri hjá konum (18,9 l/klst.) en hjá körlum (27,3 l/klst.), og hjá þeim sem ekki reykja (18,6 l/klst.) samanborið við þá sem reykja (27,7 l/klst.). Svipaðar niðurstöður komu fram á mismun á lyfjahvörfum í klíniskum ránsóknum á ZYPADHERA hjá körlum og konum og hjá þeim sem reykja og þeim sem ekki reykja. Samt sem áður er umfang áhrifa kyns, eða reykinga á úthreinsun olanzapins lítið í samanburði við heildar breytileika milli einstaklinga.

### Aldraðir

Engar sérstakar ránsóknir hafa verið gerðar á öldruðum með ZYPADHERA. Ekki er mælt með notkun ZYPADHERA fyrir aldraða nema búið sé að staðfesta þol og áhrif olanzapins til inntöku. Hjá öldruðum, heilbrigðum einstaklingum (65 ára og eldri) var meðalhelmingunartími brotthvarfs lyfsins lengri (51,8 samanborið við 33,8 klst) og úthreinsun lægri (17,5 samanborið við 18,2 l/klst.) en hjá fullorðnum einstaklingum. Breytileikinn í lyfjahvörfum lyfsins hjá öldruðum einstaklingum er innan eðlilegs breytileika hjá fullorðnum einstaklingum. Hjá 44 geðklofa sjúklingum >65 ára voru aukaverkanir eftir skammta á bilinu 5-20 mg/dag ekki frábrugðnar aukaverkunum fullorðinna sjúklinga.

### Skert nýrnastarfsemi

Samanburður á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun <10 ml/mín) við heilbrigða einstaklinga sýndi ekki marktækan mun á meðalhelmingunartíma brotthvarfs (37,7 samanborið við 32,4 klst.) né úthreinsun (21,2 samanborið við 25,0 l/klst.). Ránsókn á heildar umbroti olanzapins í líkamanum sýndi að um 57 % af geislamerktu olanzapini fannst í þvagi, að mestu



í formi umbrotsefna. Þó svo að ekki hafa verið gerðar rannsóknir á ZYPADHERA á sjúklingum með skerta nýrnastarfssemi, þá er ráðlagt að virk skammtaáætlun sem þolist vel með olanzapín til inntöku sé staðfest hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfssemi áður en meðferð með ZYPADHERA er hafin (sjá kafla 4.2).

#### Skert lifrarstarfssemi

Lítill rannsókn á áhrifum skerðingar á lifrarstarfssemi hjá 6 sjúklingum með skorpulífur sem skipti máli klínískt (Childs Pugh flokkur A (n = 5) og B (n = 1)) sýndi lítill áhrif á lyfjahvörf olanzapíns til inntöku (2,5 – 7,5 mg stakir skammtar): Hjá sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega vanstarfssemi lifrar var altæk úthreinsun lítilllega aukin og helmingunartími brotthvarfs styttri en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfssemi (n = 3). Meira var um reykingamenn meðal sjúklinga með skorpulífur (4/6; 67%) en meðal sjúklinga með eðlilega lifrarstarfssemi (0/3; 0%).

Þó svo að ekki hafa verið gerðar rannsóknir á ZYPADHERA á sjúklingum með skerta lifrarstarfssemi, þá er ráðlagt að virk skammtaáætlun sem þolist vel með olanzapín til inntöku sé staðfest hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfssemi áður en meðferð með ZYPADHERA er hafin (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn á gjöf olanzapíns til inntöku þar sem hvítum einstaklingum, Japönum og Kínverjum var gefið lyfið fannst enginn munur á lyfjahvörfum milli þessara þriggja hópa.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Framkvæmdar voru forklínískar rannsóknir á olanzapín pamóati einhýdrati. Helstu niðurstöður á rannsóknnum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta (rottur og hundar), í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldanid áhrifum og eiturverkunum á æxlun (rottur, kanínur) voru takmarkaðar við aukaverkanir á stungustað sem ekki var hægt að ákvarða NOAEL. Ekki komu fram nein ný eituráhrif vegna almennrar útsetningar fyrir olanzapín. Samt sem áður var almennur styrkur í plasma í þessum rannsóknnum almennt lægri en það sem sást í rannsóknnum á olanzapín til inntöku; því er vísað í upplýsingar hér að neðan um olanzapín til inntöku.

#### Bráðaeitrun (stakur skammtur)

Einkenni eiturverkana eftir inntöku hjá nagdýrum voru dæmigerð fyrir eitrunareinkenni öflugra geðrofslyfja: Vanvirkni, meðvitundarleysi, skjálfti, klónískir krampar, aukin munnvatnsmyndun og minnkuð þyngdaraukning. Miðgildi skammta sem ollu dauða voru u.þ.b. 210 mg/kg fyrir mús og 175 mg/kg fyrir rottur. Hundar lifðu af allt að 100 mg/kg í stökum skömmtum. Klínísk einkenni voru rón, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, aukin hjartsláttartíðni, öndunarerfiðleikar, þröng sjáldur og lystarleysi. Hjá öpum ollu stakir skammtar upp að 100 mg/kg kraftleysi og stærri skammtar ollu skertri meðvitund.

#### Eitranir við langvarandi töku lyfsins

Í rannsóknnum sem stóðu í allt að 3 mánuði hjá músum og í allt að 1 ár hjá rottum og hundum voru miðtaugakerfishömlun, andkólinvirk áhrif og breytingar á blóðhag mest áberandi. Það myndaðist þol gegn miðtaugakerfishömluninni. Ýmis vöxtur minnkaði við háa skammta. Afturkræfar breytingar sem voru í samræmi við hækkun á prolaktíni hjá rottum voru minnkuð þyngd eggjastokka og legs auk breytinga á slímhúð í leggöngum og mjólkurkirtlum.

Áhrif eitrana á blóðhag: í öllum dýrategundum sem voru rannsökuð sáust breytingar á blóðhag. Þar á meðal kom í ljós skammtaháð fækkun á hvítum blóðkornum í músum og ósértæk fækkun á hvítum blóðkornum í rottum. Engin merki sáust þó um eituráhrif á beinmerg. Afturkræf fækkun á hlutleysiskyrningum, blóðflögum eða blóðskortur kom í ljós í einstaka hundum, sem fengu 8 eða 10 mg/kg/dag (heildar olanzapín magn (AUC) var 12-15 sinnum hærra en hjá mönnum eftir 12 mg skammt). Hjá hundum með frumufæð urðu menn ekki varir við aukaverkanir á stofnfrumur og frumur í fjölgunarfasa í beinmerg.

#### Áhrif eitrana á frjósemi

Olanzapín olli ekki vansköpun hjá fósturum. Sefandi verkun lyfsins dró úr kynhvöt hjá karlkyns rottum. Áhrif á estroglótur komu fram við skammtinn 1,1 mg/kg (þrefaldur hámarksskammtur fyrir menn)

og 3 mg/kg skammtar höfðu áhrif á frjósemi rottna (nífaldur hámarksskammtur fyrir menn). Hjá afkvæmum rottanna sem höfðu fengið olanzapín sást seinkaður fósturþroski og tímabundin skert virkni.

#### Stökkbreytingar

Olanzapín olli ekki stökkbreytingum eða litningaskemmdum í fjölda staðlaðra prófa þar á meðal stökkbreytingarprófum á bakteríum og *in vitro* auk *in vivo* prófa á spendýrum þar sem lyfið var gefið til inntöku.

#### Krabbameinsvaldandi eiginleikar

Á grundvelli niðurstaðna úr tilraunum með mýs og rottur þar sem lyfið var gefið til inntöku var ályktað að olanzapín væri ekki krabbameinsvaldandi.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Stofn  
Engin

Leysir  
Karmellósanatríum  
Mannítól  
Pólýsorbat 80  
Vatn fyrir stungulyf  
Saltsýra (til að stilla sýrustig)  
Natríum hýdroxíð (til að stilla sýrustig)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem talin eru upp í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár

Eftir blöndun í hettuglasinu: 24 klst. Ef lyfið er ekki notað strax, skal hrista lausnina kröftuglega svo hún blandist aftur. Lausnina skal nota strax eftir að hún er dregin upp í sprautuna.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar í hettuglasinu í 24 klst. við 20-25 °C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lausnina samstundis. Ef lausnin er ekki notuð samstundis, eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 20-25°C.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

ZYPADHERA 210 mg duft: Tegund I, hettuglas úr gleri. Brómóbútýl tappi með rústrauðu innsigli.  
ZYPADHERA 300 mg duft: Tegund I, hettuglas úr gleri. Brómóbútýl tappi með ólífú grænu innsigli.  
ZYPADHERA 405 mg duft: Tegund I, hettuglas úr gleri. Brómóbútýl tappi með bláu innsigli.

3 ml leysir: Tegund I, hettuglas úr gleri. Brómóbútýl tappi með fjólurauðu innsigli.

Ein askja inniheldur eitt hettuglas af stofni og eitt hettuglas af leysi, eina 3 ml húðbeðssprautu með áfastri öryggisnál af nálarstærð 19, 38 mm, eina húðbeðsöryggisnál af nálarstærð 19, 38 mm og tvær húðbeðsöryggisnálar af nálarstærð 19, 50 mm.

## 6.6 Sérstakar varúðaráðstafanir við förgun

### **EINUNGIS ÆTLAÐ TIL NOTKUNAR DJÚPT Í ÞJÓVÖÐVA. SPRAUTIÐ EKKI Í BLÁÆÐ EÐA UNDIR HÚÐ.**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

#### Blöndun

#### **Skref 1: Undirbúningur tækja og efna**

Ráðlagt er að nota hanska þar sem ZYPADHERA getur haft ertandi áhrif á húð.

Blandið ZYPADHERA stungulyfsstofn forðadreifu aðeins með leysi fyrir stungulyf sem fylgir pakkningunni og notið hefðbundnar aðferðir um smitgát og blöndun stungulyfja.

#### **Skref 2: Ákvörðun magns leysis fyrir blöndun**

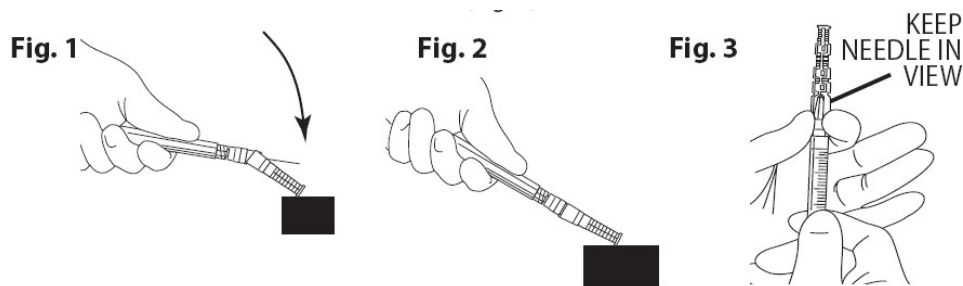
Taflan sýnir magn leysis sem þarf til að blanda ZYPADHERA stungulyfsstofn forðadreifu.

ZYPADHERA Styrkur í hettuglasi (mg)	Rúmmál leysis sem bæta á í (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Mikilvægt er að gera sér grein fyrir því að hettuglasið inniheldur meira magn leysis en þörf er á fyrir blöndunina.

#### **Skref 3: Blöndun ZYPADHERA**

1. Losið duftið með því að slá létt á hettuglasið.
2. Opnið pakkninguna með Hypodermic sprautu og nál með öryggisbúnaði. Opnið pokann á þynnunni og fjarlægið búnaðinn. Tengid sprautu (ef hún er ekki nú þegar tengd) við Luer tengi búnaðarins með léttri snúningshreyfingu. Festið nálina tryggilega á búnaðinn með því að þrýsta og snúa réttisælis, togið síðan nálarhlífina beint af nálinni. Ef þessum leiðbeiningum er ekki fylgt er hættu á nálarstungum fyrir slysi.
3. Dragið upp fyrirfram ákveðið magn leysis upp í nálina (skref 2).
4. Sprautið leysinum inn í hettuglasið með duftinu.
5. Dragið loft úr hettuglasinu til að jafna út þrýsting.
6. Fjarlægið nálina, haldið hettuglasinu upprétu til að koma í veg fyrir tap á leysi.
7. Tengid öryggisbúnað nálarinnar. Þrýstið nálinni inn í slíðrið með annarrar-handar tækni. Notið annarrar-handar tækni með því að þrýsta slíðrinu VARLEGA á móti flötu yfrborði. VIÐ ÞAÐ AÐ ÞRÝSTA SLÍÐRINU (mynd 1) FELLUR NÁLIN INN Í SLÍÐRIÐ (mynd 2).
8. Gangið úr skugga um að nálina sé vel inni í nálarhlífurinu. Fjarlægið aðeins búnaðinn frá sprautunni með nálina í slíðrinu þegar þess þarf með því að nota viðeigandi aðferð. Fjarlægið búnaðinn með því að grípa um nálarfestinguna (Luer hub) með þumalfingri og vísifingri og varist að hinir fingurnir snerti enda búnaðarins með nálaroddinum (mynd 3).



9. Sláið hettuglasinu ákveðið og endurtekið við hart yfirborð, varið með mjúku efni, þar til ekkert duft er sjáanlegt (sjá mynd A).



Mynd A: Sláið hettuglasinu ákveðið til að blanda lausnina

10. Skoðið lausnina í hettuglasinu með tilliti til agna. Óuppleyst duft sést sem gulir, þurrir klumpar sem festast við hettuglasið. Hugsanlega er þörf á að slá aukalega á hettuglasið ef enn eru klumpar til staðar (sjá mynd B).



Óuppleyst: klumpar sjáanlegir



Uppléyst: engir klumpar sjáanlegir

Mynd B: Leitið eftir óuppleystu dufti, og sláið aukalega á hettuglasið ef þess er þörf.

11. Hristið glasið kröftuglega þar til lausnin virðist einsleit og laus við allar agnir. Uppléyst lausnin verður gul og ógegnsæ (sjá mynd C).



Mynd C: Hristið glasið kröftuglega.

Ef froða myndast, látið hettuglasið standa og leyfið froðunni að setjast. Ef lausnin er ekki notuð strax, skal hrista hettuglasið kröftuglega til að blanda lausnina aftur. Blönduð ZYPADHERA lausn helst stöðug í allt að 24 tíma í hettuglasinu

### Lyfjagjöf

#### **Skref 1: Inndæling ZYPADHERA**

Taflan sýnir rúmmál ZYPADHERA stungulyfs sem á að dæla inn. Styrkur stungulyfs er 150 mg/ml af olanzapini.

Skammtur (mg)	Loka rúmmál til inndælingar (ml)
150	1,0

210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Ákveðið hvaða nálarstærð á að nota við lyfjagjöfina. Fyrir of feita sjúklinga er mælt með nálarstærð 50 mm fyrir inndælingu.
  - Ef nota á 50 mm nál fyrir inndælingu, festið 38 mm öryggisnálina á sprautuna til að draga upp það rúmmál sem á að nota.
  - Ef nota á 38 mm nál fyrir inndælingu, festið 50 mm öryggisnálina á sprautuna til að draga upp það rúmmál sem á að nota.
2. Dragið rólega upp það rúmmál sem við á. Einhver afgangur verður eftir af lyfinu í hettuglasinu.
3. Tengjið öryggisbúnað nálarinnar og fjarlægið nálina af sprautunni.
4. Setjið 50 mm eða 38 mm öryggisnálina sem valin hefur verið á sprautuna fyrir inndælingu. Dælið lausninni inn um leið og hún hefur verið dregin upp úr hettuglasinu.
5. Veljið og undirbúið stungustað á þjósvæði. **SPRAUTIÐ LYFINU EKKI Í ÆÐ EÐA UNDIR HÚÐ.**
6. Dragið inn í sprautuna í nokkrar sekúndur og tryggið að ekkert blóð komi upp í sprautuna eftir að nálinni er stungið í vöðvann. Ef eitthvað blóð kemur í sprautuna, skal farga sprautunni og undirbúa nýja blöndu. Inndælingin skal framkvæmd með stöðugum þrýstingi án hlés. **NUDDIÐ EKKI STUNGUSTAÐINN.**
7. Tengjið öryggisbúnað nálarinnar (mynd 1 og 2).
8. Fargið hettuglösunum, sprautunni, notuðum nálum, aukanálinni og öllum ónotuðum leysi í samræmi við gildandi reglur. Hettuglasið er einnota.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Þýskalandi.

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19/11/2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2013

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, <http://www.serlyfjaskra.is>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
  - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Kennsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsfólk (læknar, hjúkrunarfræðingar, lyfjafræðingar) skal innihalda eftirfarandi:

- 1) Lýsing á aukaverkun eftir lyfjagjöf
  - Fræðslu um tvö lyfjaform olanzapins til notkunar í vöðva, þar með talið mismunur á pakkningum
  - Lýsing á blöndun og rétttri aðferð við lyfjagjöf
  - Ráðleggingar um eftirlit með sjúklingi í 3 klst. á heilbrigðisstofnun eftir lyfjagjöf
  - Ráðleggingar um að rétt áður en sjúklingur yfirgefur stofnunina skuli staðfesta að hann sé vakandi, áttaður og engin einkenni séu um ofskömmun.
  - Ráðleggingar um að lengja skuli 3 tíma eftirlitið eins og við á í samræmi við klínísk einkenni hjá sjúklingum sem sýna einhver einkenni olanzapin ofskömmunar.
  - Ráðleggingar um að sjúklingar séu upplýstir um það að eftir lyfjagjöf, ættu þeir ekki að aka bíl né stjórna vélum það sem eftir er dags, ættu að vera vakandi yfir einkennum aukaverkunar eftir lyfjagjöf og ættu að geta leitað sér aðstoðar ef þörf er á
  - Lýsingu á algengustu einkennum ofskömmunar af völdum olanzapins sem eru einnig einkenni aukaverkunar eftir lyfjagjöf
  - Ráðleggingar um viðeigandi eftirlit ef vart verður við einkenni ofskömmunar þar til þau eru gengin til baka.

2) Mælt er með eftirliti með blóðsykri, blóðfitum og þyngd

- Tryggja að vitað sé um viðeigandi eftirlit með efnaskiptum með því að dreifa útgefnu efni um leiðbeiningar um meðferð við geðrofi.

Dreifa skal öryggiskorti til sjúklinga sem inniheldur eftirfarandi upplýsingar:

- Lýsingu á aukaverkun eftir lyfjagjöf
- Ráðleggingar um eftirlit í 3 klst. á heilbrigðisstofnun eftir lyfjagjöf
- Ráðleggingar um að sjúklingar séu upplýstir um það að eftir lyfjagjöf, ættu þeir ekki að aka bíl né stjórna vélum það sem eftir er dags, ættu að vera vakandi yfir einkennum aukaverkunar eftir lyfjagjöf og ættu að geta leitað sér aðstoðar ef þörf er á
- Lýsingu á algengustu einkennum ofskömmtnar af völdum olanzapins sem eru einnig einkenni aukaverkunar eftir lyfjagjöf
- Ráðleggingar um viðeigandi eftirlit ef vart verður við einkenni ofskömmtnar þar til þau eru gengin til baka



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**YTRI UMBÚÐIR ZYPADHERA 210 mg stungulyfsstofn og leysir.**

### 1. HEITI LYFS

ZYPADHERA 210 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa olanzapín

### 2. VIRK(T) EFNI

Olanzapín pamóat einhýdrat samsvarandi 210 mg olanzapín. Eftir blöndun: 150 mg/ml olanzapín.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni í leysinum eru karmellósanatríum, mannítól, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríum hýdroxíð.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Eitt hettuglas af stungulyfsstofni, forðadreifu.

Eitt hettuglas með 3 ml leysi.  
Ein húðbeðssprauta og öryggisnál.  
Þrjár húðbeðsöryggisnálar.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar í vöðva.  
Sprautið ekki í æð eða undir húð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP  
Hettuglas með dreifu eftir blöndun: 24 klst.  
Notið lausnina um leið og hún hefur verið dregin upp í sprautuna.

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Þýskalandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/479/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**LÍMMIÐI HETTUGLAS ZYPADHERA 210 mg stungulyfsstofn leysir og forðadreifa**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

ZYPADHERA 210 mg stungulyfsstofn, forðadreifa.  
olanzapin  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

210 mg

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI UMBÚÐIR ZYPADHERA 300 mg stungulyfsstofn og leysir.****1. HEITI LYFS**

ZYPADHERA 300 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa olanzapín

**2. VIRK(T) EFNI**

Olanzapín pamóat einhýdrat samsvarandi 300 mg olanzapín. Eftir blöndun: 150 mg/ml olanzapín.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni í leysinum eru karmellósanatríum, mannítól, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríum hýdroxíð.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Eitt hettuglas af stungulyfsstofni, forðadreifu.  
Eitt hettuglas með 3 ml leysi.  
Ein húðbeðssprauta og öryggisnál.  
Þrjár húðbeðsöryggisnálar.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar í vöðva.  
Sprautið ekki í æð eða undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Hettuglas með dreifu eftir blöndun: 24 klst.  
Notið lausnina um leið og hún hefur verið dregin upp í sprautuna.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Þýskalandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/479/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**LÍMMIÐI HETTUGLAS ZYPADHERA 300 mg stungulyfsstofn leysir og forðadreifa**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

ZYPADHERA 300 mg stungulyfsstofn, forðadreifa  
olanzapín  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

300 mg

**6. ANNAD**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**YTRI UMBÚÐIR ZYPADHERA 405 mg stungulyfsstofn og leysir.**

### 1. HEITI LYFS

ZYPADHERA 405 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa olanzapín

### 2. VIRK(T) EFNI

Olanzapín pamóat einhýdrat samsvarandi 405 mg olanzapín. Eftir blöndun: 150 mg/ml olanzapín.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni í leysinum eru karmellósanatríum, mannítól, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríum hýdroxíð.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Eitt hettuglas af stungulyfsstofni, forðadreifu.

Eitt hettuglas með 3 ml leysi.  
Ein húðbeðssprauta og öryggisnál.  
Þrjár húðbeðsöryggisnálar.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar í vöðva.  
Sprautið ekki í æð eða undir húð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP  
Hettuglas með dreifu eftir blöndun: 24 klst.  
Notið lausnina um leið og hún hefur verið dregin upp í sprautuna.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Þýskalandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/479/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**LÍMMIÐI HETTUGLAS ZYPADHERA 405 mg stungulyfsstofn leysir og forðadreifa**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

ZYPADHERA 405 mg stungulyfsstofn, forðadreifa  
olanzapin  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

405 mg

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**LÍMMIÐI HETTUGLAS LEYSIR FYRIR ZYPADHERA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

Leysir fyrir ZYPADHERA til notkunar i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

3 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**ZYPADHERA 210 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa**  
**ZYPADHERA 300 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa**  
**ZYPADHERA 405 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa**

olanzapín

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um ZYPADHERA og við hverju það er notað
2. Það sem þú þarft að vita áður en þér er gefið ZYPADHERA
3. Hvernig gefa á ZYPADHERA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ZYPADHERA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um ZYPADHERA og við hverju það er notað**

ZYPADHERA inniheldur virka efnið olanzapín. ZYPADHERA tilheyrir flokki lyfja sem nefnast geðrofslyf og er notað til að meðhöndla geðklofa, en það er sjúkdómur með einkennum eins og þegar menn heyra, sjá eða skynja hluti sem eru ekki til staðar, ranghugmyndir, óeðlileg tortryggni og ómannblendni. Einstaklingar með þennan sjúkdóm geta einnig verið þunglyndir, kvíðnir og spennir.

ZYPADHERA er ætlað fullorðnum sjúklingum sem hafa náð viðunandi stöðugleika með notkun olanzapíns til inntöku.

### **2. Það sem þú þarft að vita áður en þú færð ZYPADHERA**

**Ekki má nota ZYPADHERA**

- ef þú ert með ofnæmi fyrir olanzapíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). **Ofnæmisviðbrögð** geta lýst sér sem útbrot, kláði, bólga í andliti eða vörum eða mæði. Ef þú hefur orðið fyrir þessu áttu að láta hjúkrunarfræðing eða lækninn vita.
- ef þú hefur áður greinst með augnvandamál svo sem ákveðna tegund gláku (aukinn þrýstingur í auga).

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingi áður en þú færð ZYPADHERA

- **Sjaldgæf en alvarleg viðbrögð geta komið fram eftir hverja sprautu.** Fyrir kemur að ZYPADHERA fari of hratt inn í blóðrásina. Ef það gerist geta komið fram eftirfarandi einkenni eftir sprautuna. Stundum geta þessi einkenni valdið meðvitundarleysi.

- mikil syfja
- rugl
- skapstyggið
- sundl
- skortur á áttun
- kvíði

- árásarhneigð
- talerfiðleikar
- gangtruflanir
- krampar
- hækkaður blóðþrýstingur
- þróttleysi
- vöðvastífni eða riða

Venjulega ganga þessi einkenni til baka á 24 til 72 klukkustundum frá því að sprautan er gefin. Eftir hverja sprautu er fylgst með framangreindum einkennum í a.m.k. 3 klukkustundir á heilbrigðisstofnuninni.

Verið getur að þessi einkenni komi fram meira en 3 klukkustundum eftir að sprautan er gefin, þótt ólíklegt sé. Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef það gerist. Vegna þessarar áhættu áttu ekki að aka eða stjórna vélbúnaði það sem eftir er dags eftir hverja sprautu.

- Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þig sundlar eða ert að yfirliði kominn eftir sprautuna. Þá þarftu líklegast að liggja útaf þar til þér líður betur. Verið getur að læknirinn eða hjúkrunarfræðingur vilji mæla blóðþrýstinginn og púlsinn.
- Ekki er mælt með notkun ZYPADHERA **hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp** (ringlun og minnistap) því það getur valdið alvarlegum aukaverkunum.
- Örsjaldan kemur fyrir að lyf af þessari tegund valda óvenjulegum hreyfingum, einkum í andliti og á tungu eða blöndu hita, hraðari öndun, svitamyndun, vöðvastífni og svefndrunga eða syfju. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita án tafar ef þetta gerist eftir gjöf ZYPADHERA.
- Þyngdaraukning hefur sést hjá sjúklingum sem taka ZYPADHERA. Þú og læknirinn þinn skuluð fylgjast reglulega með þyngd þinni. Íhuga skal tilvísun til næringarfræðings eða aðstoð við áætlunargerð um sérfaði ef nauðsynlegt er.
- Há blóðsykursgildi og há gildi fitu (þríglýseríða og kólesteróls) hafa sést hjá sjúklingum sem taka ZYPADHERA. Læknirinn ætti að taka blóðpróf og athuga blóðsykursgildi og fitugildi áður en þú byrjar að nota ZYPADHERA og reglulega á meðan meðferð stendur.
- Segðu læknum ef þú eða einhver annar í fjölskyldu þinni er með sögu um blóðtappa, þar sem lyf eins og þetta hafa verið tengd myndun blóðtappa.

Ef þú hefur einhvern eftirtalinna sjúkdóma skaltu láta lækinn vita af því eins fljótt og auðið er:

- Heilablóðfall eða tímabundin blóðþurrð í heila (tímabundin einkenni heilablóðfalls)
- Parkinsonssjúkdómur
- Blöðruhálskirtilsvandamál
- Þrálát hægðatregða (þarmalömun)
- Lifrar- eða nýrnasjúkdómar
- Blóðsjúkdómar
- Ef þú hefur fengið hjartaáfall nýlega, ert með hjartasjúkdóm, þ.á m. holæðarskútaheilkenni (heilkenni sjúks sínushnúts), hvikula hjartaöng eða ert með lágþrýsting
- Sykursýki
- Flogaveiki
- Ef þú veist að þú gætir verið með saltskort vegna langvarandi alvarlegs niðurgangs og uppkasta (ógleði) eða vegna notkunar þvagræsilyfja (vatnslosandi töflur)

Sem varúðarráðstöfun getur verið að læknirinn fylgist með blóðþrýstingnum, ef þú ert **eldri en 65 ára**.

Ekki er ráðlagt að hefja notkun ZYPADHERA ef þú ert eldri en 75 ára.

## Börn og unglíngar

**ZYPADHERA er ekki ætlað sjúklingum undir 18 ára aldri.**

## Notkun annarra lyfja samhliða Zypadhera

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nauðsynlegt er að láta lækinn vita ef þú ert að taka:

- Lyf við parkinsons sjúkdómi
- Karbamazepin (lyf við flogaveiki og geðlyf), fluvoxamin (þunglyndislyf) eða ciprofloxacín (sýklalyf) - það getur verið nauðsynlegt að breyta ZYPADHERA skammtinum.

Þú gætir fundið fyrir sljóvgandi áhrifum ef ZYPADHERA er gefið samhliða lyfjum gegn þunglyndi eða lyfjum sem eru notuð til að meðhöndla kvíða eða svefnleysi (róandi lyf).

### **ZYPADHERA með áfengi**

Þú mátt ekki neyta áfengis af neinu tagi ef þú hefur fengið ZYPADHERA, þar sem áfengi samtímis ZYPADHERA getur verið sljóvgandi.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Þú ættir ekki að fá sprautuna ef þú ert með barn á brjósti, þar sem lítills háttar olanzapín getur borist í brjóstamjólk.

Eftirtalin einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað ZYPADHERA síðustu þrjá mánuði meðgöngu: skjálfti, stífleiki og/eða máttleysi í vöðvum, syfja, óróleiki, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við að matast. Ef einhver þessara einkenna koma fram hjá barninu getur verið nauðsynlegt að hafa samband við lækinn.

### **Akstur og notkun véla**

Stundaðu hvorki akstur né stjórnun vélbúnaðar það sem eftir er dags að lokinni hverri sprautu.

### **ZYPREXA inniheldur natríum**

Eftir blöndun inniheldur lyfið minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig gefa á ZYPADHERA**

Læknirinn ákveður hversu mikið þú þarft að fá af ZYPADHERA og hve oft þú þarft að fá sprautu. ZYPADHERA er gefið í 150 mg til 300 mg skömmtum á 2 vikna fresti eða 300 mg til 405 mg á 4 vikna fresti.

ZYPADHERA fæst í duftformi sem læknirinn eða hjúkrunarfræðingur blanda lyfið úr sem síðan verður sprautað í þjónöðva.

### **Ef stærri skammtur af ZYPADHERA en mælt er fyrir um er gefinn**

Lyf þetta er gefið undir eftirliti læknis og því er ólíklegt að þú fái of mikið.

Sjúklingar sem hafa fengið of mikið af olanzapíni hafa jafnframt fundið fyrir eftirfarandi einkennum:

- hröðum hjartslætti, æsingi/árásarhneigð, talerfiðleikum, óvenjulegum hreyfingum (sérstaklega í andliti eða tungu) og minnkaðri meðvitund.

Önnur einkenni geta verið:

- mikið rugl, krampar (flogaveiki), dá, blanda af hita, hraðari öndun, aukinni svitamyndun, vöðvastífni og svefnhöfga eða syfju; hægari öndun, ásvelgning, hár eða lágur blóðþrýstingur, óeðlilegur hjartsláttur.

Hafðu samstundis samband við lækinn eða sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna.

### **Ef þú missir af ZYPADHERA sprautu**

Ekki hætta meðferðinni bara af því að þér líður betur. Áríðandi er að þú haldir áfram að fá ZYPADHERA eins lengi og læknirinn hefur mælt fyrir um.



Ef þú missir af sprautu áttu að hafa samband við lækinn til að leggja á ráðin um næstu sprautu eins fljótt og auðið er.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur ZYPADHERA valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn samstundis vita ef þú verður var við eftirfarandi:

- mikil syfja, sundl, rugl, skortur á áttun, talerfiðleikar, gangtruflanir, vöðvastífni eða riða, þróttleysi, skapstyggi, árásarhneigi, kvíði, hækkun á blóðþrýstingi eða krampar og þetta getur valdið meðvitundarleysi. Þessar aukaverkanir geta stundum komið fram ef ZYPADHERA fer of hratt inn í blóðrásina (algeng aukaverkun sem getur haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- óeðlilegar hreyfingar (algeng aukaverkun sem getur haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) aðallega í andliti eða tungu,
- blóðsegar í æðum (sjaldgæf aukaverkun sem getur haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) sérstaklega í fótleggjum (einkenni geta verið bólga, verkur og roði á fótlegg), sem geta farið til lungnaeða og orsakað brjóstverk og öndunarerfiðleika. Leitaðu samstundis læknisaðstoðar ef þú verður var við einhver þessara einkenna.
- Sambland af hita, örari andardrætti, ofsvitnun, vöðvastífleika, svefnhöfga eða syfju (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aðrar algengar aukaverkanir (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eftir gjöf ZYPADHERA eru syfja og verkur á stungustað.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum) eftir gjöf ZYPADHERA er m.a. ígerð á innrennslisstað.

Vart hefur orðið við eftirfarandi aukaverkanir þegar olanzapín er gefið til inntöku, en þær geta komið fyrir eftir gjöf ZYPADHERA.

Aðrar mjög algengar aukaverkanir (geta haft áhrif hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru meðal annars þyngdaraukning, syfja, hækkun á gildi prolaktíns í blóði. Í upphafi meðferðar geta sumir einstaklingar fundið fyrir svima eða yfirlíði (með hægum hjartslætti) sérstaklega þegar risið er upp úr sitjandi eða liggjandi stöðu. Þetta hverfur vanalega af sjálfu sér, en ef það gerist ekki skaltu láta lækinn vita af því.

Aðrar algengar aukaverkanir (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) fela í sér: breytingar á gildum sumra blóðfrumna, þéttni blóðfitu og í upphafi meðferðar, tímabundin aukning lifrarensíma, hækkun blóðsykurs og á sykri í þvagi, hækkun blóðgilda þvagsýru og kreatín fosfókínasa, aukin hungurtilfinning, svimi, óróleiki, skjálfti, óeðlilegar hreyfingar (hreyfitruflun), hægðatregða, munnþurrkur, útbrot, máttleysi, mikil þreyta, vöðvasöfnun sem leiðir til þrota í höndum, á ökklum eða á fótum, hiti, liðverkir og kynlífsvandamál eins og minnkuð kynhvöt hjá körlum og konum eða stinningarvandamál hjá körlum.

Aðrar sjaldgæfar aukaverkanir (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) fela í sér: ofnæmi (t.d. bólgur í munnholi og hálsi, kláði, útbrot), greining á sykursýki eða versnun á einkennum sykursýki, sem einstaka sinnum tengist ketónblóðsýringu (ketónar í blóði og þvagi) eða meðvitundarleysi, flog, í flestum tilfellum höfðu sjúklingarnir sögu um flog (flogaveiki), vöðvastirðleiki eða krampar (að meðtöldum augnhreyfingum), fótaóeirð, talerfiðleikar, stam, hægur hjartsláttur, aukið næmi fyrir sólarljósi, blóðnasir, þaninn kvíður, slef, minnistap eða minnisskerðing, þvagleki, þvagteppa, hárlós, engar eða litlar tíðablæðingar, breyting á brjóstum hjá körlum og konum eins og óeðlileg mjólkurframleiðsla eða óeðlilegur vöxtur.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum) fela í sér: lækkun á líkamshita, óeðlilegur taktur í hjarta, skyndileg og óútskýrð dauðsföll, brisbólga sem orsakar mikla kviðverki, hita og slappleika, lifrarsjúkdómar sem koma fram sem gullituð húð og hvíta í augum, vöðvasjúkdómur sem kemur fram sem óútskýrðir verkir og lengd og/eða sársaukafull stinning. Örsjaldan koma fyrir aukaverkanir sem eru alvarleg ofnæmisviðbrögð til dæmis við lyfjum og birtast með fjölgun eósínfíkla og altækum einkennum (DRESS). DRESS kemur fyrst fram sem flensulík einkenni með útbrotum í andliti sem síðan breiðast út, háum hita, eitlastækkunum, hækkun á mæligildum lifrarsensíma í blóðprófum og fjölgun ákveðinnar tegundar af hvítum blóðkornum (eósínfíklager).

Aldraðir sjúklingar með vitglöp geta fengið heilablóðfall, lungnabólgu, þvagleka, geta hrasað, orðið mjög þreyttir, fengið ofsónir, hækkaðan líkamshita, hörundsroða og átt í erfiðleikum með gang meðan á töku olanzapins stendur. Tilkynt hefur verið um nokkur dauðsföll hjá þessum tiltekna sjúklingahópi.

Einkenni Parkinsonsveiki geta versnað hjá sjúklingum sem fá olanzapin.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á ZYPADHERA**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal gefa lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika dreifunnar í hettuglösunum í 24 klukkustundir við 20-25°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Sé það ekki gert eru geymslutímar í notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og eiga yfirleitt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 20-25°C. Notið ekki lyfið ef lausnin er mislit eða ef önnur sýnileg merki eru um skemmdir.

Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, á að hrista það kröftuglega svo það blandist aftur. Þegar búið er að draga blönduna upp úr hettuglasinu í sprautuna, á að nota hana tafarlaust.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **ZYPADHERA inniheldur**

**Virka innihaldsefnið** er olanzapin.

ZYPADHERA 210 mg: Hvert hettuglas inniheldur olanzapin pamoat einhýdrat sem samsvarar 210 mg af olanzapini.

ZYPADHERA 300 mg: Hvert hettuglas inniheldur olanzapin pamoat einhýdrat sem jafngildir 300 mg af olanzapini.

ZYPADHERA 405 mg: Hvert hettuglas inniheldur olanzapin pamoat einhýdrat sem jafngildir 405 mg af olanzapini.

Eftir blöndun: 1 ml af dreifu inniheldur 150 mg/ml af olanzapini.

**Innihaldsefni í leysinum** eru karmellósanatríum, mannítól, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríum hýdroxíð.

**Útlit ZYPADHERA og þakningastærðir**

ZYPADHERA stungulyfsstofn, forðadreifa, fæst sem gult duft í gegnsæju hettuglasi úr gleri. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur nota hettuglasið með leysi fyrir ZYPADHERA sem er tær, litlaus eða gulleit lausn í gegnsæju hettuglasi úr gleri til að blanda lyfið sem gefið er sem sprauta.

ZYPADHERA er stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa. Í einni öskju eru eitt hettuglas með stungulyfsstofni, forðadreifu, eitt hettuglas með 3 ml af leysi, ein sprauta með áfastri öryggisnál, 19 gauge, 38 mm, og þremur stökum öryggisnállum; einni 19 gauge, 38 mm nál og tveimur 19 gauge, 50 mm nállum.

**Markaðsleyfishafi**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Þýskalandi.

**Framleiðandi:**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, <http://www.serlyfjaskra.is>.

## UPPLÝSINGAR FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSFÓLK

### LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN OG LYFJAGJÖF

ZYPADHERA olanzapín stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa

**EINUNGIS ÆTLAÐ TIL NOTKUNAR Í ÞJÓVÖÐVA.  
SPRAUTIÐ EKKI Í BLÁÆÐ EÐA UNDIR HÚÐ.**

#### *Blöndun*

##### **Skref 1: Undirbúningur tækja og efna**

Pakkningin inniheldur:

- Eitt hettuglas af ZYPADHERA stungulyfsstofni, forðadreifu
- Eitt hettuglas með leysi fyrir ZYPADHERA
- Ein húðbeðssprauta og öryggisnál (*Hypodermic* búnaður)
- Ein húðbeðsöryggisnál af nálarstærð 19, 38 mm
- Tvær húðbeðsöryggisnálar af nálarstærð 19, 50 mm
- Fylgiseðill
- Spjald með leiðbeiningum um blöndun og lyfjagjöf (þessar leiðbeiningar)
- Hypodermic búnaður öryggisupplýsingar og notkunarleiðbeiningar



Ráðlagt er að nota hanska þar sem ZYPADHERA getur haft ertandi áhrif á húð.

Blandið ZYPADHERA stungulyfsstofn forðadreifu aðeins með leysi fyrir stungulyf sem fylgir pakkningunni og notið hefðbundnar aðferðir um smitgát og blöndun stungulyfja.

## Skref 2: Ákvörðun magns leysis fyrir blöndun

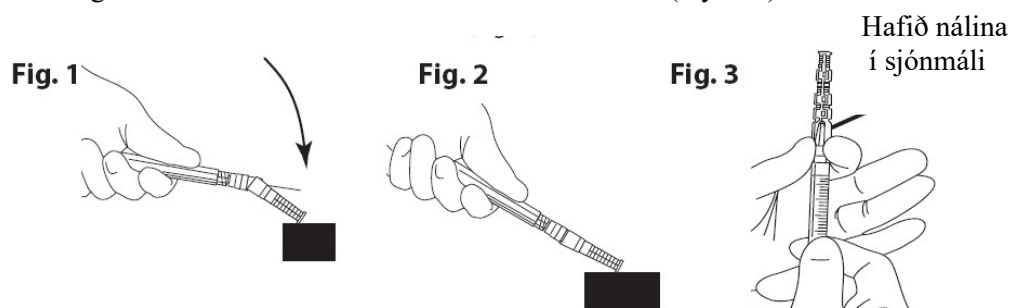
Taflan sýnir magn leysis sem þarf til að blanda ZYPADHERA stungulyfsstofn forðadreifu.

ZYPADHERA Styrkur í hettuglasi (mg)	Rúmmál leysis sem bæta á í (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Mikilvægt er að gera sér grein fyrir því að hettuglasið inniheldur meira magn leysis en þörf er á fyrir blöndunina.

## Skref 3: Blöndun ZYPADHERA

1. Losið duftið með því að slá létt á hettuglasið.
2. Opnið pakkninguna með Hypodermic sprautu og nál með öryggisbúnaði. Opnið pokann á þynnunni og fjarlægið búnaðinn. Tengid sprautu (ef hún er ekki nú þegar tengd) við Luer tengi búnaðarins með léttri snúningshreyfingu. Festið nálina tryggilega á búnaðinn með því að þrýsta og snúa réttisælis, togið síðan nálarhlífina beint af nálinni. Ef þessum leiðbeiningum er ekki fylgt er hættu á nálarstungum fyrir slysi.
3. Dragið upp fyrirfram ákveðið magn leysis upp í nálina (skref 2).
4. Sprautið leysinum inn í hettuglasið með duftinu.
5. Dragið loft úr hettuglasinu til að jafna út þrýsting.
6. Fjarlægið nálina, haldið hettuglasinu uppréttu til að koma í veg fyrir tap á leysi.
7. Tengid öryggisbúnað nálarinnar. Þrýstið nálinni inn í slíðrið með annarrar-handar tækni. Notið annarrar-handar tækni með því að þrýsta slíðrinu VARLEGA á móti flötu yfirborði. VIÐ ÞAÐ AÐ ÞRÝSTA SLÍÐRINU (mynd 1) FELLUR NÁLIN INN Í SLÍÐRIÐ (mynd 2).
8. Gangið úr skugga um að nálín sé vel inni í nálarhlífri. Fjarlægið aðeins búnaðinn frá sprautunni með nálina í slíðrinu þegar þess þarf með því að nota viðeigandi aðferð. Fjarlægið búnaðinn með því að grípa um nálarfestinguna (Luer hub) með þumalfingri og vísifingri og varist að hinir fingurnir snerti enda búnaðarins með nálaroddinum (mynd 3).



9. Sláið hettuglasinu ákveðið og endurtekið við hart yfirborð, varið með mjúku efni, þar til ekkert duft er sjáanlegt (sjá mynd A).



Mynd A: Sláið hettuglasinu ákveðið til að blanda lausnina

10. Skoðið lausnina í hettuglasinu með tilliti til agna. Óuppleyst duft sést sem gulir, þurrir klumpar sem festast við hettuglasið. Hugsanlega er þörf á að slá aukalega á hettuglasið ef enn eru klumpar til staðar (sjá mynd B).



Óuppleyst: klumpar sjáanlegir



Uppléyst: engir klumpar sjáanlegir

Mynd B: Leitið eftir óuppleystu dufti, og sláið aukalega á hettuglasið ef þess er þörf.

- Hristið glasið kröftuglega þar til lausnin virðist einsleit og laus við allar agnir. Uppléyst lausnin verður gul og ógegnisæ (sjá mynd C).



Mynd C: Hristið glasið kröftuglega.

Ef froða myndast, látið hettuglasið standa og leyfið froðunni að setjast. Ef lausnin er ekki notuð strax, skal hrista hettuglasið kröftuglega til að blanda lausnina aftur. Blönduð ZYPADHERA lausn helst stöðug í allt að 24 tíma í hettuglasinu

### Lyfjagjöf

#### Skref 1: Inndæling ZYPADHERA

Taflan sýnir rúmmál ZYPADHERA stungulyfs sem á að dæla inn. Styrkur stungulyfs er 150 mg/ml af olanzapíni.

Skammtur (mg)	Loka rúmmál til inndælingar (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Ákveðið hvaða nálarstærð á að nota við lyfjagjöfina. Fyrir of feita sjúklinga er mælt með 50 mm nálarstærð fyrir inndælingu.
  - Ef nota á 50 mm nál fyrir inndælingu, festið 38 mm öryggisnálinu á sprautuna til að draga upp það rúmmál sem á að nota.
  - Ef nota á 38 mm nál fyrir inndælingu, festið 50 mm öryggisnálinu á sprautuna til að draga upp það rúmmál sem á að nota.
- Dragið rólega upp það rúmmál sem við á. Einhver afgangur verður eftir af lyfinu í hettuglasinu.
- Tengið öryggisbúnað nálarinnar og fjarlægið nálinu af sprautunni.
- Setjið 50 mm eða 38 mm öryggisnálinu sem valin hefur verið á sprautuna fyrir inndælingu. Dælið lausninni inn um leið og hún hefur verið dregin upp úr hettuglasinu.
- Veljið og undirbúið stungustað á þjósvæði. **SPRAUTIÐ LYFINU EKKI Í ÆÐ EÐA UNDIR HÚÐ.**
- Dragið inn í sprautuna í nokkrar sekúndur og tryggið að ekkert blóð komi upp í sprautuna eftir að nálinni er stungið í vöðvann. Ef eitthvað blóð kemur í sprautuna, skal farga sprautunni og undirbúa nýja blöndu. Inndælingin skal framkvæmd með stöðugum þrýstingi án hlés. **NUDDIÐ EKKI STUNGUSTAÐINN.**
- Tengið öryggisbúnað nálarinnar (mynd 1 og 2).
- Fargið hettuglósunum, sprautunni, notuðum nálum, aukanálinni og öllum ónotuðum leysi í samræmi við gildandi reglur. Hettuglasið er einnota.