

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat olanzapine pamoaat mono-hydraat overeenkomend met 300 mg olanzapine. Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 150 mg olanzapine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder met verlengde afgifte en oplosmiddel voor suspensie voor injectie:

Poeder: gele vaste stof.

Oplosmiddel: heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

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

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

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

Voor gebruiksinstructies, zie rubriek 6.6.

Verwar ZYPADHERA 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte voor injectie niet met olanzapine 10 mg poeder voor oplossing voor injectie.

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

**Tabel 1 Aanbevolen doseringsschema voor ZYPADHERA in vergelijking met oraal olanzapine**

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

#### Dosisaanpassing

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

#### Suppletie

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

#### Overstappen op andere antipsychotica

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

#### Oudere patiënten

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

#### Patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie

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

#### Geslacht

De startdosis en het doseringsbereik hoeven niet routinematig aangepast te worden voor vrouwelijke patiënten t.o.v. mannelijke patiënten.

### Rokers

De startdosis en het doseringsbereik hoeven niet routinematig aangepast te worden voor niet-rokers t.o.v. rokers.

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

### Pediatrische patiënten

ZYPADHERA wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.  
Patiënten met een bekend risico van nauwekamerhoekglaucoom.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

### Gebruik bij patiënten die in een acute geagiteerde of ernstige psychotische staat verkeren

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

### Postinjectiesyndroom

Tijdens klinische pre-marketingonderzoeken zijn na een injectie met ZYPADHERA reacties gerapporteerd die gepaard gingen met klachten en symptomen die overeenkwamen met een overdosis olanzapine. Deze reacties deden zich bij < 0,1% van de injecties en ongeveer 2% van de patiënten voor. De meeste van deze patiënten ontwikkelden symptomen van sedatie (variërend van lichte sedatie tot coma) en/of delirium (waaronder verwardheid, desoriëntatie, opwinding, angst en andere cognitieve stoornissen). Andere waargenomen verschijnselen waren extrapiramidale symptomen, onduidelijke spraak, ataxie, agressie, duizeligheid, zwakte, hypertensie en convulsies. In de meeste gevallen ontstonden de aanvankelijke klachten en symptomen van deze reactie binnen 1 uur na de injectie. In alle gevallen werd gemeld dat de patiënt binnen 24-72 uur na de injectie volledig was hersteld. Reacties deden zich zelden (< 1 op de 1000 injecties) tussen 1 en 3 uur na de injectie voor, en zeer zelden (< 1 op de 10.000 injecties) na 3 uur. Patiënten dienen over dit mogelijke risico te worden ingelicht en na elke toediening van ZYPADHERA gedurende 3 uur in een gezondheidszorginstelling te worden geobserveerd.

De zorgverlener dient vóór de injectie gegeven wordt vast te stellen dat de patiënt niet alleen naar zijn bestemming zal reizen. Na elke injectie dient de patiënt minimaal 3 uur te worden geobserveerd door gekwalificeerd personeel in een gezondheidszorginstelling, voor het geval zich klachten of symptomen voordoen die overeenkomen met een overdosis olanzapine.

Men dient vast te stellen dat de patiënt alert en georiënteerd is en dat er geen klachten of symptomen van een overdosis zijn. Als een overdosis wordt vermoed, dient de bewaking van de patiënt onder nauwlettend medisch toezicht te worden voortgezet totdat onderzoek uitwijst dat de klachten en symptomen zijn verdwenen.

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

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

#### Bijwerkingen op de injectieplaats

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

#### Dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen

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

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

#### Ziekte van Parkinson

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

#### Maligne neurolepticasyndroom (MNS)

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

### Hyperglykemie en diabetes

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

### Lipidenveranderingen

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

### Anticholinergische activiteit

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

### Leverfunctie

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen ALAT en ASAT werden vaak waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden en deze waarden dienen periodiek te worden gecontroleerd bij patiënten met verhoogde ALAT en/of ASAT, bij patiënten met klachten en symptomen van leverstoornissen, bij patiënten met reeds bestaande aandoeningen met beperkte functionele leverreserve en bij patiënten die worden behandeld met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen. In gevallen dat hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel) is vastgesteld, dient de behandeling met olanzapine te worden gestaakt.

### Neutropenie

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

### Beëindiging van de behandeling

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

### QT-interval

In klinische onderzoeken met oraal olanzapine werd soms (0,1 tot 1%) een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF]  $\geq$  500 milliseconden [msec] op een willekeurig moment na aanvang bij patiënten met een QTcF-aanvangswaarde < 500 msec) gemeld bij patiënten

behandeld met olanzapine, zonder een significant verschil in cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. In klinische onderzoeken met olanzapine poeder voor oplossing voor injectie of ZYPADHERA was olanzapine niet geassocieerd met een aanhoudende toename van de absolute QT- of QTc-intervallen. Zoals bij andere antipsychotica is echter voorzichtigheid geboden wanneer olanzapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, vooral bij ouderen, patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

#### Trombo-embolie

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

#### Algemene werking op het zenuwstelsel

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

#### Convulsies

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

#### Tardieve dyskinesie

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

#### Orthostatische hypotensie

Tijdens klinische onderzoeken met olanzapine werd orthostatische hypotensie af en toe waargenomen bij ouderen. Zoals bij andere antipsychotica is het aanbevolen de bloeddruk regelmatig te meten bij patiënten ouder dan 65 jaar.

#### Plotselinge hartdood

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

#### Pediatrische patiënten

Olanzapine is niet geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van kinderen en adolescenten. Onderzoeken onder patiënten van 13 tot 17 jaar lieten diverse ongewenste bijwerkingen zien, zoals gewichtstoename, veranderingen in metabole parameters en stijgingen van prolactinespiegels. De uitkomsten op lange termijn gerelateerd aan deze bijwerkingen zijn niet onderzocht en blijven onbekend (zie rubriek 4.8 en 5.1).

#### Gebruik bij oudere patiënten (> 75 jaar)

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

#### Mogelijke interacties met invloed op olanzapine

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

#### Inductie van CYP1A2

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

#### Remming van CYP1A2

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

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

#### Mogelijkheid van olanzapine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

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

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

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

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

#### Zenuwstelselgeneesmiddelen

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

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

#### QTc-interval

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

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

#### Borstvoeding

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

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

Na injectie met ZYPADHERA hebben zich reacties van postinjectiesyndroom voorgedaan die leidden tot symptomen die overeenkomen met een overdosis olanzapine (zie rubriek 4.2 en 4.4). Klinische klachten en symptomen waren onder andere sedatie (variërend van lichte sedatie tot coma) en/of delirium (waaronder verwardheid, desoriëntatie, opwinding, angst en andere cognitieve stoornissen). Andere waargenomen verschijnselen waren extrapiramidale stoornissen, onduidelijke spraak, ataxie, agressie, duizeligheid, zwakte, hypertensie en convulsies.

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

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

De onderstaande bijwerkingen zijn waargenomen na orale toediening van olanzapine, maar kunnen ook optreden na toediening van ZYPADHERA.

### Volwassenen

De frequentst gemelde bijwerkingen (gezien bij  $\geq 1\%$  van de patiënten) tijdens de behandeling met olanzapine in klinisch onderzoek waren slaperigheid, gewichtstoename, eosinofilie, verhoogde prolactine-, cholesterol-, glucose- en triglyceridespiegels (zie rubriek 4.4), glucosurie, toegenomen eetlust, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme (zie rubriek 4.4), dyskinesie, orthostatistische hypotensie, anticholinerge effecten, voorbijgaande asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (zie rubriek 4.4), (huid)uitslag, asthenie, moeheid en oedeem.

De volgende tabel bevat een overzicht van bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken die via spontane meldingen en tijdens de klinische onderzoeken zijn gemeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 10\%$ ), vaak ( $\geq 1\%$  en  $< 10\%$ ), soms ( $\geq 0,1\%$  en  $< 1\%$ ), zelden ( $\geq 0,01\%$  en  $< 0,1\%$ ), zeer zelden ( $< 0,01\%$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
	Eosinofilie	Leukopenie Neutropenie	Trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			
			Allergische reactie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			
Gewichtstoename <sup>1</sup>	Verhoogde cholesterolspiegels <sup>2,3</sup> Verhoogde glucosespiegels <sup>4</sup> Verhoogde triglyceridespiegels <sup>2,5</sup> Glucosurie Toegenomen eetlust		Ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop (zie rubriek 4.4) Onderkoeling
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Somnolentie	Duizeligheid Acathisie <sup>6</sup> Parkinsonisme <sup>6</sup> Dyskinesie <sup>6</sup>		Convulsies waarbij in de meeste van deze gevallen een voorgeschiedenis van convulsies of risicofactoren voor convulsies zijn gemeld. Maligne neurolepticasyndroom (MNS) (zie rubriek 4.4.) Dystonie (inclusief oogdraaiingen) Tardieve dyskinesie Ontwenning- verschijnselen <sup>7</sup>
<b>Hartaandoeningen</b>			
		Bradycardie QT <sub>c</sub> -verlenging (zie rubriek 4.4)	Ventriculaire tachycardie/fibrillatie Plotselinge dood (zie rubriek 4.4)

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Bloedvataandoeningen</b>			
	Orthostatische hypotensie	Trombo-embolie (inclusief longembolie en diepveneuze trombose) (zie rubriek 4.4)	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			
	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief obstipatie en droge mond		Pancreatitis
<b>Lever- en galwegaandoeningen</b>			
	Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4).		Hepatitis (inclusief hepatocellulair, cholestatisch of gemengd leverletsel)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
	(huid)uitslag	Fotosensitieve reactie Alopecia	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>			
			Rabdomyolyse
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			
		Urine-incontinentie	Vertraagde urinelozing
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>			
			Neonataal geneesmiddel-onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>			
			Priapisme
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
	Asthenie Moehaid Oedeem		
<b>Onderzoeken</b>			
Verhoogde plasmaprolactine-spiegels <sup>8</sup>		Hoge creatinefosfokinase Verhoogde totale bilirubine	Verhoogde alkalinefosfatase

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

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

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

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

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

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

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

<sup>8</sup> In klinische onderzoeken tot 12 weken overschreden de plasmaprolactineconcentraties de bovenste limiet van de normale range bij ongeveer 30% van de met olanzapine behandelde patiënten met een normale uitgangsprolactinewaarde. Bij de meerderheid van deze patiënten waren de verhogingen in het algemeen bescheiden en bleven beneden twee keer de bovenste limiet van de normale range. Mogelijk geassocieerde borst- en menstrueel gerelateerde klinische manifestaties (bijv. amenorroe, vergrote borsten, galactorroe bij vrouwen en gynaecomastie/vergroete borsten bij mannen) kwamen bij met olanzapine behandelde patiënten in het algemeen soms voor. Mogelijk geassocieerde bijwerkingen op het gebied van seksueel functioneren (bijvoorbeeld erectiele disfunctie bij mannen en afgenomen libido bij beide geslachten) werden vaak waargenomen.

#### Langdurige blootstelling (tenminste 48 weken)

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

#### Aanvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties

In klinische onderzoeken bij oudere patiënten met dementie werd behandeling met olanzapine in verband gebracht met een hogere sterfte-incidentie en hogere incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo (zie ook rubriek 4.4). Zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van olanzapine in deze patiëntengroep waren abnormaal looppatroon en vallen. Pneumonie, verhoogde lichaamstemperatuur, lethargie, erytheem, visuele hallucinaties en urine-incontinentie werden vaak (1-10%) waargenomen.

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

In één klinisch onderzoek bij patiënten met bipolaire manie resulteerde de combinatietherapie van valproaat met olanzapine in een neutropenie-incidentie van 4,1%; mogelijk hebben hoge valproaatspiegels hiertoe bijgedragen. Olanzapine gaf, in combinatie met lithium of valproaat, een toename (≥ 10%) van tremor, droge mond, toename in eetlust en gewicht. Spraakstoornis werd

eveneens vaak gerapporteerd. Tijdens de behandeling met olanzapine in combinatie met lithium of valproaat werd een gewichtstoename van 7% of meer gezien ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 17,4% van de patiënten tijdens acute therapie (tot 6 weken). Langetermijnbehandeling met olanzapine (tot 12 maanden) ter preventie van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis werd in verband gebracht met een gewichtstoename van 7% of meer ten opzichte van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling bij 39,9% van de patiënten.

#### Pediatrische patiënten

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

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

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

<p><b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>  <i>Zeer vaak:</i> Gewichtstoename<sup>9</sup>, verhoogde triglyceridespiegels<sup>10</sup>, toegenomen eetlust.  <i>Vaak:</i> Verhoogde cholesterolspiegels<sup>11</sup></p>
<p><b>Zenuwstelselaandoeningen</b>  <i>Zeer vaak:</i> Sedatie (met inbegrip van: hypersomnie, lethargie, slaperigheid).</p>
<p><b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>  <i>Vaak:</i> Droge mond</p>
<p><b>Lever- en galwegaandoeningen</b>  <i>Zeer vaak:</i> Verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT/ASAT; zie rubriek 4.4).</p>
<p><b>Onderzoeken</b>  <i>Zeer vaak:</i> Afgenomen totaal bilirubine, toegenomen GGT, verhoogde plasmapolactinespiegels<sup>12</sup>.</p>

<sup>9</sup> Na kortetermijnbehandeling (mediane duur 22 dagen) kwam gewichtstoename van  $\geq 7\%$  van het lichaamsgewicht (kg) bij aanvang zeer vaak voor (40,6%),  $\geq 15\%$  van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (7,1 %) en  $\geq 25\%$  van het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor (2,5%). Bij langdurige blootstelling (tenminste 24 weken) kwam 89,4 %  $\geq 7\%$ , 55,3%  $\geq 15\%$  en 29,1%  $\geq 25\%$  van het lichaamsgewicht bij start van de behandeling aan.

<sup>10</sup> Er werd gezien dat normale nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ( $< 1,016$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 1,467$  mmol/l), en dat borderline nuchtere triglyceridespiegels bij aanvang ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>11</sup> Er werd vaak gezien dat normale nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ( $< 4,39$  mmol/l) naar een hoge spiegel toenamen ( $\geq 5,17$  mmol/l). Veranderingen van borderline nuchtere cholesterolspiegels bij aanvang ( $\geq 4,39$  mmol/l -  $< 5,17$  mmol/l) naar een hoge spiegel ( $\geq 5,17$  mmol/l) kwamen zeer vaak voor.

<sup>12</sup> Verhoogde plasmapolactinespiegels werden gemeld in 47,4% van de adolescente patiënten.

## 4.9 Overdosering

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

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

### Klachten en symptomen

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

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

### Behandeling van een overdosis

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

In preklinische onderzoeken vertoonde olanzapine een reeks van receptoraffiniteiten ( $K_i$ ; < 100 nM) voor serotonine 5HT<sub>2A/2C</sub>-, 5HT<sub>3</sub>- en 5HT<sub>6</sub>-receptoren, dopamine D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>- en D<sub>5</sub>-receptoren, cholinerge muscarinereceptoren (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>),  $\alpha_1$ -adrenerge receptoren en histamine H<sub>1</sub>-receptoren. Ethologisch onderzoek met olanzapine duidde op 5HT-, dopamine- en cholinerg antagonisme, overeenkomend met het receptorbindingsprofiel. Olanzapine vertoonde een hogere *in-vitro*-affiniteit voor serotonine 5HT<sub>2</sub>- dan dopamine D<sub>2</sub>-receptoren en grotere 5HT<sub>2</sub>-activiteit dan D<sub>2</sub>-activiteit in *in-vivo*-modellen. Elektrofysiologische onderzoeken toonden aan dat olanzapine selectief het vuren van de mesolimbische (A10) dopaminerge neuronen reduceert, terwijl het weinig effect heeft op de striatale (A9) banen betrokken bij motorische functies. Olanzapine verlaagde een geconditioneerde vermijdingsreactie, een test die voorspellend is voor antipsychotische activiteit, bij doses lager dan die welke katalepsie veroorzaken, een effect dat wijst op motorische bijwerkingen. Anders dan bij sommige andere antipsychotica neemt bij olanzapine de respons toe in een 'anxiolytische' test.

De effectiviteit van ZYPADHERA bij de behandeling en onderhoudsbehandeling van schizofrenie is consistent met de vastgestelde effectiviteit van de orale formulering van olanzapine.

In een Positron Emissie Tomografie (PET) onderzoek bij patiënten behandeld met ZYPADHERA (300 mg/4 weken) was de gemiddelde D<sub>2</sub>-receptorbezetting aan het eind van een periode van

6 maanden 60% of hoger. Dit niveau is consistent met het niveau dat tijdens behandeling met oraal olanzapine is gevonden.

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

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

#### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

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

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

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

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

Na herhaalde i.m. injecties met 150 tot 300 mg ZYPADHERA elke twee weken lagen het 10e tot 90e percentiel van 'steady-state'-plasmaconcentraties van olanzapine tussen 4,2 en 73,2 ng/ml. De plasmaconcentraties van olanzapine, waargenomen in het doseringsbereik van 150 mg elke 4 weken tot 300 mg elke 2 weken, zijn illustratief voor een verhoogde systemische blootstelling aan olanzapine bij hogere ZYPADHERA-doses. Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling met ZYPADHERA werd accumulatie van olanzapine waargenomen, maar er was geen additionele accumulatie bij langdurig gebruik (12 maanden) bij patiënten die elke twee weken een injectie met maximaal 300 mg kregen toegediend.

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

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

Bij rokers met een lichte leverfunctiestoornis was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (39,3 uur) na oraal toegediende olanzapine verlengd en de klaring (18,0 l/uur) afgenomen, analoog aan gezonde niet-rokers (48,8 uur en 14,1 l/uur, respectievelijk). Hoewel patiënten met een leverfunctiestoornis niet bij onderzoeken met ZYPADHERA betrokken waren, wordt aanbevolen voor deze patiënten een goed verdragen en effectief doseringsschema met oraal olanzapine in te stellen voordat behandeling met ZYPADHERA wordt gestart (zie rubriek 4.2).

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er is preklinisch veiligheidsonderzoek uitgevoerd met olanzapine pamoaat-monohydraat. In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses (rat, hond), een tweejarig carcinogeniteitsonderzoek met

ratten en onderzoeken naar reproductietoxiciteit (rat, konijn) bleven de voornaamste bevindingen beperkt tot reacties op de injectieplaats, waarvoor geen NOAEL kon worden vastgesteld. Er konden geen nieuwe toxische effecten als gevolg van systemische blootstelling aan olanzapine worden geïdentificeerd. De systemische concentraties waren in deze onderzoeken in het algemeen echter lager dan op effectniveaus in de orale onderzoeken. Daarom worden de gegevens voor oraal olanzapine hierna ter referentie vermeld.

#### Acute toxiciteit (na eenmalige dosis)

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

#### Toxiciteit na herhaalde toediening

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

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

#### Voortplantingstoxiciteit

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

#### Mutageniciteit

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

#### Carcinogeniciteit

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poeder

Geen hulpstoffen.

Oplosmiddel

Croscarmellose natrium

Mannitol

Polysorbaat 80

Water voor injectie

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

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

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

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

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen**

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

Alles van het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

## Reconstitutie

### STAP 1: Materialen voorbereiden

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

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

### STAP 2: Het volume van het oplosmiddel voor reconstitutie bepalen

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

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

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

### STAP 3: ZYPADHERA reconstitueren

1. Maak het poeder los door lichtjes tegen de injectieflacon te tikken.
2. Haal de Hypodermic Needle-Pro-injectiespuit en -naald met naaldbeschermingsmechanisme uit de verpakking.
3. Zuig het vooraf vastgestelde volume aan oplosmiddel (stap 2) op in de spuit.
4. Injecteer het oplosmiddel in de injectieflacon met het poeder.
5. Zuig lucht op om de druk in de flacon te normaliseren.
6. Verwijder de naald. Houd de injectieflacon hierbij rechtop om te voorkomen dat er oplosmiddel uitloopt.
7. Activeer het veiligheidsmechanisme van de naald. Druk de naald met één hand in de beschermhuls. Druk de beschermhuls hiertoe met één hand VOORZICHTIG tegen een vlakke ondergrond. TERWIJL U OP DE BESCHERMHULS DRUKT, WORDT DE NAALD GOED OPGESLOTEN IN DE HULS (Afbeelding 1 en 2).
8. Controleer visueel of de naald volledig in de beschermhuls is opgesloten (Afbeelding 3). Verwijder het Needle-Pro-mechanisme met de opgesloten naald alleen van de injectiespuit wanneer dat voor een specifieke medische procedure vereist is. Pak hiertoe de luer-aansluiting van het naaldbeschermingsmechanisme tussen duim en wijsvinger en houd de overige drie vingers uit de buurt van het uiteinde met de naaldpunt.



Afbeelding 1



Afbeelding 2



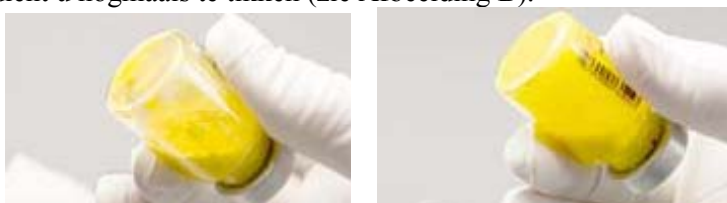
Afbeelding 3

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



Afbeelding A: Tik krachtig om te mengen.

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



Niet-gesuspendeerd: zichtbare klontjes      Gesuspendeerd: geen klontjes

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

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



Afbeelding C: Schud de injectieflacon krachtig.

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

### **Toediening**

#### **STAP 1: ZYPADHERA injecteren**

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

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

- Bepaal welke naald gebruikt zal worden om de injectie aan de patiënt toe te dienen. Voor obese patiënten wordt de 50 mm naald voor injectie aanbevolen:
  - Als de 50 mm naald voor de injectie wordt gebruikt, bevestig dan de 38 mm veiligheidsnaald aan de injectiespuit om het vereiste volume van de suspensie op te trekken.
  - Als de 38 mm naald voor de injectie wordt gebruikt, bevestig dan de 50 mm veiligheidsnaald aan de injectiespuit om het vereiste volume van de suspensie op te trekken.
- Trek langzaam de gewenste hoeveelheid op. Er blijft wat product in de injectieflacon achter.
- Activeer het veiligheidsmechanisme van de naald en verwijder de naald van de spuit.
- Bevestig de overgebleven veiligheidsnaald op de injectiespuit voorafgaand aan de injectie. Zodra de suspensie uit de injectieflacon is opgezogen, dient deze onmiddellijk te worden geïnjecteerd.

5. Selecteer een injectieplaats in de m. gluteus en bereid de injectieplaats voor. NIET INTRAVENEUS OF SUBCUTAAN INJECTEREN.
6. Aspireer na het inbrengen van de naald gedurende enkele seconden om te controleren of er geen bloed verschijnt. Als er bloed in de spuit wordt opgetrokken, gooit u de spuit en de dosis weg en start u de reconstitutie- en toedieningsprocedure opnieuw. De injectie moet met een gelijkmatige, continue druk worden uitgevoerd.

DE INJECTIEPLAATS NIET MASSEREN.

7. Activeer het veiligheidsmechanisme van de naald (Afbeelding 1 en 2).
8. Gooi de injectieflacons, injectiespuiten, naalden en niet-gebruikt oplosmiddel weg volgens de in de kliniek gebruikelijke procedures. De injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1 – 5, NL-3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/08/479/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

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

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

24 november 2011

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