

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olanzapin Apotex 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Olanzapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 63,17 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OLA“ über „2.5“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.

Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt.

Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Schizophrenie: Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag.

Manische Episoden: Die Anfangsdosis beträgt bei einer Monotherapie 15 mg, einmal täglich und 10 mg einmal täglich bei einer Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1).

Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag. Bei Patienten, die Olanzapin zur Behandlung einer manischen Episode erhalten haben, sollte die Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs mit derselben Dosis fortgesetzt werden. Falls erneut eine manische, gemischte oder depressive Episode auftritt, sollte die Olanzapin-Behandlung fortgesetzt werden (Dosisoptimierung entsprechend den Erfordernissen) mit einer ergänzenden Therapie der Stimmungssymptome, falls klinisch angezeigt.

Während der Behandlung einer Schizophrenie, einer manischen Episode und zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5-20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepaßt werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen.

Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird. Bei einer Beendigung der Olanzapin Behandlung sollte eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere

Eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg/Tag) wird üblicherweise nicht notwendig sein, sollte jedoch bei über 65-jährigen, wenn klinische Gründe dafür sprechen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten sollte eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg) in Betracht gezogen werden. In Fällen von mittelgradiger Leberinsuffizienz (Zirrhose, Child-Pugh Klasse A oder B) sollte die Anfangsdosis 5 mg betragen und nur mit Vorsicht erhöht werden.

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Olanzapin-Metabolisierung kann durch Rauchen beschleunigt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis könnte, wenn nötig, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen.

Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

Olanzapin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen. Bei jugendlichen Patienten wurde in Kurzzeitstudien ein größeres Ausmaß von Gewichtszunahme, Lipid- und Prolaktinveränderungen berichtet als in Studien bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten daher während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

Demenz assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht ist. In Placebo-kontrollierten Studien (über 6-12 Wochen) bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz kam es bei mit Olanzapin behandelten Patienten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten zu einer Zunahme der Häufigkeit von Todesfällen um das 2-fache (3,5% bzw. 1,5%). Die höhere Inzidenz von Todesfällen war nicht von der Olanzapin-Dosis (durchschnittliche tägliche Dosis 4,4 mg)

oder der Dauer der Behandlung abhängig. Risikofaktoren für eine höhere Sterblichkeit in dieser Patientengruppe können Alter > 65 Jahre, Dysphagie, Sedierung, Mangelernährung und Dehydrierung, Erkrankungen der Lunge (z.B. Pneumonie mit oder ohne Aspiration) oder die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen sein. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Inzidenz für Todesfälle unabhängig von diesen Risikofaktoren höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

In denselben klinischen Prüfungen wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken), einschließlich solcher mit tödlichem Verlauf, berichtet. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten traten zerebrovaskuläre Ereignisse 3-mal häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten (1,3% bzw. 0,4%). Bei allen mit Olanzapin oder Placebo behandelten Patienten, bei denen es zu einem zerebrovaskulären Ereignis kam, bestanden bereits vor der Behandlung Risikofaktoren. Als Risikofaktoren für ein zerebrovaskuläres Ereignis im Zusammenhang mit einer Olanzapin-Behandlung wurden ein Alter > 75 Jahre und eine Demenz vaskulärer oder gemischter Ursache identifiziert. Die Wirksamkeit von Olanzapin wurde in diesen Studien nicht belegt.

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelöste Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der Patienten zu Beginn mit der niedrigsten wirksamen Dosis von Antiparkinson-Arzneimitteln (Dopaminagonist) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit den gleichen Dosierungen der gleichen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, der mit der Einnahme von Neuroleptika zusammenhängt. Seltene, als MNS berichtete Fälle wurden auch im Zusammenhang mit Olanzapin erhalten. Klinische Manifestationen eines MNS sind eine Erhöhung der Körpertemperatur, Muskelrigidität, wechselnde Bewußtseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten oder unklares hohes Fieber bekommt ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS müssen alle Neuroleptika einschließlich Olanzapin abgesetzt werden.

Hyperglykämie und Diabetes

Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden gelegentlich berichtet, mitunter begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.8.). In einigen Fällen wurde eine vorherige Zunahme des Körpergewichts berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein könnte.

Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist ratsam, z.B. eine Bestimmung der Blutglukose zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in jährlichen Abständen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptomen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sollten regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung überwacht werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in vierteljährlichen Abständen.

Lipidveränderungen

In plazebokontrollierten klinischen Studien wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten

unerwünschte Veränderungen der Lipidwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8.). Lipidveränderungen sind zu behandeln, wie es klinisch erforderlich ist, insbesondere bei Patienten mit einer Lipidstoffwechselstörung und bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer solchen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend alle 5 Jahre.

Anticholinerge Wirkung

Obwohl Olanzapin in vitro eine anticholinerge Wirkung zeigte, wurde während der klinischen Prüfung eine niedrige Inzidenz von damit zusammenhängenden Ereignissen beobachtet. Da aber die klinische Erfahrung bei Patienten mit Begleiterkrankungen begrenzt ist, wird bei der Verordnung für Patienten mit Prostatahypertrophie oder paralytischem Ileus und damit zusammenhängenden Zuständen zur Vorsicht geraten.

Leberfunktion

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alanintransferase (ALT) und Aspartattransferase (AST) wurden, besonders zu Beginn der Behandlung, häufig beobachtet. Bei Patienten mit erhöhten ALT- und / oder AST-Werten, bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionseinschränkung, bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Leberfunktionsreserve einhergehen und Patienten, die mit möglicherweise hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, ist daher Vorsicht angebracht, und Nachuntersuchungen sind durchzuführen. In Fällen, in denen eine Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Neutropenie

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit niedrigen Leukozyten- und/oder Neutrophilenwerten jeglicher Ursache, bei Patienten, die Arzneimittel erhalten von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie verursachen können, bei Patienten mit arzneimittelbedingter Knochenmarksdepression/-toxizität in der Anamnese, bei Patienten mit Knochenmarksdepression bedingt durch eine Begleiterkrankung, Strahlentherapie oder Chemotherapie und bei Patienten mit hypereosinophilen Zuständen oder einer myeloproliferativen Erkrankung. Wenn Olanzapin und Valproat gleichzeitig angewendet wurden, wurde häufig über Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzen der Behandlung

Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden selten ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

QT Intervall

In klinischen Prüfungen wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten gelegentlich ($0,1\%-1\%$) klinisch relevante QT-Verlängerungen gefunden (nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall [QT_{cF}] ≥ 500 Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem Ausgangswert $QT_{cF} < 500$ msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. Es ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QT_{cF} -Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ und $< 1\%$) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Olanzapin Behandlung und venösen Thromboembolien (VTE) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und einer Olanzapin Behandlung wurde nicht nachgewiesen. Da jedoch Patienten mit Schizophrenie häufig Risikofaktoren für venöse Thromboembolien entwickeln, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE, wie z. B. Immobilisation festzustellen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Da Olanzapin hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht angebracht. Da Olanzapin *in vitro* einen Dopamin-Antagonismus zeigt, kann es die Wirkung von direkten oder indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Krampfanfälle

Olanzapin muss bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei der Krampfschwelle verändernden Zuständen vorsichtig angewendet werden. Das Auftreten von Krampfanfällen wurde gelegentlich bei mit Olanzapin behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten dieser Fälle wurden Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet.

Spätdyskinesien

In vergleichenden Studien von einer Dauer bis zu einem Jahr war die Behandlung mit Olanzapin mit einer statistisch signifikant geringeren Inzidenz von Dyskinesien assoziiert. Das Risiko einer Spätdyskinesie nimmt jedoch während einer Langzeitbehandlung zu. Wenn bei einem mit Olanzapin behandelten Patienten Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, sollte daher überlegt werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Diese Symptome können sich zeitweilig verschlechtern oder auch erst nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Orthostatische Hypotonie

Gelegentlich wurde in klinischen Prüfungen bei älteren Patienten orthostatische Hypotonie beobachtet. Es wird empfohlen, bei Patienten über 65 Jahre den Blutdruck in regelmäßigen Abständen zu messen.

Plötzlicher Herztod

In Berichten nach Markteinführung wurde das Ereignis eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Olanzapin berichtet. In einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie hatten Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, ein ungefähr zweifach erhöhtes Risiko eines vermuteten plötzlichen kardialen Todes im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika behandelten Patienten. In der Studie war das Risiko von Olanzapin vergleichbar einer gepoolten Analyse von atypischen Antipsychotika.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Studien bei Patienten im Alter von 13-17 Jahren zeigten verschiedene Nebenwirkungen, einschließlich Gewichtszunahme, Veränderungen metabolischer Parameter und Erhöhung der Prolaktin-Spiegel (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Lactose

Olanzapin Apotex Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Mögliche Wechselwirkungen, die Olanzapin beeinflussen

Da Olanzapin durch CYP 1A2 metabolisiert wird, beeinflussen Substanzen, die spezifisch dieses Isoenzym induzieren oder hemmen, möglicherweise die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Induktion von CYP 1A2

Der Metabolismus von Olanzapin kann durch Rauchen und Carbamazepin induziert werden. Dadurch kann es zu niedrigeren Olanzapin-Konzentrationen kommen. Beobachtet wurde nur eine leichte bis mäßige Zunahme der Olanzapin-Clearance. Die klinischen Konsequenzen sind wahrscheinlich gering, es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen. Falls erforderlich, kann eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hemmung von CYP 1A2

Für Fluvoxamin, einen spezifischen CYP 1A2 Hemmstoff, wurde eine signifikante Hemmung des Olanzapin Metabolismus gezeigt. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin C_{max} nach Fluvoxamin betrug bei weiblichen Nichtraucherinnen 54% und bei männlichen Rauchern 77%. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin AUC betrug 52% bzw. 108%. Bei Patienten, die Fluvoxamin oder einen anderen CYP 1A2 Hemmer wie Ciprofloxacin anwenden, muss eine niedrigere Anfangsdosis von Olanzapin in Betracht gezogen werden. Eine Reduzierung der Olanzapin-Dosis muss in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem CYP1A2 Hemmer begonnen wird.

Verminderte Bioverfügbarkeit

Aktivkohle vermindert die Bioverfügbarkeit von oralem Olanzapin um 50-60% und sollte mindestens zwei Stunden vor oder nach Olanzapin eingenommen werden.

Fluoxetin (ein CYP2D6 Hemmstoff), Einzeldosen von Antazida (Aluminium, Magnesium) oder Cimetidin haben keinen signifikanten Einfluß auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Möglicher Einfluß von Olanzapin auf andere Arzneimittel

Olanzapin kann die Wirkung von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Die wichtigsten CYP450 Isoenzyme (z. B. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) werden durch Olanzapin *in vitro* nicht gehemmt. Deshalb ist hier keine besondere Wechselwirkung zu erwarten, was auch durch *in vivo* Studien belegt wurde, in denen keine Hemmung des Metabolismus der folgenden Wirkstoffe gefunden wurde: trizyklische Antidepressiva (im allgemeinen typisch für den CYP2D6 Weg), Warfarin (CYP2C9), Theophyllin (CYP1A2) oder Diazepam (CYP3A4 und 2C19).

Olanzapin zeigte keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lithium oder Biperiden.

Die therapeutische Überwachung der Valproat - Blutspiegel hat nicht gezeigt, dass die Valproat Dosis angepaßt werden muß, nachdem mit der gleichzeitigen Gabe von Olanzapin begonnen wurde.

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

Bei Patienten, die Alkohol konsumieren bzw. Arzneimittel mit einer das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkung erhalten, ist Vorsicht angebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von Olanzapin mit Anti-Parkinson-Arzneimitteln bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung und Demenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

QTc-Intervall

Vorsicht ist angebracht, wenn Olanzapin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu unterrichten, wenn sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Olanzapin planen. Da die Erfahrung bei Menschen begrenzt ist, darf Olanzapin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Olanzapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

In einer Studie mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die durchschnittliche vom Säugling aufgenommene Menge (mg/kg) wurde im Steady State mit ca. 1,8% der mütterlichen Olanzapin Dosis bestimmt.

Den Patientinnen sollte geraten werden, ihr Kind nicht zu stillen, wenn sie Olanzapin einnehmen.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität bekannt (siehe Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Daten).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da Olanzapin Schläfrigkeit und Schwindel verursachen kann, muss der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Die am häufigsten ($\geq 1\%$ der Patienten) berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in klinischen Prüfungen waren Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Eosinophilie, erhöhte Prolaktin-, Cholesterin-, Glukose- und Triglyceridspiegel (siehe Abschnitt 4.4), Glukosurie, Zunahme des Appetits, Schwindel, Akathisie, Parkinsonismus, Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinerge Effekte, vorübergehende asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (siehe Abschnitt 4.4), Ausschlag, Asthenie, Ermüdung, Fieber, Arthralgie, erhöhte alkalische Phosphatase-Werte, hohe Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte, hohe Harnsäure-Werte, hohe Kreatinphosphokinase (CK)-Werte und Ödeme.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglycerid-	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma,	Hypothermie ¹²	

	spiegel ^{2,5} Glukosurie Zunahme des Appetits	einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹		
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ¹¹ Restless-Legs- Syndrom ¹¹	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7, 12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Geblähtes Abdomen ⁹ Hypersalivation ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Vorübergehen- de, asymptomatische		Hepatitis (einschließlich	

	tische Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Hypersensitivitätssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion bei Männern erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber ¹⁰			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmapro-laktinspiegel ⁸	Erhöhte alkalische Phosphatase-Werte ¹⁰ Hohe Kreatinphospho-	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

	kinase(CK)- Werte ¹¹ Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase(GGT)- Werte ¹⁰ Hohe Harnsäure- Werte ¹⁰			
--	--	--	--	--

¹ Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme wurde durchgängig bei allen Kategorien der Ausgangs-Body-Mass-Indices (BMI) beobachtet. Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 47 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig (22,2% der Patienten), $\geq 15\%$ häufig (4,2%) und $\geq 25\%$ gelegentlich (0,8%). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen) sehr häufig (64,4%, 31,7% und 12,3%).

² Die mittleren Anstiege der Nüchtern-Lipid-Werte (Gesamtcholesterin, LDL, Cholesterin und Triglyceride) waren größer bei Patienten ohne Hinweis auf eine Lipidstörung bei Beginn der Therapie.

³ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,17$ mmol/l), die über die Normwerte anstiegen ($\geq 6,2$ mmol/l).
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 6,2$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,56$ mmol/l), die über die Normwerte (≥ 7 mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Glukose-Werte ($\geq 5,56$ mmol/l- < 7 mmol/l) zu hohen Werten (≥ 7 mmol/l) waren sehr häufig.

⁵ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,69$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 2,26$ mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 2,26$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁶ In klinischen Studien war die Häufigkeit von Parkinsonismus und Dystonie bei mit Olanzapin behandelten Patienten numerisch größer, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Häufigkeit von Parkinsonismus, Akathisie und Dystonie geringer als bei denen, die titrierte Dosen Haloperidol erhielten. Da keine genauen Informationen über individuelle akute oder späte extrapyramidale Bewegungsstörungen in der Anamnese vorliegen, kann zur Zeit nicht geschlossen werden, dass Olanzapin weniger Spätdyskinesien oder spät auftretende extrapyramidale Bewegungsstörungen verursacht.

⁷ Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

⁸ In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen, waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangs prolaktinwert bei mehr als 30% der mit Olanzapin behandelten Patienten über den oberen Normbereich erhöht. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Werte im Allgemeinen leicht erhöht, und die Erhöhung blieb unterhalb des zweifachen oberen Normbereichs.

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

¹⁰ Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

¹¹ Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung als häufig beobachtet in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

¹² Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung mit einer Häufigkeit einer geschätzten Obergrenze von 95% des Konfidenzintervalls in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten, klinisch signifikanten Veränderungen folgender Parameter nahm mit der Zeit zu: Gewichtszunahme, Glukose, Gesamt/LDL/HDL-Cholesterin oder Triglyceride. Bei erwachsenen Patienten, die 9-12 Monate lang behandelt wurden, nahm nach 4-6 Monaten das Ausmaß der Zunahme der mittleren Blutglukose-Werte ab.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze, Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

In klinischen Prüfungen bei Patienten mit einer durch Arzneimittel (Dopaminagonist) ausgelösten Psychose im Zusammenhang mit einer Parkinsonschen Erkrankung wurde sehr häufig und häufiger als unter Placebo über eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet.

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1%. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger ($\geq 10\%$) zu Zittern, Mundtrockenheit, größerem Appetit und Gewichtszunahme. Sprachstörungen wurden häufig (1%-10%) berichtet. Während einer Behandlung mit Olanzapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex kam es bei 17,4% der Patienten während der Akutbehandlung (bis zu 6 Wochen) zu einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin (bis zu 12 Monate) zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen war bei 39,9% der Patienten mit einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert verbunden.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, die konzipiert waren um Jugendliche mit Erwachsenen zu vergleichen, wurden die Daten von Studien mit Kindern mit denen aus Erwachsenen-Studien verglichen.

Die folgende Tabelle fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer größeren Häufigkeit bei jugendlichen Patienten (13-17 Jahre) als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden oder Nebenwirkungen, die nur bei Kurzzeit-Studien bei jugendlichen Patienten auftraten. Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) schien häufiger in der jugendlichen Population aufzutreten im Vergleich zu Erwachsenen mit ähnlicher Exposition. Das Ausmaß der Gewichtszunahme und der Anteil an jugendlichen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtszunahme entwickelten, war größer bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) als bei Kurzzeittherapie.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die angegebenen Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig:</i> Gewichtszunahme ¹³ , erhöhte Triglyceridspiegel ¹⁴ , Zunahme des Appetits. <i>Häufig:</i> Erhöhte Cholesterinspiegel ¹⁵
Erkrankungen des Nervensystemes <i>Sehr häufig:</i> Sedierung (einschließlich: Hypersomnie, Lethargie, Schläfrigkeit).
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes <i>Häufig:</i> Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Sehr häufig:</i> Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT/AST; siehe Abschnitt 4.4).
Untersuchungen <i>Sehr häufig:</i> Erniedrigtes Gesamtbilirubin, erhöhte GGT, erhöhte Plasmaprolaktinspiegel ¹⁶ .

¹³ Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 22 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes (kg) sehr häufig (40,6% der Patienten), $\geq 15\%$ des Ausgangskörpergewichtes häufig (7,1%) und $\geq 25\%$ häufig (2,5%). Bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen), nahmen 89,4% der Patienten $\geq 7\%$, 55,3% $\geq 15\%$ und 29,1% $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes zu.

¹⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,016$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 1,467$ mmol/l) anstiegen und Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Veränderungen normaler Nüchtern-Gesamtcholesterin-Ausgangswerte ($< 4,39$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) wurden häufig beobachtet. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) waren sehr häufig.

¹⁶ Erhöhte Plasmaprolaktinspiegel wurden bei 47,4% der jugendlichen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit $> 10\%$) gehören Tachykardie, Agitation /Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewußtseinsverminderungen, die von Sedierung bis hin zum Koma reichen.

Andere medizinisch relevante Folgeerscheinungen einer Überdosierung sind Delirium, Krampfanfälle, Koma, mögliches malignes neuroleptisches Syndrom, Atemdepression, Aspiration, Hypertonie oder Hypotonie, Herzarrhythmien ($< 2\%$ der Fälle von Überdosierung) und Herz - Atemstillstand. Ein letaler Ausgang wurde bei einer akuten Überdosis von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosis von etwa 2 g oralem Olanzapin berichtet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Olanzapin. Das Herbeiführen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Standardverfahren zur Behandlung einer Überdosis können angezeigt sein (d.h. Magenspülung, Gabe von Aktivkohle). Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle reduzierte die orale Bioverfügbarkeit von Olanzapin um 50 bis 60%.

Entsprechend dem klinischen Bild sollten eine symptomatische Behandlung und Überwachung der lebenswichtigen Organfunktionen eingeleitet werden, einschließlich Behandlung von Hypotonie und Kreislaufkollaps und Unterstützung der Atemfunktion. Verwenden Sie kein Adrenalin, Dopamin, oder

andere Sympathomimetika mit betaagonistischer Aktivität, da die Betastimulation eine Hypotonie verschlimmern kann. Kardiovaskuläres Monitoring ist notwendig, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Eine engmaschige ärztliche Überwachung sollte bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine.
ATC-Code: N05AH03.

Pharmakodynamische Wirkungen

Olanzapin ist ein neuroleptischer antimanischer und stimmungsstabilisierender Wirkstoff, der mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen reagiert.

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (K_i ; < 100 nMol) auf Serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$ Dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; cholinerge Muskarinrezeptoren (M_1 - M_5); α_1 adrenerge und Histamin H_1 -Rezeptoren. In Tierversuchstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge, und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungs-Profilen konsistent sind. Olanzapin zeigte *in vitro* eine größere Affinität zu Serotonin $5HT_2$ als zu Dopamin D_2 - Rezeptoren und eine größere $5HT_2$ - als D_2 -Aktivität in *in vivo* Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluß auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungs-Test, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung „anxiolytischer“ Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren $5HT_{2A}$ - als Dopamin D_2 -Rezeptor-Besetzung. Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer SPECT-Studie, dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D_2 - Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Neuroleptika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei von zwei placebokontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.

In einer multinationalen, vergleichenden Doppelblindstudie bei Schizophrenie, schizoaffektiven und verwandten Störungen an 1481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich Olanzapin (-6,0) in einer prospektiven Analyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt (sekundäre Fragestellung) gegenüber Haloperidol (-3,1) als signifikant überlegen ($p = 0,001$).

Olanzapin war bei Patienten mit manischen oder gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen wirksamer als Placebo und Valproat seminatium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte eine mit Haloperidol vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden führte die zusätzliche Gabe

von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.

In einer 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter Olanzapin zu einer Remission kam, randomisiert entweder Olanzapin oder Placebo zugeordnet. Olanzapin war hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs Placebo statistisch signifikant überlegen. Olanzapin zeigte auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer Manie oder einer Depression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.

In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin/Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; $p=0,055$).

In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs- definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien- der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte Daten zur Wirksamkeit bei Jugendlichen (Alter 13-17 Jahre) sind begrenzt auf Kurzzeitstudien bei Schizophrenie (6 Wochen) und Manie assoziiert mit einer Bipolar-I-Erkrankung (3 Wochen). Weniger als 200 Jugendliche waren in klinischen Studien eingeschlossen. Olanzapin wurde mit einer variablen Dosis beginnend mit 2,5 mg bis zu 20 mg/Tag eingesetzt. Während der Behandlung mit Olanzapin nahmen die Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen signifikant mehr Gewicht zu. Das Ausmaß der Veränderungen der Nüchtern-Gesamt-Cholesterin-Werte, LDL-Cholesterin, Triglyceride und Prolaktin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) war bei Jugendlichen größer als bei Erwachsenen. Es liegen keine kontrollierten Daten zur Aufrechterhaltung der Wirkung oder zur Langzeitsicherheit vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Informationen zur Langzeitsicherheit sind vor allem auf unkontrollierte Open-Label-Daten begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Olanzapin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 5-8 Std. Die Resorption wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst. Die absolute orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer i.v.-Applikation wurde nicht untersucht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin betrug etwa 93 % über einen Konzentrationsbereich von etwa 7 bis etwa 1.000 ng/ml. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1 -saureres Glykoprotein gebunden.

Biotransformation

Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Die Cytochrome P450-CYP1A2 und P450-CYP2D6 tragen bei zur Bildung von N-Desmethyl und 2-Hydroxymethylmetaboliten, die beide in Tierversuchsmodellen signifikant weniger in vivo pharmakologische Wirkung als Olanzapin aufwiesen. Die pharmakologische Hauptwirkung wird unverändertem Olanzapin zugeschrieben.

Elimination

Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden), die Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrenen Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.

Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war die mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert (36,7 vs. 32,3 Stunden), die Clearance war verringert (18,9 vs. 27,3 l/Std). Olanzapin (5-20 mg) zeigte jedoch ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei weiblichen (n=467) und männlichen (n=869) Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einem Vergleich von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) und gesunden Probanden gab es keinen signifikanten Unterschied der mittleren Eliminationshalbwertszeit (37,7 vs. 32,4 Stunden) oder der Clearance (21,2 vs. 25,0 l/Std.). Eine Massenbilanzierungsstudie zeigte, dass etwa 57% von radioaktiv markiertem Olanzapin im Urin ausgeschieden werden, vornehmlich als Metabolite.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine kleine Studie zur Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion mit 6 Patienten mit klinisch signifikanter (Child-Pugh-Score A (n = 5) und B (n = 1)) Leberzirrhose zeigte einen geringen Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Olanzapin (2,5 – 7,5 mg Einzeldosis): Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung hatten eine leicht erhöhte systemische Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit verglichen mit den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (n = 3). Es waren mehr Raucher unter den Patienten mit Leberzirrhose (4 von 6; 67 %) als unter den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (0 von 3; 0 %).

Rauchen

Im Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern (Männer und Frauen) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert (38,6 vs. 30,4 Stunden) und die Clearance verringert (18,6 vs. 27,7 l/Std).

Die Plasma-Clearance von Olanzapin ist bei älteren Personen, verglichen mit jüngeren Personen, bei Frauen, verglichen mit Männern, und bei Nichtrauchern, verglichen mit Rauchern, geringer. Der Einfluss von Alter, Geschlecht oder Rauchen auf die Olanzapin-Clearance ist jedoch gering, verglichen mit der gesamten Schwankungsbreite zwischen einzelnen Personen.

In einer Untersuchung an Weißen, Japanern und Chinesen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der pharmakokinetischen Parameter in diesen 3 Populationen.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (Alter 13-17 Jahre): Die Pharmakokinetik von Olanzapin war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. In klinischen Studien war die durchschnittliche Verfügbarkeit von Olanzapin bei Jugendlichen ca. 27% höher. Demographische Unterschiede zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen schlossen ein niedrigeres Durchschnittskörpergewicht und einen geringeren Raucheranteil bei Jugendlichen ein. Diese Faktoren haben möglicherweise zur höheren durchschnittlichen Verfügbarkeit beigetragen, die bei Jugendlichen beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: Hypoaktivität, Koma, Tremor, clonische Krämpfe, Speichelfluß und verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die mittlere letale Dosis lag bei ca. 210 mg/kg Körpergewicht (Maus) bzw. 175 mg/kg Körpergewicht (Ratte). Hunde vertrugen orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht. Todesfälle traten nicht auf. Klinische Symptome waren

Sedierung, Ataxie, Tremor, Tachykardie, erschwerte Atmung, Miosis und Anorexie. Bei Affen führten orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht zu Erschöpfungszuständen und bei höheren Dosen zu Dämmerzuständen.

Chronische Toxizität

In Studien an Mäusen (bis zu 3 Monaten) und an Ratten und Hunden (bis zu 1 Jahr) waren die vorherrschenden Wirkungen eine zentralnervöse Dämpfung, anticholinerge Effekte und periphere hämatologische Störungen. Gegenüber der zentralnervösen Dämpfung entwickelte sich eine Toleranz. Bei hohen Dosen waren Wachstumsparameter verringert. Bei Ratten wurden als Folge erhöhter Prolaktinspiegel verringerte Gewichte der Ovarien und des Uterus sowie morphologische Veränderungen des vaginalen Epithels und der Brustdrüsen beobachtet. Diese Veränderungen waren reversibel.

Hämatologische Toxizität

Es traten bei allen Tierarten Wirkungen auf hämatologische Parameter auf, einschließlich dosisabhängiger Verminderung der zirkulierenden Leukozyten bei Mäusen und unspezifischer Verringerung der zirkulierenden Leukozyten bei Ratten; es wurden jedoch keine Anzeichen für eine Knochenmarkstoxizität gefunden. Bei einigen Hunden, die mit 8 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (die Gesamtmenge Olanzapin [AUC] ist 12 bis 15-fach größer als nach einer 12 mg Dosis beim Menschen) behandelt wurden, entwickelte sich eine reversible Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie. Bei zytopenischen Hunden traten keine unerwünschten Wirkungen auf Stammzellen oder proliferierende Zellen im Knochenmark auf.

Reproduktionstoxizität

Olanzapin hatte keine teratogenen Wirkungen. Die Sedierung beeinflusste das Paarungsverhalten männlicher Ratten. Östrogenzyklen wurden bei Dosen von 1,1 mg/kg Körpergewicht (das 3-fache der Höchstdosis für den Menschen) und Reproduktionsparameter wurden bei Ratten, die 3 mg/kg Körpergewicht (das 9-fache der Höchstdosis für den Menschen) erhielten, beeinflusst. Die Nachkommen von Ratten, denen Olanzapin gegeben wurde, zeigten eine verzögerte fetale Entwicklung und vorübergehende Beeinträchtigung der Aktivität.

Mutagenität

Olanzapin wirkte in einer Reihe von Standarduntersuchungen, die bakterielle Mutationstests und *in vitro* und *in vivo* Tests an Säugetierzellen einschlossen, nicht mutagen oder elastogen.

Karzinogenität

Basierend auf Studien bei Ratten und Mäusen wurde geschlossen, dass Olanzapin nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Maisstärke

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose

Hyprolose

Macrogol 8000

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit jeweils 28 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olanzapin Apotex 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 126,34 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OLA“ über „5“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.

Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt.

Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Schizophrenie: Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag.

Manische Episoden: Die Anfangsdosis beträgt bei einer Monotherapie 15 mg, einmal täglich und 10 mg einmal täglich bei einer Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1).

Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag. Bei Patienten, die Olanzapin zur Behandlung einer manischen Episode erhalten haben, sollte die Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs mit derselben Dosis fortgesetzt werden. Falls erneut eine manische, gemischte oder depressive Episode auftritt, sollte die Olanzapin-Behandlung fortgesetzt werden (Dosisoptimierung entsprechend den Erfordernissen) mit einer ergänzenden Therapie der Stimmungssymptome, falls klinisch angezeigt.

Während der Behandlung einer Schizophrenie, einer manischen Episode und zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5-20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepaßt werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen.

Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird. Bei einer Beendigung der Olanzapin Behandlung sollte eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere

Eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg/Tag) wird üblicherweise nicht notwendig sein, sollte jedoch bei über 65-jährigen, wenn klinische Gründe dafür sprechen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten sollte eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg) in Betracht gezogen werden. In Fällen von mittelgradiger Leberinsuffizienz (Zirrhose, Child-Pugh Klasse A oder B) sollte die Anfangsdosis 5 mg betragen und nur mit Vorsicht erhöht werden.

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Olanzapin-Metabolisierung kann durch Rauchen beschleunigt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis könnte, wenn nötig, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen.

Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

Olanzapin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen. Bei jugendlichen Patienten wurde in Kurzzeitstudien ein größeres Ausmaß von Gewichtszunahme, Lipid- und Prolaktinveränderungen berichtet als in Studien bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten daher während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

Demenz assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht ist. In Placebo-kontrollierten Studien (über 6-12 Wochen) bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz kam es bei mit Olanzapin behandelten Patienten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten zu einer Zunahme der Häufigkeit von Todesfällen um das 2-fache (3,5% bzw. 1,5%). Die höhere Inzidenz von Todesfällen war nicht von der Olanzapin-Dosis (durchschnittliche tägliche Dosis 4,4 mg)

oder der Dauer der Behandlung abhängig. Risikofaktoren für eine höhere Sterblichkeit in dieser Patientengruppe können Alter > 65 Jahre, Dysphagie, Sedierung, Mangelernährung und Dehydrierung, Erkrankungen der Lunge (z.B. Pneumonie mit oder ohne Aspiration) oder die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen sein. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Inzidenz für Todesfälle unabhängig von diesen Risikofaktoren höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

In denselben klinischen Prüfungen wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken), einschließlich solcher mit tödlichem Verlauf, berichtet. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten traten zerebrovaskuläre Ereignisse 3-mal häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten (1,3% bzw. 0,4%). Bei allen mit Olanzapin oder Placebo behandelten Patienten, bei denen es zu einem zerebrovaskulären Ereignis kam, bestanden bereits vor der Behandlung Risikofaktoren. Als Risikofaktoren für ein zerebrovaskuläres Ereignis im Zusammenhang mit einer Olanzapin-Behandlung wurden ein Alter > 75 Jahre und eine Demenz vaskulärer oder gemischter Ursache identifiziert. Die Wirksamkeit von Olanzapin wurde in diesen Studien nicht belegt.

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelöste Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der Patienten zu Beginn mit der niedrigsten wirksamen Dosis von Antiparkinson-Arzneimitteln (Dopaminagonist) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit den gleichen Dosierungen der gleichen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, der mit der Einnahme von Neuroleptika zusammenhängt. Seltene, als MNS berichtete Fälle wurden auch im Zusammenhang mit Olanzapin erhalten. Klinische Manifestationen eines MNS sind eine Erhöhung der Körpertemperatur, Muskelrigidität, wechselnde Bewußtseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten oder unklares hohes Fieber bekommt ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS müssen alle Neuroleptika einschließlich Olanzapin abgesetzt werden.

Hyperglykämie und Diabetes

Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden gelegentlich berichtet, mitunter begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.8.). In einigen Fällen wurde eine vorherige Zunahme des Körpergewichts berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein könnte.

Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist ratsam, z.B. eine Bestimmung der Blutglukose zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in jährlichen Abständen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptomen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sollten regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung überwacht werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in vierteljährlichen Abständen.

Lipidveränderungen

In plazebokontrollierten klinischen Studien wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten

unerwünschte Veränderungen der Lipidwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8.). Lipidveränderungen sind zu behandeln, wie es klinisch erforderlich ist, insbesondere bei Patienten mit einer Lipidstoffwechselstörung und bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer solchen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend alle 5 Jahre.

Anticholinerge Wirkung

Obwohl Olanzapin in vitro eine anticholinerge Wirkung zeigte, wurde während der klinischen Prüfung eine niedrige Inzidenz von damit zusammenhängenden Ereignissen beobachtet. Da aber die klinische Erfahrung bei Patienten mit Begleiterkrankungen begrenzt ist, wird bei der Verordnung für Patienten mit Prostatahypertrophie oder paralytischem Ileus und damit zusammenhängenden Zuständen zur Vorsicht geraten.

Leberfunktion

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alanintransferase (ALT) und Aspartattransferase (AST) wurden, besonders zu Beginn der Behandlung, häufig beobachtet. Bei Patienten mit erhöhten ALT- und / oder AST-Werten, bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionseinschränkung, bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Leberfunktionsreserve einhergehen und Patienten, die mit möglicherweise hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, ist daher Vorsicht angebracht, und Nachuntersuchungen sind durchzuführen. In Fällen, in denen eine Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Neutropenie

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit niedrigen Leukozyten- und/oder Neutrophilenwerten jeglicher Ursache, bei Patienten, die Arzneimittel erhalten von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie verursachen können, bei Patienten mit arzneimittelbedingter Knochenmarksdepression/-toxizität in der Anamnese, bei Patienten mit Knochenmarksdepression bedingt durch eine Begleiterkrankung, Strahlentherapie oder Chemotherapie und bei Patienten mit hypereosinophilen Zuständen oder einer myeloproliferativen Erkrankung. Wenn Olanzapin und Valproat gleichzeitig angewendet wurden, wurde häufig über Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzen der Behandlung

Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden selten ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

QT Intervall

In klinischen Prüfungen wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten gelegentlich ($0,1\%-1\%$) klinisch relevante QT-Verlängerungen gefunden (nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall [QT_{cF}] ≥ 500 Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem Ausgangswert $QT_{cF} < 500$ msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. Es ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QT_{cF} -Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ und $< 1\%$) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Olanzapin Behandlung und venösen Thromboembolien (VTE) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und einer Olanzapin Behandlung wurde nicht nachgewiesen. Da jedoch Patienten mit Schizophrenie häufig Risikofaktoren für venöse Thromboembolien entwickeln, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE, wie z. B. Immobilisation festzustellen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Da Olanzapin hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht angebracht. Da Olanzapin *in vitro* einen Dopamin-Antagonismus zeigt, kann es die Wirkung von direkten oder indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Krampfanfälle

Olanzapin muss bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei der Krampfschwelle verändernden Zuständen vorsichtig angewendet werden. Das Auftreten von Krampfanfällen wurde gelegentlich bei mit Olanzapin behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten dieser Fälle wurden Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet.

Spätdyskinesien

In vergleichenden Studien von einer Dauer bis zu einem Jahr war die Behandlung mit Olanzapin mit einer statistisch signifikant geringeren Inzidenz von Dyskinesien assoziiert. Das Risiko einer Spätdyskinesie nimmt jedoch während einer Langzeitbehandlung zu. Wenn bei einem mit Olanzapin behandelten Patienten Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, sollte daher überlegt werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Diese Symptome können sich zeitweilig verschlechtern oder auch erst nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Orthostatische Hypotonie

Gelegentlich wurde in klinischen Prüfungen bei älteren Patienten orthostatische Hypotonie beobachtet. Es wird empfohlen, bei Patienten über 65 Jahre den Blutdruck in regelmäßigen Abständen zu messen.

Plötzlicher Herztod

In Berichten nach Markteinführung wurde das Ereignis eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Olanzapin berichtet. In einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie hatten Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, ein ungefähr zweifach erhöhtes Risiko eines vermuteten plötzlichen kardialen Todes im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika behandelten Patienten. In der Studie war das Risiko von Olanzapin vergleichbar einer gepoolten Analyse von atypischen Antipsychotika.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Studien bei Patienten im Alter von 13-17 Jahren zeigten verschiedene Nebenwirkungen, einschließlich Gewichtszunahme, Veränderungen metabolischer Parameter und Erhöhung der Prolaktin-Spiegel (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Lactose

Olanzapin Apotex Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Mögliche Wechselwirkungen, die Olanzapin beeinflussen

Da Olanzapin durch CYP 1A2 metabolisiert wird, beeinflussen Substanzen, die spezifisch dieses Isoenzym induzieren oder hemmen, möglicherweise die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Induktion von CYP 1A2

Der Metabolismus von Olanzapin kann durch Rauchen und Carbamazepin induziert werden. Dadurch kann es zu niedrigeren Olanzapin-Konzentrationen kommen. Beobachtet wurde nur eine leichte bis mäßige Zunahme der Olanzapin-Clearance. Die klinischen Konsequenzen sind wahrscheinlich gering, es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen. Falls erforderlich, kann eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hemmung von CYP 1A2

Für Fluvoxamin, einen spezifischen CYP 1A2 Hemmstoff, wurde eine signifikante Hemmung des Olanzapin Metabolismus gezeigt. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin C_{max} nach Fluvoxamin betrug bei weiblichen Nichtraucherinnen 54% und bei männlichen Rauchern 77%. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin AUC betrug 52% bzw. 108%. Bei Patienten, die Fluvoxamin oder einen anderen CYP 1A2 Hemmer wie Ciprofloxacin anwenden, muss eine niedrigere Anfangsdosis von Olanzapin in Betracht gezogen werden. Eine Reduzierung der Olanzapin-Dosis muss in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem CYP1A2 Hemmer begonnen wird.

Verminderte Bioverfügbarkeit

Aktivkohle vermindert die Bioverfügbarkeit von oralem Olanzapin um 50-60% und sollte mindestens zwei Stunden vor oder nach Olanzapin eingenommen werden.

Fluoxetin (ein CYP2D6 Hemmstoff), Einzeldosen von Antazida (Aluminium, Magnesium) oder Cimetidin haben keinen signifikanten Einfluß auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Möglicher Einfluß von Olanzapin auf andere Arzneimittel

Olanzapin kann die Wirkung von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Die wichtigsten CYP450 Isoenzyme (z. B. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) werden durch Olanzapin *in vitro* nicht gehemmt. Deshalb ist hier keine besondere Wechselwirkung zu erwarten, was auch durch *in vivo* Studien belegt wurde, in denen keine Hemmung des Metabolismus der folgenden Wirkstoffe gefunden wurde: trizyklische Antidepressiva (im allgemeinen typisch für den CYP2D6 Weg), Warfarin (CYP2C9), Theophyllin (CYP1A2) oder Diazepam (CYP3A4 und 2C19).

Olanzapin zeigte keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lithium oder Biperiden.

Die therapeutische Überwachung der Valproat - Blutspiegel hat nicht gezeigt, dass die Valproat Dosis angepaßt werden muß, nachdem mit der gleichzeitigen Gabe von Olanzapin begonnen wurde.

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

Bei Patienten, die Alkohol konsumieren bzw. Arzneimittel mit einer das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkung erhalten, ist Vorsicht angebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von Olanzapin mit Anti-Parkinson-Arzneimitteln bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung und Demenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

QTc-Intervall

Vorsicht ist angebracht, wenn Olanzapin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu unterrichten, wenn sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Olanzapin planen. Da die Erfahrung bei Menschen begrenzt ist, darf Olanzapin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Olanzapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

In einer Studie mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die durchschnittliche vom Säugling aufgenommene Menge (mg/kg) wurde im Steady State mit ca. 1,8% der mütterlichen Olanzapin Dosis bestimmt.

Den Patientinnen sollte geraten werden, ihr Kind nicht zu stillen, wenn sie Olanzapin einnehmen.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität bekannt (siehe Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Daten).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da Olanzapin Schläfrigkeit und Schwindel verursachen kann, muss der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Die am häufigsten ($\geq 1\%$ der Patienten) berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in klinischen Prüfungen waren Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Eosinophilie, erhöhte Prolaktin-, Cholesterin-, Glukose- und Triglyceridspiegel (siehe Abschnitt 4.4), Glukosurie, Zunahme des Appetits, Schwindel, Akathisie, Parkinsonismus, Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinerge Effekte, vorübergehende asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (siehe Abschnitt 4.4), Ausschlag, Asthenie, Ermüdung, Fieber, Arthralgie, erhöhte alkalische Phosphatase-Werte, hohe Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte, hohe Harnsäure-Werte, hohe Kreatinphosphokinase (CK)-Werte und Ödeme.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglycerid-	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma,	Hypothermie ¹²	

	spiegel ^{2,5} Glukosurie Zunahme des Appetits	einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹		
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ¹¹ Restless-Legs- Syndrom ¹¹	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7, 12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Geblähtes Abdomen ⁹ Hypersalivation ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Vorübergehen- de, asymptomati- sche		Hepatitis (einschließlich einer	

	Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Hypersensitivitätssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erktile Dysfunktion bei Männern erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber ¹⁰			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmapro-laktinspiegel ⁸	Erhöhte alkalische Phosphatase-Werte ¹⁰ Hohe Kreatinphosphokinase(CK)-	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

	Werte ¹¹ Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase(GGT)- Werte ¹⁰ Hohe Harnsäure- Werte ¹⁰			
--	---	--	--	--

¹ Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme wurde durchgängig bei allen Kategorien der Ausgangs-Body-Mass-Indices (BMI) beobachtet. Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 47 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig (22,2% der Patienten), $\geq 15\%$ häufig (4,2%) und $\geq 25\%$ gelegentlich (0,8%). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen) sehr häufig (64,4%, 31,7% und 12,3%).

² Die mittleren Anstiege der Nüchtern-Lipid-Werte (Gesamtcholesterin, LDL, Cholesterin und Triglyceride) waren größer bei Patienten ohne Hinweis auf eine Lipidstörung bei Beginn der Therapie.

³ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,17$ mmol/l), die über die Normwerte anstiegen ($\geq 6,2$ mmol/l).
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 6,2$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,56$ mmol/l), die über die Normwerte (≥ 7 mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Glukose-Werte ($\geq 5,56$ mmol/l- < 7 mmol/l) zu hohen Werten (≥ 7 mmol/l) waren sehr häufig.

⁵ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,69$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 2,26$ mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 2,26$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁶ In klinischen Studien war die Häufigkeit von Parkinsonismus und Dystonie bei mit Olanzapin behandelten Patienten numerisch größer, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Häufigkeit von Parkinsonismus, Akathisie und Dystonie geringer als bei denen, die titrierte Dosen Haloperidol erhielten. Da keine genauen Informationen über individuelle akute oder späte extrapyramidale Bewegungsstörungen in der Anamnese vorliegen, kann zur Zeit nicht geschlossen werden, dass Olanzapin weniger Spätdyskinesien oder spät auftretende extrapyramidale Bewegungsstörungen verursacht.

⁷ Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

⁸ In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen, waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangs prolaktinwert bei mehr als 30% der mit Olanzapin behandelten Patienten über den oberen Normbereich erhöht. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Werte im Allgemeinen leicht erhöht, und die Erhöhung blieb unterhalb des zweifachen oberen Normbereichs.

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

¹⁰ Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

¹¹ Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung als häufig beobachtet in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

¹² Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung mit einer Häufigkeit einer geschätzten Obergrenze von 95% des Konfidenzintervalls in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten, klinisch signifikanten Veränderungen folgender Parameter nahm mit der Zeit zu: Gewichtszunahme, Glukose, Gesamt/LDL/HDL-Cholesterin oder Triglyceride. Bei erwachsenen Patienten, die 9-12 Monate lang behandelt wurden, nahm nach 4-6 Monaten das Ausmaß der Zunahme der mittleren Blutglukose-Werte ab.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze, Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

In klinischen Prüfungen bei Patienten mit einer durch Arzneimittel (Dopaminagonist) ausgelösten Psychose im Zusammenhang mit einer Parkinsonschen Erkrankung wurde sehr häufig und häufiger als unter Placebo über eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet.

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1%. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger ($\geq 10\%$) zu Zittern, Mundtrockenheit, größerem Appetit und Gewichtszunahme. Sprachstörungen wurden häufig (1%-10%) berichtet. Während einer Behandlung mit Olanzapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex kam es bei 17,4% der Patienten während der Akutbehandlung (bis zu 6 Wochen) zu einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin (bis zu 12 Monate) zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen war bei 39,9% der Patienten mit einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert verbunden.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, die konzipiert waren um Jugendliche mit Erwachsenen zu vergleichen, wurden die Daten von Studien mit Kindern mit denen aus Erwachsenen-Studien verglichen.

Die folgende Tabelle fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer größeren Häufigkeit bei jugendlichen Patienten (13-17 Jahre) als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden oder Nebenwirkungen, die nur bei Kurzzeit-Studien bei jugendlichen Patienten auftraten. Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) schien häufiger in der jugendlichen Population aufzutreten im Vergleich zu Erwachsenen mit ähnlicher Exposition. Das Ausmaß der Gewichtszunahme und der Anteil an jugendlichen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtszunahme entwickelten, war größer bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) als bei Kurzzeittherapie.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die angegebenen Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig:</i> Gewichtszunahme ¹³ , erhöhte Triglyceridspiegel ¹⁴ , Zunahme des Appetits. <i>Häufig:</i> Erhöhte Cholesterinspiegel ¹⁵
Erkrankungen des Nervensystemes <i>Sehr häufig:</i> Sedierung (einschließlich: Hypersomnie, Lethargie, Schläfrigkeit).
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes <i>Häufig:</i> Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Sehr häufig:</i> Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT/AST; siehe Abschnitt 4.4).
Untersuchungen <i>Sehr häufig:</i> Erniedrigtes Gesamtbilirubin, erhöhte GGT, erhöhte Plasmapolaktinspiegel ¹⁶ .

¹³ Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 22 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes (kg) sehr häufig (40,6% der Patienten), $\geq 15\%$ des Ausgangskörpergewichtes häufig (7,1%) und $\geq 25\%$ häufig (2,5%). Bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen), nahmen 89,4% der Patienten $\geq 7\%$, 55,3% $\geq 15\%$ und 29,1% $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes zu.

¹⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,016$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 1,467$ mmol/l) anstiegen und Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Veränderungen normaler Nüchtern-Gesamtcholesterin-Ausgangswerte ($< 4,39$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) wurden häufig beobachtet. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) waren sehr häufig.

¹⁶ Erhöhte Plasmapolaktinspiegel wurden bei 47,4% der jugendlichen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit $> 10\%$) gehören Tachykardie, Agitation /Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewußtseinsverminderungen, die von Sedierung bis hin zum Koma reichen.

Andere medizinisch relevante Folgeerscheinungen einer Überdosierung sind Delirium, Krampfanfälle, Koma, mögliches malignes neuroleptisches Syndrom, Atemdepression, Aspiration, Hypertonie oder Hypotonie, Herzarrhythmien ($< 2\%$ der Fälle von Überdosierung) und Herz - Atemstillstand. Ein letaler Ausgang wurde bei einer akuten Überdosis von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosis von etwa 2 g oralem Olanzapin berichtet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Olanzapin. Das Herbeiführen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Standardverfahren zur Behandlung einer Überdosis können angezeigt sein (d.h. Magenspülung, Gabe von Aktivkohle). Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle reduzierte die orale Bioverfügbarkeit von Olanzapin um 50 bis 60%.

Entsprechend dem klinischen Bild sollten eine symptomatische Behandlung und Überwachung der lebenswichtigen Organfunktionen eingeleitet werden, einschließlich Behandlung von Hypotonie und Kreislaufkollaps und Unterstützung der Atemfunktion. Verwenden Sie kein Adrenalin, Dopamin, oder

andere Sympathomimetika mit betaagonistischer Aktivität, da die Betastimulation eine Hypotonie verschlimmern kann. Kardiovaskuläres Monitoring ist notwendig, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Eine engmaschige ärztliche Überwachung sollte bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine.
ATC-Code: N05AH03.

Pharmakodynamische Wirkungen

Olanzapin ist ein neuroleptischer antimanischer und stimmungsstabilisierender Wirkstoff, der mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen reagiert.

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (K_i ; < 100 nMol) auf Serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$ Dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; cholinerge Muskarinrezeptoren (M_1 - M_5); α_1 adrenerge und Histamin H_1 -Rezeptoren. In Tierversuchstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge, und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungs-Profilen konsistent sind. Olanzapin zeigte *in vitro* eine größere Affinität zu Serotonin $5HT_2$ als zu Dopamin D_2 - Rezeptoren und eine größere $5HT_2$ - als D_2 -Aktivität in *in vivo* Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluß auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungs-Test, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung „anxiolytischer“ Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren $5HT_{2A}$ - als Dopamin D_2 -Rezeptor-Besetzung. Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer SPECT-Studie, dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D_2 - Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Neuroleptika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei von zwei placebokontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.

In einer multinationalen, vergleichenden Doppelblindstudie bei Schizophrenie, schizoaffektiven und verwandten Störungen an 1481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich Olanzapin (-6,0) in einer prospektiven Analyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt (sekundäre Fragestellung) gegenüber Haloperidol (-3,1) als signifikant überlegen ($p = 0,001$).

Olanzapin war bei Patienten mit manischen oder gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen wirksamer als Placebo und Valproat seminatium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte eine mit Haloperidol vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden führte die zusätzliche Gabe

von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.

In einer 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter Olanzapin zu einer Remission kam, randomisiert entweder Olanzapin oder Placebo zugeordnet. Olanzapin war hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs Placebo statistisch signifikant überlegen. Olanzapin zeigte auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer Manie oder einer Depression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.

In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin/Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; $p=0,055$).

In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs- definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien- der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte Daten zur Wirksamkeit bei Jugendlichen (Alter 13-17 Jahre) sind begrenzt auf Kurzzeitstudien bei Schizophrenie (6 Wochen) und Manie assoziiert mit einer Bipolar-I-Erkrankung (3 Wochen). Weniger als 200 Jugendliche waren in klinischen Studien eingeschlossen. Olanzapin wurde mit einer variablen Dosis beginnend mit 2,5 mg bis zu 20 mg/Tag eingesetzt. Während der Behandlung mit Olanzapin nahmen die Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen signifikant mehr Gewicht zu. Das Ausmaß der Veränderungen der Nüchtern-Gesamt-Cholesterin-Werte, LDL-Cholesterin, Triglyceride und Prolaktin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) war bei Jugendlichen größer als bei Erwachsenen. Es liegen keine kontrollierten Daten zur Aufrechterhaltung der Wirkung oder zur Langzeitsicherheit vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Informationen zur Langzeitsicherheit sind vor allem auf unkontrollierte Open-Label-Daten begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Olanzapin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 5-8 Std. Die Resorption wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst. Die absolute orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer i.v.-Applikation wurde nicht untersucht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin betrug etwa 93 % über einen Konzentrationsbereich von etwa 7 bis etwa 1.000 ng/ml. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1 -saures Glykoprotein gebunden.

Biotransformation

Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die Bluthirnschranke nicht passiert. Die Cytochrome P450-CYP1A2 und P450-CYP2D6 tragen bei zur Bildung von N-Desmethyl und 2-Hydroxymethylmetaboliten, die beide in Tierversuchsmodellen signifikant weniger in vivo pharmakologische Wirkung als Olanzapin aufwiesen. Die pharmakologische Hauptwirkung wird unverändertem Olanzapin zugeschrieben.

Elimination

Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden), die Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrenen Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.

Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war die mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert (36,7 vs. 32,3 Stunden), die Clearance war verringert (18,9 vs. 27,3 l/Std). Olanzapin (5-20 mg) zeigte jedoch ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei weiblichen (n=467) und männlichen (n=869) Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einem Vergleich von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) und gesunden Probanden gab es keinen signifikanten Unterschied der mittleren Eliminationshalbwertszeit (37,7 vs. 32,4 Stunden) oder der Clearance (21,2 vs. 25,0 l/Std.). Eine Massenbilanzierungsstudie zeigte, dass etwa 57% von radioaktiv markiertem Olanzapin im Urin ausgeschieden werden, vornehmlich als Metabolite.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine kleine Studie zur Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion mit 6 Patienten mit klinisch signifikanter (Child-Pugh-Score A (n = 5) und B (n = 1)) Leberzirrhose zeigte einen geringen Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Olanzapin (2,5 – 7,5 mg Einzeldosis): Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung hatten eine leicht erhöhte systemische Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit verglichen mit den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (n = 3). Es waren mehr Raucher unter den Patienten mit Leberzirrhose (4 von 6; 67 %) als unter den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (0 von 3; 0 %).

Rauchen

Im Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern (Männer und Frauen) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert (38,6 vs. 30,4 Stunden) und die Clearance verringert (18,6 vs. 27,7 l/Std).

Die Plasma-Clearance von Olanzapin ist bei älteren Personen, verglichen mit jüngeren Personen, bei Frauen, verglichen mit Männern, und bei Nichtrauchern, verglichen mit Rauchern, geringer. Der Einfluß von Alter, Geschlecht oder Rauchen auf die Olanzapin-Clearance ist jedoch gering, verglichen mit der gesamten Schwankungsbreite zwischen einzelnen Personen.

In einer Untersuchung an Weißen, Japanern und Chinesen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der pharmakokinetischen Parameter in diesen 3 Populationen.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (Alter 13-17 Jahre): Die Pharmakokinetik von Olanzapin war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. In klinischen Studien war die durchschnittliche Verfügbarkeit von Olanzapin bei Jugendlichen ca. 27% höher. Demographische Unterschiede zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen schlossen ein niedrigeres Durchschnittskörpergewicht und einen geringeren Raucheranteil bei Jugendlichen ein. Diese Faktoren haben möglicherweise zur höheren durchschnittlichen Verfügbarkeit beigetragen, die bei Jugendlichen beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: Hypoaktivität, Koma, Tremor, clonische Krämpfe, Speichelfluß und verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die mittlere letale Dosis lag bei ca. 210 mg/kg Körpergewicht (Maus) bzw. 175 mg/kg Körpergewicht (Ratte). Hunde vertrugen orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht. Todesfälle traten nicht auf. Klinische Symptome waren

Sedierung, Ataxie, Tremor, Tachykardie, erschwerte Atmung, Miosis und Anorexie. Bei Affen führten orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht zu Erschöpfungszuständen und bei höheren Dosen zu Dämmerzuständen.

Chronische Toxizität

In Studien an Mäusen (bis zu 3 Monaten) und an Ratten und Hunden (bis zu 1 Jahr) waren die vorherrschenden Wirkungen eine zentralnervöse Dämpfung, anticholinerge Effekte und periphere hämatologische Störungen. Gegenüber der zentralnervösen Dämpfung entwickelte sich eine Toleranz. Bei hohen Dosen waren Wachstumsparameter verringert. Bei Ratten wurden als Folge erhöhter Prolaktinspiegel verringerte Gewichte der Ovarien und des Uterus sowie morphologische Veränderungen des vaginalen Epithels und der Brustdrüsen beobachtet. Diese Veränderungen waren reversibel.

Hämatologische Toxizität

Es traten bei allen Tierarten Wirkungen auf hämatologische Parameter auf, einschließlich dosisabhängiger Verminderung der zirkulierenden Leukozyten bei Mäusen und unspezifischer Verringerung der zirkulierenden Leukozyten bei Ratten; es wurden jedoch keine Anzeichen für eine Knochenmarkstoxizität gefunden. Bei einigen Hunden, die mit 8 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (die Gesamtmenge Olanzapin [AUC] ist 12 bis 15-fach größer als nach einer 12 mg Dosis beim Menschen) behandelt wurden, entwickelte sich eine reversible Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie. Bei zytopenischen Hunden traten keine unerwünschten Wirkungen auf Stammzellen oder proliferierende Zellen im Knochenmark auf.

Reproduktionstoxizität

Olanzapin hatte keine teratogenen Wirkungen. Die Sedierung beeinflusste das Paarungsverhalten männlicher Ratten. Östrogenzyklen wurden bei Dosen von 1,1 mg/kg Körpergewicht (das 3-fache der Höchstdosis für den Menschen) und Reproduktionsparameter wurden bei Ratten, die 3 mg/kg Körpergewicht (das 9-fache der Höchstdosis für den Menschen) erhielten, beeinflusst. Die Nachkommen von Ratten, denen Olanzapin gegeben wurde, zeigten eine verzögerte fetale Entwicklung und vorübergehende Beeinträchtigung der Aktivität.

Mutagenität

Olanzapin wirkte in einer Reihe von Standarduntersuchungen, die bakterielle Mutationstests und *in vitro* und *in vivo* Tests an Säugetierzellen einschlossen, nicht mutagen oder elastogen.

Karzinogenität

Basierend auf Studien bei Ratten und Mäusen wurde geschlossen, dass Olanzapin nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Maisstärke

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose

Hyprolose

Macrogol 8000

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit jeweils 28, 56 und 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/002-003
EU/1/10/635/015

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olanzapin Apotex 7,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 189,50 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OLA“ über „7.5“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.

Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt.

Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Schizophrenie: Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag.

Manische Episoden: Die Anfangsdosis beträgt bei einer Monotherapie 15 mg, einmal täglich und 10 mg einmal täglich bei einer Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1).

Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag. Bei Patienten, die Olanzapin zur Behandlung einer manischen Episode erhalten haben, sollte die Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs mit derselben Dosis fortgesetzt werden. Falls erneut eine manische, gemischte oder depressive Episode auftritt, sollte die Olanzapin-Behandlung fortgesetzt werden (Dosisoptimierung entsprechend den Erfordernissen) mit einer ergänzenden Therapie der Stimmungssymptome, falls klinisch angezeigt.

Während der Behandlung einer Schizophrenie, einer manischen Episode und zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5-20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepaßt werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen.

Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird. Bei einer Beendigung der Olanzapin Behandlung sollte eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere

Eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg/Tag) wird üblicherweise nicht notwendig sein, sollte jedoch bei über 65-jährigen, wenn klinische Gründe dafür sprechen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten sollte eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg) in Betracht gezogen werden. In Fällen von mittelgradiger Leberinsuffizienz (Zirrhose, Child-Pugh Klasse A oder B) sollte die Anfangsdosis 5 mg betragen und nur mit Vorsicht erhöht werden.

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Olanzapin-Metabolisierung kann durch Rauchen beschleunigt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis könnte, wenn nötig, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen.

Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

Olanzapin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen. Bei jugendlichen Patienten wurde in Kurzzeitstudien ein größeres Ausmaß von Gewichtszunahme, Lipid- und Prolaktinveränderungen berichtet als in Studien bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten daher während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

Demenz assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht ist. In Placebo-kontrollierten Studien (über 6-12 Wochen) bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz kam es bei mit Olanzapin behandelten Patienten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten zu einer Zunahme der Häufigkeit von Todesfällen um das 2-fache (3,5% bzw. 1,5%). Die höhere Inzidenz von Todesfällen war nicht von der Olanzapin-Dosis (durchschnittliche tägliche Dosis 4,4 mg)

oder der Dauer der Behandlung abhängig. Risikofaktoren für eine höhere Sterblichkeit in dieser Patientengruppe können Alter > 65 Jahre, Dysphagie, Sedierung, Mangelernährung und Dehydrierung, Erkrankungen der Lunge (z.B. Pneumonie mit oder ohne Aspiration) oder die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen sein. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Inzidenz für Todesfälle unabhängig von diesen Risikofaktoren höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

In denselben klinischen Prüfungen wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken), einschließlich solcher mit tödlichem Verlauf, berichtet. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten traten zerebrovaskuläre Ereignisse 3-mal häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten (1,3% bzw. 0,4%). Bei allen mit Olanzapin oder Placebo behandelten Patienten, bei denen es zu einem zerebrovaskulären Ereignis kam, bestanden bereits vor der Behandlung Risikofaktoren. Als Risikofaktoren für ein zerebrovaskuläres Ereignis im Zusammenhang mit einer Olanzapin-Behandlung wurden ein Alter > 75 Jahre und eine Demenz vaskulärer oder gemischter Ursache identifiziert. Die Wirksamkeit von Olanzapin wurde in diesen Studien nicht belegt.

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelöste Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der Patienten zu Beginn mit der niedrigsten wirksamen Dosis von Antiparkinson-Arzneimitteln (Dopaminagonist) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit den gleichen Dosierungen der gleichen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, der mit der Einnahme von Neuroleptika zusammenhängt. Seltene, als MNS berichtete Fälle wurden auch im Zusammenhang mit Olanzapin erhalten. Klinische Manifestationen eines MNS sind eine Erhöhung der Körpertemperatur, Muskelrigidität, wechselnde Bewußtseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten oder unklares hohes Fieber bekommt ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS müssen alle Neuroleptika einschließlich Olanzapin abgesetzt werden.

Hyperglykämie und Diabetes

Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden gelegentlich berichtet, mitunter begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.8.). In einigen Fällen wurde eine vorherige Zunahme des Körpergewichts berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein könnte.

Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist ratsam, z.B. eine Bestimmung der Blutglukose zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in jährlichen Abständen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptomen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sollten regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung überwacht werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in vierteljährlichen Abständen.

Lipidveränderungen

In plazebokontrollierten klinischen Studien wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten

unerwünschte Veränderungen der Lipidwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8.). Lipidveränderungen sind zu behandeln, wie es klinisch erforderlich ist, insbesondere bei Patienten mit einer Lipidstoffwechselstörung und bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer solchen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend alle 5 Jahre.

Anticholinerge Wirkung

Obwohl Olanzapin in vitro eine anticholinerge Wirkung zeigte, wurde während der klinischen Prüfung eine niedrige Inzidenz von damit zusammenhängenden Ereignissen beobachtet. Da aber die klinische Erfahrung bei Patienten mit Begleiterkrankungen begrenzt ist, wird bei der Verordnung für Patienten mit Prostatahypertrophie oder paralytischem Ileus und damit zusammenhängenden Zuständen zur Vorsicht geraten.

Leberfunktion

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alanintransferase (ALT) und Aspartattransferase (AST) wurden, besonders zu Beginn der Behandlung, häufig beobachtet. Bei Patienten mit erhöhten ALT- und / oder AST-Werten, bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionseinschränkung, bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Leberfunktionsreserve einhergehen und Patienten, die mit möglicherweise hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, ist daher Vorsicht angebracht, und Nachuntersuchungen sind durchzuführen. In Fällen, in denen eine Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Neutropenie

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit niedrigen Leukozyten- und/oder Neutrophilenwerten jeglicher Ursache, bei Patienten, die Arzneimittel erhalten von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie verursachen können, bei Patienten mit arzneimittelbedingter Knochenmarksdepression/-toxizität in der Anamnese, bei Patienten mit Knochenmarksdepression bedingt durch eine Begleiterkrankung, Strahlentherapie oder Chemotherapie und bei Patienten mit hypereosinophilen Zuständen oder einer myeloproliferativen Erkrankung. Wenn Olanzapin und Valproat gleichzeitig angewendet wurden, wurde häufig über Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzen der Behandlung

Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden selten ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

QT Intervall

In klinischen Prüfungen wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten gelegentlich ($0,1\%-1\%$) klinisch relevante QT-Verlängerungen gefunden (nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall [QT_{cF}] ≥ 500 Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem Ausgangswert $QT_{cF} < 500$ msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. Es ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QT_{cF} -Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ und $< 1\%$) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Olanzapin Behandlung und venösen Thromboembolien (VTE) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und einer Olanzapin Behandlung wurde nicht nachgewiesen. Da jedoch Patienten mit Schizophrenie häufig Risikofaktoren für venöse Thromboembolien entwickeln, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE, wie z. B. Immobilisation festzustellen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Da Olanzapin hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht angebracht. Da Olanzapin *in vitro* einen Dopamin-Antagonismus zeigt, kann es die Wirkung von direkten oder indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Krampfanfälle

Olanzapin muss bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei der Krampfschwelle verändernden Zuständen vorsichtig angewendet werden. Das Auftreten von Krampfanfällen wurde gelegentlich bei mit Olanzapin behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten dieser Fälle wurden Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet.

Spätdyskinesien

In vergleichenden Studien von einer Dauer bis zu einem Jahr war die Behandlung mit Olanzapin mit einer statistisch signifikant geringeren Inzidenz von Dyskinesien assoziiert. Das Risiko einer Spätdyskinesie nimmt jedoch während einer Langzeitbehandlung zu. Wenn bei einem mit Olanzapin behandelten Patienten Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, sollte daher überlegt werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Diese Symptome können sich zeitweilig verschlechtern oder auch erst nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Orthostatische Hypotonie

Gelegentlich wurde in klinischen Prüfungen bei älteren Patienten orthostatische Hypotonie beobachtet. Es wird empfohlen, bei Patienten über 65 Jahre den Blutdruck in regelmäßigen Abständen zu messen.

Plötzlicher Herztod

In Berichten nach Markteinführung wurde das Ereignis eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Olanzapin berichtet. In einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie hatten Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, ein ungefähr zweifach erhöhtes Risiko eines vermuteten plötzlichen kardialen Todes im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika behandelten Patienten. In der Studie war das Risiko von Olanzapin vergleichbar einer gepoolten Analyse von atypischen Antipsychotika.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Studien bei Patienten im Alter von 13-17 Jahren zeigten verschiedene Nebenwirkungen, einschließlich Gewichtszunahme, Veränderungen metabolischer Parameter und Erhöhung der Prolaktin-Spiegel (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Lactose

Olanzapin Apotex Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Mögliche Wechselwirkungen, die Olanzapin beeinflussen

Da Olanzapin durch CYP 1A2 metabolisiert wird, beeinflussen Substanzen, die spezifisch dieses Isoenzym induzieren oder hemmen, möglicherweise die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Induktion von CYP 1A2

Der Metabolismus von Olanzapin kann durch Rauchen und Carbamazepin induziert werden. Dadurch kann es zu niedrigeren Olanzapin-Konzentrationen kommen. Beobachtet wurde nur eine leichte bis mäßige Zunahme der Olanzapin-Clearance. Die klinischen Konsequenzen sind wahrscheinlich gering, es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen. Falls erforderlich, kann eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hemmung von CYP 1A2

Für Fluvoxamin, einen spezifischen CYP 1A2 Hemmstoff, wurde eine signifikante Hemmung des Olanzapin Metabolismus gezeigt. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin C_{max} nach Fluvoxamin betrug bei weiblichen Nichtrauchern 54% und bei männlichen Rauchern 77%. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin AUC betrug 52% bzw. 108%. Bei Patienten, die Fluvoxamin oder einen anderen CYP 1A2 Hemmer wie Ciprofloxacin anwenden, muss eine niedrigere Anfangsdosis von Olanzapin in Betracht gezogen werden. Eine Reduzierung der Olanzapin-Dosis muss in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem CYP1A2 Hemmer begonnen wird.

Verminderte Bioverfügbarkeit

Aktivkohle vermindert die Bioverfügbarkeit von oralem Olanzapin um 50-60% und sollte mindestens zwei Stunden vor oder nach Olanzapin eingenommen werden.

Fluoxetin (ein CYP2D6 Hemmstoff), Einzeldosen von Antazida (Aluminium, Magnesium) oder Cimetidin haben keinen signifikanten Einfluß auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Möglicher Einfluß von Olanzapin auf andere Arzneimittel

Olanzapin kann die Wirkung von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Die wichtigsten CYP450 Isoenzyme (z. B. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) werden durch Olanzapin *in vitro* nicht gehemmt. Deshalb ist hier keine besondere Wechselwirkung zu erwarten, was auch durch *in vivo* Studien belegt wurde, in denen keine Hemmung des Metabolismus der folgenden Wirkstoffe gefunden wurde: trizyklische Antidepressiva (im allgemeinen typisch für den CYP2D6 Weg), Warfarin (CYP2C9), Theophylin (CYP1A2) oder Diazepam (CYP3A4 und 2C19).

Olanzapin zeigte keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lithium oder Biperiden.

Die therapeutische Überwachung der Valproat - Blutspiegel hat nicht gezeigt, dass die Valproat Dosis angepaßt werden muß, nachdem mit der gleichzeitigen Gabe von Olanzapin begonnen wurde.

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

Bei Patienten, die Alkohol konsumieren bzw. Arzneimittel mit einer das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkung erhalten, ist Vorsicht angebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von Olanzapin mit Anti-Parkinson-Arzneimitteln bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung und Demenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

QTc-Intervall

Vorsicht ist angebracht, wenn Olanzapin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu unterrichten, wenn sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Olanzapin planen. Da die Erfahrung bei Menschen begrenzt ist, darf Olanzapin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Olanzapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

In einer Studie mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die durchschnittliche vom Säugling aufgenommene Menge (mg/kg) wurde im Steady State mit ca. 1,8% der mütterlichen Olanzapin Dosis bestimmt.

Den Patientinnen sollte geraten werden, ihr Kind nicht zu stillen, wenn sie Olanzapin einnehmen.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität bekannt (siehe Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Daten).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da Olanzapin Schläfrigkeit und Schwindel verursachen kann, muss der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Die am häufigsten ($\geq 1\%$ der Patienten) berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in klinischen Prüfungen waren Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Eosinophilie, erhöhte Prolaktin-, Cholesterin-, Glukose- und Triglyceridspiegel (siehe Abschnitt 4.4), Glukosurie, Zunahme des Appetits, Schwindel, Akathisie, Parkinsonismus, Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinerge Effekte, vorübergehende asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (siehe Abschnitt 4.4), Ausschlag, Asthenie, Ermüdung, Fieber, Arthralgie, erhöhte alkalische Phosphatase-Werte, hohe Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte, hohe Harnsäure-Werte, hohe Kreatinphosphokinase (CK)-Werte und Ödeme.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglycerid-	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma,	Hypothermie ¹²	

	spiegel ^{2,5} Glukosurie Zunahme des Appetits	einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹		
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ¹¹ Restless-Legs- Syndrom ¹¹	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7, 12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Geblähtes Abdomen ⁹ Hypersalivation ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Vorübergehen- de, asymptomati- sche		Hepatitis (einschließlich einer	

	Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Hypersensitivitätssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erktile Dysfunktion bei Männern erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber ¹⁰			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmapro-laktinspiegel ⁸	Erhöhte alkalische Phosphatase-Werte ¹⁰ Hohe Kreatinphosphokinase(CK)-	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

	Werte ¹¹ Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase(GGT)- Werte ¹⁰ Hohe Harnsäure- Werte ¹⁰			
--	---	--	--	--

¹ Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme wurde durchgängig bei allen Kategorien der Ausgangs-Body-Mass-Indices (BMI) beobachtet. Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 47 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig (22,2% der Patienten), $\geq 15\%$ häufig (4,2%) und $\geq 25\%$ gelegentlich (0,8%). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen) sehr häufig (64,4%, 31,7% und 12,3%).

² Die mittleren Anstiege der Nüchtern-Lipid-Werte (Gesamtcholesterin, LDL, Cholesterin und Triglyceride) waren größer bei Patienten ohne Hinweis auf eine Lipidstörung bei Beginn der Therapie.

³ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,17$ mmol/l), die über die Normwerte anstiegen ($\geq 6,2$ mmol/l).
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 6,2$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,56$ mmol/l), die über die Normwerte (≥ 7 mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Glukose-Werte ($\geq 5,56$ mmol/l- < 7 mmol/l) zu hohen Werten (≥ 7 mmol/l) waren sehr häufig.

⁵ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,69$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 2,26$ mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 2,26$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁶ In klinischen Studien war die Häufigkeit von Parkinsonismus und Dystonie bei mit Olanzapin behandelten Patienten numerisch größer, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Häufigkeit von Parkinsonismus, Akathisie und Dystonie geringer als bei denen, die titrierte Dosen Haloperidol erhielten. Da keine genauen Informationen über individuelle akute oder späte extrapyramidale Bewegungsstörungen in der Anamnese vorliegen, kann zur Zeit nicht geschlossen werden, dass Olanzapin weniger Spätdyskinesien oder spät auftretende extrapyramidale Bewegungsstörungen verursacht.

⁷ Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

⁸ In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen, waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangs prolaktinwert bei mehr als 30% der mit Olanzapin behandelten Patienten über den oberen Normbereich erhöht. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Werte im Allgemeinen leicht erhöht, und die Erhöhung blieb unterhalb des zweifachen oberen Normbereichs.

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

¹⁰ Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

¹¹ Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung als häufig beobachtet in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

¹² Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung mit einer Häufigkeit einer geschätzten Obergrenze von 95% des Konfidenzintervalls in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten, klinisch signifikanten Veränderungen folgender Parameter nahm mit der Zeit zu: Gewichtszunahme, Glukose, Gesamt/LDL/HDL-Cholesterin oder Triglyceride. Bei erwachsenen Patienten, die 9-12 Monate lang behandelt wurden, nahm nach 4-6 Monaten das Ausmaß der Zunahme der mittleren Blutglukose-Werte ab.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze, Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

In klinischen Prüfungen bei Patienten mit einer durch Arzneimittel (Dopaminagonist) ausgelösten Psychose im Zusammenhang mit einer Parkinsonschen Erkrankung wurde sehr häufig und häufiger als unter Placebo über eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet.

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1%. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger ($\geq 10\%$) zu Zittern, Mundtrockenheit, größerem Appetit und Gewichtszunahme. Sprachstörungen wurden häufig (1%-10%) berichtet. Während einer Behandlung mit Olanzapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex kam es bei 17,4% der Patienten während der Akutbehandlung (bis zu 6 Wochen) zu einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin (bis zu 12 Monate) zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen war bei 39,9% der Patienten mit einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert verbunden.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, die konzipiert waren um Jugendliche mit Erwachsenen zu vergleichen, wurden die Daten von Studien mit Kindern mit denen aus Erwachsenen-Studien verglichen.

Die folgende Tabelle fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer größeren Häufigkeit bei jugendlichen Patienten (13-17 Jahre) als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden oder Nebenwirkungen, die nur bei Kurzzeit-Studien bei jugendlichen Patienten auftraten. Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) schien häufiger in der jugendlichen Population aufzutreten im Vergleich zu Erwachsenen mit ähnlicher Exposition. Das Ausmaß der Gewichtszunahme und der Anteil an jugendlichen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtszunahme entwickelten, war größer bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) als bei Kurzzeittherapie.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die angegebenen Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig:</i> Gewichtszunahme ¹³ , erhöhte Triglyceridspiegel ¹⁴ , Zunahme des Appetits. <i>Häufig:</i> Erhöhte Cholesterinspiegel ¹⁵
Erkrankungen des Nervensystemes <i>Sehr häufig:</i> Sedierung (einschließlich: Hypersomnie, Lethargie, Schläfrigkeit).
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes <i>Häufig:</i> Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Sehr häufig:</i> Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT/AST; siehe Abschnitt 4.4).
Untersuchungen <i>Sehr häufig:</i> Erniedrigtes Gesamtbilirubin, erhöhte GGT, erhöhte Plasmapolaktinspiegel ¹⁶ .

¹³ Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 22 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes (kg) sehr häufig (40,6% der Patienten), $\geq 15\%$ des Ausgangskörpergewichtes häufig (7,1%) und $\geq 25\%$ häufig (2,5%). Bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen), nahmen 89,4% der Patienten $\geq 7\%$, 55,3% $\geq 15\%$ und 29,1% $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes zu.

¹⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,016$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 1,467$ mmol/l) anstiegen und Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Veränderungen normaler Nüchtern-Gesamtcholesterin-Ausgangswerte ($< 4,39$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) wurden häufig beobachtet. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) waren sehr häufig.

¹⁶ Erhöhte Plasmapolaktinspiegel wurden bei 47,4% der jugendlichen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit $> 10\%$) gehören Tachykardie, Agitation /Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewußtseinsverminderungen, die von Sedierung bis hin zum Koma reichen.

Andere medizinisch relevante Folgeerscheinungen einer Überdosierung sind Delirium, Krampfanfälle, Koma, mögliches malignes neuroleptisches Syndrom, Atemdepression, Aspiration, Hypertonie oder Hypotonie, Herzarrhythmien ($< 2\%$ der Fälle von Überdosierung) und Herz - Atemstillstand. Ein letaler Ausgang wurde bei einer akuten Überdosis von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosis von etwa 2 g oralem Olanzapin berichtet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Olanzapin. Das Herbeiführen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Standardverfahren zur Behandlung einer Überdosis können angezeigt sein (d.h. Magenspülung, Gabe von Aktivkohle). Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle reduzierte die orale Bioverfügbarkeit von Olanzapin um 50 bis 60%.

Entsprechend dem klinischen Bild sollten eine symptomatische Behandlung und Überwachung der lebenswichtigen Organfunktionen eingeleitet werden, einschließlich Behandlung von Hypotonie und Kreislaufkollaps und Unterstützung der Atemfunktion. Verwenden Sie kein Adrenalin, Dopamin, oder

andere Sympathomimetika mit betaagonistischer Aktivität, da die Betastimulation eine Hypotonie verschlimmern kann. Kardiovaskuläres Monitoring ist notwendig, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Eine engmaschige ärztliche Überwachung sollte bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine.
ATC-Code: N05AH03.

Pharmakodynamische Wirkungen

Olanzapin ist ein neuroleptischer antimanischer und stimmungsstabilisierender Wirkstoff, der mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen reagiert.

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (K_i ; < 100 nMol) auf Serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$ Dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; cholinerge Muskarinrezeptoren (M_1 - M_5); α_1 adrenerge und Histamin H_1 -Rezeptoren. In Tierversuchstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge, und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungs-Profilen konsistent sind. Olanzapin zeigte *in vitro* eine größere Affinität zu Serotonin $5HT_2$ als zu Dopamin D_2 - Rezeptoren und eine größere $5HT_2$ - als D_2 -Aktivität in *in vivo* Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluß auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungs-Test, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung „anxiolytischer“ Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren $5HT_{2A}$ - als Dopamin D_2 -Rezeptor-Besetzung. Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer SPECT-Studie, dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D_2 - Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Neuroleptika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei von zwei placebokontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.

In einer multinationalen, vergleichenden Doppelblindstudie bei Schizophrenie, schizoaffektiven und verwandten Störungen an 1481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich Olanzapin (-6,0) in einer prospektiven Analyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt (sekundäre Fragestellung) gegenüber Haloperidol (-3,1) als signifikant überlegen ($p = 0,001$).

Olanzapin war bei Patienten mit manischen oder gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen wirksamer als Placebo und Valproat seminatium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte eine mit Haloperidol vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden führte die zusätzliche Gabe

von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.

In einer 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter Olanzapin zu einer Remission kam, randomisiert entweder Olanzapin oder Placebo zugeordnet. Olanzapin war hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs Placebo statistisch signifikant überlegen. Olanzapin zeigte auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer Manie oder einer Depression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.

In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin/Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; $p=0,055$).

In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs- definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien- der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte Daten zur Wirksamkeit bei Jugendlichen (Alter 13-17 Jahre) sind begrenzt auf Kurzzeitstudien bei Schizophrenie (6 Wochen) und Manie assoziiert mit einer Bipolar-I-Erkrankung (3 Wochen). Weniger als 200 Jugendliche waren in klinischen Studien eingeschlossen. Olanzapin wurde mit einer variablen Dosis beginnend mit 2,5 mg bis zu 20 mg/Tag eingesetzt. Während der Behandlung mit Olanzapin nahmen die Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen signifikant mehr Gewicht zu. Das Ausmaß der Veränderungen der Nüchtern-Gesamt-Cholesterin-Werte, LDL-Cholesterin, Triglyceride und Prolaktin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) war bei Jugendlichen größer als bei Erwachsenen. Es liegen keine kontrollierten Daten zur Aufrechterhaltung der Wirkung oder zur Langzeitsicherheit vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Informationen zur Langzeitsicherheit sind vor allem auf unkontrollierte Open-Label-Daten begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Olanzapin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 5-8 Std. Die Resorption wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst. Die absolute orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer i.v.-Applikation wurde nicht untersucht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin betrug etwa 93 % über einen Konzentrationsbereich von etwa 7 bis etwa 1.000 ng/ml. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1 - saures Glykoprotein gebunden.

Biotransformation

Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die Bluthirnschranke nicht passiert. Die Cytochrome P450-CYP1A2 und P450-CYP2D6 tragen bei zur Bildung von N-Desmethyl und 2-Hydroxymethylmetaboliten, die beide in Tierversuchsmodellen signifikant weniger in vivo pharmakologische Wirkung als Olanzapin aufwiesen. Die pharmakologische Hauptwirkung wird unverändertem Olanzapin zugeschrieben.

Elimination

Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden), die Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrenen Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.

Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war die mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert (36,7 vs. 32,3 Stunden), die Clearance war verringert (18,9 vs. 27,3 l/Std). Olanzapin (5-20 mg) zeigte jedoch ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei weiblichen (n=467) und männlichen (n=869) Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einem Vergleich von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) und gesunden Probanden gab es keinen signifikanten Unterschied der mittleren Eliminationshalbwertszeit (37,7 vs. 32,4 Stunden) oder der Clearance (21,2 vs. 25,0 l/Std.). Eine Massenbilanzierungsstudie zeigte, dass etwa 57% von radioaktiv markiertem Olanzapin im Urin ausgeschieden werden, vornehmlich als Metabolite.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine kleine Studie zur Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion mit 6 Patienten mit klinisch signifikanter (Child-Pugh-Score A (n = 5) und B (n = 1)) Leberzirrhose zeigte einen geringen Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Olanzapin (2,5 – 7,5 mg Einzeldosis): Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung hatten eine leicht erhöhte systemische Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit verglichen mit den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (n = 3). Es waren mehr Raucher unter den Patienten mit Leberzirrhose (4 von 6; 67 %) als unter den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (0 von 3; 0 %).

Rauchen

Im Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern (Männer und Frauen) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert (38,6 vs. 30,4 Stunden) und die Clearance verringert (18,6 vs. 27,7 l/Std).

Die Plasma-Clearance von Olanzapin ist bei älteren Personen, verglichen mit jüngeren Personen, bei Frauen, verglichen mit Männern, und bei Nichtrauchern, verglichen mit Rauchern, geringer. Der Einfluß von Alter, Geschlecht oder Rauchen auf die Olanzapin-Clearance ist jedoch gering, verglichen mit der gesamten Schwankungsbreite zwischen einzelnen Personen.

In einer Untersuchung an Weißen, Japanern und Chinesen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der pharmakokinetischen Parameter in diesen 3 Populationen.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (Alter 13-17 Jahre): Die Pharmakokinetik von Olanzapin war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. In klinischen Studien war die durchschnittliche Verfügbarkeit von Olanzapin bei Jugendlichen ca. 27% höher. Demographische Unterschiede zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen schlossen ein niedrigeres Durchschnittskörpergewicht und einen geringeren Raucheranteil bei Jugendlichen ein. Diese Faktoren haben möglicherweise zur höheren durchschnittlichen Verfügbarkeit beigetragen, die bei Jugendlichen beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: Hypoaktivität, Koma, Tremor, clonische Krämpfe, Speichelfluß und verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die mittlere letale Dosis lag bei ca. 210 mg/kg Körpergewicht (Maus) bzw. 175 mg/kg Körpergewicht (Ratte). Hunde vertrugen orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht. Todesfälle traten nicht auf. Klinische Symptome waren

Sedierung, Ataxie, Tremor, Tachykardie, erschwerte Atmung, Miosis und Anorexie. Bei Affen führten orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht zu Erschöpfungszuständen und bei höheren Dosen zu Dämmerzuständen.

Chronische Toxizität

In Studien an Mäusen (bis zu 3 Monaten) und an Ratten und Hunden (bis zu 1 Jahr) waren die vorherrschenden Wirkungen eine zentralnervöse Dämpfung, anticholinerge Effekte und periphere hämatologische Störungen. Gegenüber der zentralnervösen Dämpfung entwickelte sich eine Toleranz. Bei hohen Dosen waren Wachstumsparameter verringert. Bei Ratten wurden als Folge erhöhter Prolaktinspiegel verringerte Gewichte der Ovarien und des Uterus sowie morphologische Veränderungen des vaginalen Epithels und der Brustdrüsen beobachtet. Diese Veränderungen waren reversibel.

Hämatologische Toxizität

Es traten bei allen Tierarten Wirkungen auf hämatologische Parameter auf, einschließlich dosisabhängiger Verminderung der zirkulierenden Leukozyten bei Mäusen und unspezifischer Verringerung der zirkulierenden Leukozyten bei Ratten; es wurden jedoch keine Anzeichen für eine Knochenmarkstoxizität gefunden. Bei einigen Hunden, die mit 8 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (die Gesamtmenge Olanzapin [AUC] ist 12 bis 15-fach größer als nach einer 12 mg Dosis beim Menschen) behandelt wurden, entwickelte sich eine reversible Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie. Bei zytopenischen Hunden traten keine unerwünschten Wirkungen auf Stammzellen oder proliferierende Zellen im Knochenmark auf.

Reproduktionstoxizität

Olanzapin hatte keine teratogenen Wirkungen. Die Sedierung beeinflusste das Paarungsverhalten männlicher Ratten. Östrogenzyklen wurden bei Dosen von 1,1 mg/kg Körpergewicht (das 3-fache der Höchstdosis für den Menschen) und Reproduktionsparameter wurden bei Ratten, die 3 mg/kg Körpergewicht (das 9-fache der Höchstdosis für den Menschen) erhielten, beeinflusst. Die Nachkommen von Ratten, denen Olanzapin gegeben wurde, zeigten eine verzögerte fetale Entwicklung und vorübergehende Beeinträchtigung der Aktivität.

Mutagenität

Olanzapin wirkte in einer Reihe von Standarduntersuchungen, die bakterielle Mutationstests und *in vitro* und *in vivo* Tests an Säugetierzellen einschlossen, nicht mutagen oder elastogen.

Karzinogenität

Basierend auf Studien bei Ratten und Mäusen wurde geschlossen, dass Olanzapin nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Maisstärke

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose

Hyprolose

Macrogol 8000

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit jeweils 28 und 56 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apotex Europe B.V.

Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/004-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

{MMJJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olanzapin Apotex 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 252,70 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OLA“ über „10“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.

Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt.

Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Schizophrenie: Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag.

Manische Episoden: Die Anfangsdosis beträgt bei einer Monotherapie 15 mg, einmal täglich und 10 mg einmal täglich bei einer Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1).

Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag. Bei Patienten, die Olanzapin zur Behandlung einer manischen Episode erhalten haben, sollte die Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs mit derselben Dosis fortgesetzt werden. Falls erneut eine manische, gemischte oder depressive Episode auftritt, sollte die Olanzapin-Behandlung fortgesetzt werden (Dosisoptimierung entsprechend den Erfordernissen) mit einer ergänzenden Therapie der Stimmungssymptome, falls klinisch angezeigt.

Während der Behandlung einer Schizophrenie, einer manischen Episode und zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5-20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepaßt werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen.

Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird. Bei einer Beendigung der Olanzapin Behandlung sollte eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere

Eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg/Tag) wird üblicherweise nicht notwendig sein, sollte jedoch bei über 65-jährigen, wenn klinische Gründe dafür sprechen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten sollte eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg) in Betracht gezogen werden. In Fällen von mittelgradiger Leberinsuffizienz (Zirrhose, Child-Pugh Klasse A oder B) sollte die Anfangsdosis 5 mg betragen und nur mit Vorsicht erhöht werden.

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Olanzapin-Metabolisierung kann durch Rauchen beschleunigt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis könnte, wenn nötig, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen.

Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

Olanzapin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen. Bei jugendlichen Patienten wurde in Kurzzeitstudien ein größeres Ausmaß von Gewichtszunahme, Lipid- und Prolaktinveränderungen berichtet als in Studien bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten daher während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

Demenz assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht ist. In Placebo-kontrollierten Studien (über 6-12 Wochen) bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz kam es bei mit Olanzapin behandelten Patienten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten zu einer Zunahme der Häufigkeit von Todesfällen um das 2-fache (3,5% bzw. 1,5%). Die höhere Inzidenz von Todesfällen war nicht von der Olanzapin-Dosis (durchschnittliche tägliche Dosis 4,4 mg)

oder der Dauer der Behandlung abhängig. Risikofaktoren für eine höhere Sterblichkeit in dieser Patientengruppe können Alter > 65 Jahre, Dysphagie, Sedierung, Mangelernährung und Dehydrierung, Erkrankungen der Lunge (z.B. Pneumonie mit oder ohne Aspiration) oder die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen sein. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Inzidenz für Todesfälle unabhängig von diesen Risikofaktoren höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

In denselben klinischen Prüfungen wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken), einschließlich solcher mit tödlichem Verlauf, berichtet. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten traten zerebrovaskuläre Ereignisse 3-mal häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten (1,3% bzw. 0,4%). Bei allen mit Olanzapin oder Placebo behandelten Patienten, bei denen es zu einem zerebrovaskulären Ereignis kam, bestanden bereits vor der Behandlung Risikofaktoren. Als Risikofaktoren für ein zerebrovaskuläres Ereignis im Zusammenhang mit einer Olanzapin-Behandlung wurden ein Alter > 75 Jahre und eine Demenz vaskulärer oder gemischter Ursache identifiziert. Die Wirksamkeit von Olanzapin wurde in diesen Studien nicht belegt.

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelöste Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der Patienten zu Beginn mit der niedrigsten wirksamen Dosis von Antiparkinson-Arzneimitteln (Dopaminagonist) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit den gleichen Dosierungen der gleichen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, der mit der Einnahme von Neuroleptika zusammenhängt. Seltene, als MNS berichtete Fälle wurden auch im Zusammenhang mit Olanzapin erhalten. Klinische Manifestationen eines MNS sind eine Erhöhung der Körpertemperatur, Muskelrigidität, wechselnde Bewußtseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten oder unklares hohes Fieber bekommt ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS müssen alle Neuroleptika einschließlich Olanzapin abgesetzt werden.

Hyperglykämie und Diabetes

Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden gelegentlich berichtet, mitunter begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.8.). In einigen Fällen wurde eine vorherige Zunahme des Körpergewichts berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein könnte.

Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist ratsam, z.B. eine Bestimmung der Blutglukose zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in jährlichen Abständen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptomen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sollten regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung überwacht werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in vierteljährlichen Abständen.

Lipidveränderungen

In plazebokontrollierten klinischen Studien wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten

unerwünschte Veränderungen der Lipidwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8.). Lipidveränderungen sind zu behandeln, wie es klinisch erforderlich ist, insbesondere bei Patienten mit einer Lipidstoffwechselstörung und bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer solchen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend alle 5 Jahre.

Anticholinerge Wirkung

Obwohl Olanzapin in vitro eine anticholinerge Wirkung zeigte, wurde während der klinischen Prüfung eine niedrige Inzidenz von damit zusammenhängenden Ereignissen beobachtet. Da aber die klinische Erfahrung bei Patienten mit Begleiterkrankungen begrenzt ist, wird bei der Verordnung für Patienten mit Prostatahypertrophie oder paralytischem Ileus und damit zusammenhängenden Zuständen zur Vorsicht geraten.

Leberfunktion

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alanintransferase (ALT) und Aspartattransferase (AST) wurden, besonders zu Beginn der Behandlung, häufig beobachtet. Bei Patienten mit erhöhten ALT- und / oder AST-Werten, bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionseinschränkung, bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Leberfunktionsreserve einhergehen und Patienten, die mit möglicherweise hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, ist daher Vorsicht angebracht, und Nachuntersuchungen sind durchzuführen. In Fällen, in denen eine Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Neutropenie

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit niedrigen Leukozyten- und/oder Neutrophilenwerten jeglicher Ursache, bei Patienten, die Arzneimittel erhalten von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie verursachen können, bei Patienten mit arzneimittelbedingter Knochenmarksdepression/-toxizität in der Anamnese, bei Patienten mit Knochenmarksdepression bedingt durch eine Begleiterkrankung, Strahlentherapie oder Chemotherapie und bei Patienten mit hypereosinophilen Zuständen oder einer myeloproliferativen Erkrankung. Wenn Olanzapin und Valproat gleichzeitig angewendet wurden, wurde häufig über Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzen der Behandlung

Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden selten ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

QT Intervall

In klinischen Prüfungen wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten gelegentlich ($0,1\%-1\%$) klinisch relevante QT-Verlängerungen gefunden (nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall [QT_{cF}] ≥ 500 Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem Ausgangswert $QT_{cF} < 500$ msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. Es ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QT_{cF} -Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ und $< 1\%$) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Olanzapin Behandlung und venösen Thromboembolien (VTE) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und einer Olanzapin Behandlung wurde nicht nachgewiesen. Da jedoch Patienten mit Schizophrenie häufig Risikofaktoren für venöse Thromboembolien entwickeln, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE, wie z. B. Immobilisation festzustellen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Da Olanzapin hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht angebracht. Da Olanzapin *in vitro* einen Dopamin-Antagonismus zeigt, kann es die Wirkung von direkten oder indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Krampfanfälle

Olanzapin muss bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei der Krampfschwelle verändernden Zuständen vorsichtig angewendet werden. Das Auftreten von Krampfanfällen wurde gelegentlich bei mit Olanzapin behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten dieser Fälle wurden Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet.

Spätdyskinesien

In vergleichenden Studien von einer Dauer bis zu einem Jahr war die Behandlung mit Olanzapin mit einer statistisch signifikant geringeren Inzidenz von Dyskinesien assoziiert. Das Risiko einer Spätdyskinesie nimmt jedoch während einer Langzeitbehandlung zu. Wenn bei einem mit Olanzapin behandelten Patienten Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, sollte daher überlegt werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Diese Symptome können sich zeitweilig verschlechtern oder auch erst nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Orthostatische Hypotonie

Gelegentlich wurde in klinischen Prüfungen bei älteren Patienten orthostatische Hypotonie beobachtet. Es wird empfohlen, bei Patienten über 65 Jahre den Blutdruck in regelmäßigen Abständen zu messen.

Plötzlicher Herztod

In Berichten nach Markteinführung wurde das Ereignis eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Olanzapin berichtet. In einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie hatten Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, ein ungefähr zweifach erhöhtes Risiko eines vermuteten plötzlichen kardialen Todes im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika behandelten Patienten. In der Studie war das Risiko von Olanzapin vergleichbar einer gepoolten Analyse von atypischen Antipsychotika.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Studien bei Patienten im Alter von 13-17 Jahren zeigten verschiedene Nebenwirkungen, einschließlich Gewichtszunahme, Veränderungen metabolischer Parameter und Erhöhung der Prolaktin-Spiegel (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Lactose

Olanzapin Apotex Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Mögliche Wechselwirkungen, die Olanzapin beeinflussen

Da Olanzapin durch CYP 1A2 metabolisiert wird, beeinflussen Substanzen, die spezifisch dieses Isoenzym induzieren oder hemmen, möglicherweise die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Induktion von CYP 1A2

Der Metabolismus von Olanzapin kann durch Rauchen und Carbamazepin induziert werden. Dadurch kann es zu niedrigeren Olanzapin-Konzentrationen kommen. Beobachtet wurde nur eine leichte bis mäßige Zunahme der Olanzapin-Clearance. Die klinischen Konsequenzen sind wahrscheinlich gering, es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen. Falls erforderlich, kann eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hemmung von CYP 1A2

Für Fluvoxamin, einen spezifischen CYP 1A2 Hemmstoff, wurde eine signifikante Hemmung des Olanzapin Metabolismus gezeigt. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin C_{max} nach Fluvoxamin betrug bei weiblichen Nichtrauchern 54% und bei männlichen Rauchern 77%. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin AUC betrug 52% bzw. 108%. Bei Patienten, die Fluvoxamin oder einen anderen CYP 1A2 Hemmer wie Ciprofloxacin anwenden, muss eine niedrigere Anfangsdosis von Olanzapin in Betracht gezogen werden. Eine Reduzierung der Olanzapin-Dosis muss in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem CYP1A2 Hemmer begonnen wird.

Verminderte Bioverfügbarkeit

Aktivkohle vermindert die Bioverfügbarkeit von oralem Olanzapin um 50-60% und sollte mindestens zwei Stunden vor oder nach Olanzapin eingenommen werden.

Fluoxetin (ein CYP2D6 Hemmstoff), Einzeldosen von Antazida (Aluminium, Magnesium) oder Cimetidin haben keinen signifikanten Einfluß auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Möglicher Einfluß von Olanzapin auf andere Arzneimittel

Olanzapin kann die Wirkung von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Die wichtigsten CYP450 Isoenzyme (z. B. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) werden durch Olanzapin *in vitro* nicht gehemmt. Deshalb ist hier keine besondere Wechselwirkung zu erwarten, was auch durch *in vivo* Studien belegt wurde, in denen keine Hemmung des Metabolismus der folgenden Wirkstoffe gefunden wurde: trizyklische Antidepressiva (im allgemeinen typisch für den CYP2D6 Weg), Warfarin (CYP2C9), Theophylin (CYP1A2) oder Diazepam (CYP3A4 und 2C19).

Olanzapin zeigte keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lithium oder Biperiden.

Die therapeutische Überwachung der Valproat - Blutspiegel hat nicht gezeigt, dass die Valproat Dosis angepaßt werden muß, nachdem mit der gleichzeitigen Gabe von Olanzapin begonnen wurde.

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

Bei Patienten, die Alkohol konsumieren bzw. Arzneimittel mit einer das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkung erhalten, ist Vorsicht angebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von Olanzapin mit Anti-Parkinson-Arzneimitteln bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung und Demenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

QTc-Intervall

Vorsicht ist angebracht, wenn Olanzapin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu unterrichten, wenn sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Olanzapin planen. Da die Erfahrung bei Menschen begrenzt ist, darf Olanzapin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Olanzapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

In einer Studie mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die durchschnittliche vom Säugling aufgenommene Menge (mg/kg) wurde im Steady State mit ca. 1,8% der mütterlichen Olanzapin Dosis bestimmt.

Den Patientinnen sollte geraten werden, ihr Kind nicht zu stillen, wenn sie Olanzapin einnehmen.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität bekannt (siehe Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Daten).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da Olanzapin Schläfrigkeit und Schwindel verursachen kann, muss der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Die am häufigsten ($\geq 1\%$ der Patienten) berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in klinischen Prüfungen waren Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Eosinophilie, erhöhte Prolaktin-, Cholesterin-, Glukose- und Triglyceridspiegel (siehe Abschnitt 4.4), Glukosurie, Zunahme des Appetits, Schwindel, Akathisie, Parkinsonismus, Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinerge Effekte, vorübergehende asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (siehe Abschnitt 4.4), Ausschlag, Asthenie, Ermüdung, Fieber, Arthralgie, erhöhte alkalische Phosphatase-Werte, hohe Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte, hohe Harnsäure-Werte, hohe Kreatinphosphokinase (CK)-Werte und Ödeme.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglycerid-	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma,	Hypothermie ¹²	

	spiegel ^{2,5} Glukosurie Zunahme des Appetits	einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹		
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ¹¹ Restless-Legs- Syndrom ¹¹	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7, 12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Geblähtes Abdomen ⁹ Hypersalivation ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Vorübergehen- de, asymptomati- sche		Hepatitis (einschließlich einer	

	Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Hypersensitivitätssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erktile Dysfunktion bei Männern erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber ¹⁰			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmapro-laktinspiegel ⁸	Erhöhte alkalische Phosphatase-Werte ¹⁰ Hohe Kreatinphosphokinase(CK)-	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

	Werte ¹¹ Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase(GGT)- Werte ¹⁰ Hohe Harnsäure- Werte ¹⁰			
--	---	--	--	--

¹ Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme wurde durchgängig bei allen Kategorien der Ausgangs-Body-Mass-Indices (BMI) beobachtet. Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 47 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig (22,2% der Patienten), $\geq 15\%$ häufig (4,2%) und $\geq 25\%$ gelegentlich (0,8%). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen) sehr häufig (64,4%, 31,7% und 12,3%).

² Die mittleren Anstiege der Nüchtern-Lipid-Werte (Gesamtcholesterin, LDL, Cholesterin und Triglyceride) waren größer bei Patienten ohne Hinweis auf eine Lipidstörung bei Beginn der Therapie.

³ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,17$ mmol/l), die über die Normwerte anstiegen ($\geq 6,2$ mmol/l).
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 6,2$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,56$ mmol/l), die über die Normwerte (≥ 7 mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Glukose-Werte ($\geq 5,56$ mmol/l- < 7 mmol/l) zu hohen Werten (≥ 7 mmol/l) waren sehr häufig.

⁵ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,69$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 2,26$ mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 2,26$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁶ In klinischen Studien war die Häufigkeit von Parkinsonismus und Dystonie bei mit Olanzapin behandelten Patienten numerisch größer, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Häufigkeit von Parkinsonismus, Akathisie und Dystonie geringer als bei denen, die titrierte Dosen Haloperidol erhielten. Da keine genauen Informationen über individuelle akute oder späte extrapyramidale Bewegungsstörungen in der Anamnese vorliegen, kann zur Zeit nicht geschlossen werden, dass Olanzapin weniger Spätdyskinesien oder spät auftretende extrapyramidale Bewegungsstörungen verursacht.

⁷ Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

⁸ In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen, waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangs prolaktinwert bei mehr als 30% der mit Olanzapin behandelten Patienten über den oberen Normbereich erhöht. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Werte im Allgemeinen leicht erhöht, und die Erhöhung blieb unterhalb des zweifachen oberen Normbereichs.

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

¹⁰ Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

¹¹ Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung als häufig beobachtet in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

¹² Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung mit einer Häufigkeit einer geschätzten Obergrenze von 95% des Konfidenzintervalls in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten, klinisch signifikanten Veränderungen folgender Parameter nahm mit der Zeit zu: Gewichtszunahme, Glukose, Gesamt/LDL/HDL-Cholesterin oder Triglyceride. Bei erwachsenen Patienten, die 9-12 Monate lang behandelt wurden, nahm nach 4-6 Monaten das Ausmaß der Zunahme der mittleren Blutglukose-Werte ab.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze, Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

In klinischen Prüfungen bei Patienten mit einer durch Arzneimittel (Dopaminagonist) ausgelösten Psychose im Zusammenhang mit einer Parkinsonschen Erkrankung wurde sehr häufig und häufiger als unter Placebo über eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet.

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1%. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger ($\geq 10\%$) zu Zittern, Mundtrockenheit, größerem Appetit und Gewichtszunahme. Sprachstörungen wurden häufig (1%-10%) berichtet. Während einer Behandlung mit Olanzapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex kam es bei 17,4% der Patienten während der Akutbehandlung (bis zu 6 Wochen) zu einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin (bis zu 12 Monate) zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen war bei 39,9% der Patienten mit einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert verbunden.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, die konzipiert waren um Jugendliche mit Erwachsenen zu vergleichen, wurden die Daten von Studien mit Kindern mit denen aus Erwachsenen-Studien verglichen.

Die folgende Tabelle fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer größeren Häufigkeit bei jugendlichen Patienten (13-17 Jahre) als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden oder Nebenwirkungen, die nur bei Kurzzeit-Studien bei jugendlichen Patienten auftraten. Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) schien häufiger in der jugendlichen Population aufzutreten im Vergleich zu Erwachsenen mit ähnlicher Exposition. Das Ausmaß der Gewichtszunahme und der Anteil an jugendlichen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtszunahme entwickelten, war größer bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) als bei Kurzzeittherapie.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die angegebenen Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig:</i> Gewichtszunahme ¹³ , erhöhte Triglyceridspiegel ¹⁴ , Zunahme des Appetits. <i>Häufig:</i> Erhöhte Cholesterinspiegel ¹⁵
Erkrankungen des Nervensystemes <i>Sehr häufig:</i> Sedierung (einschließlich: Hypersomnie, Lethargie, Schläfrigkeit).
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes <i>Häufig:</i> Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Sehr häufig:</i> Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT/AST; siehe Abschnitt 4.4).
Untersuchungen <i>Sehr häufig:</i> Erniedrigtes Gesamtbilirubin, erhöhte GGT, erhöhte Plasmapolaktinspiegel ¹⁶ .

¹³ Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 22 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes (kg) sehr häufig (40,6% der Patienten), $\geq 15\%$ des Ausgangskörpergewichtes häufig (7,1%) und $\geq 25\%$ häufig (2,5%). Bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen), nahmen 89,4% der Patienten $\geq 7\%$, 55,3% $\geq 15\%$ und 29,1% $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes zu.

¹⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,016$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 1,467$ mmol/l) anstiegen und Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Veränderungen normaler Nüchtern-Gesamtcholesterin-Ausgangswerte ($< 4,39$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) wurden häufig beobachtet. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) waren sehr häufig.

¹⁶ Erhöhte Plasmapolaktinspiegel wurden bei 47,4% der jugendlichen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit $> 10\%$) gehören Tachykardie, Agitation /Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewußtseinsverminderungen, die von Sedierung bis hin zum Koma reichen.

Andere medizinisch relevante Folgeerscheinungen einer Überdosierung sind Delirium, Krampfanfälle, Koma, mögliches malignes neuroleptisches Syndrom, Atemdepression, Aspiration, Hypertonie oder Hypotonie, Herzarrhythmien ($< 2\%$ der Fälle von Überdosierung) und Herz - Atemstillstand. Ein letaler Ausgang wurde bei einer akuten Überdosis von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosis von etwa 2 g oralem Olanzapin berichtet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Olanzapin. Das Herbeiführen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Standardverfahren zur Behandlung einer Überdosis können angezeigt sein (d.h. Magenspülung, Gabe von Aktivkohle). Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle reduzierte die orale Bioverfügbarkeit von Olanzapin um 50 bis 60%.

Entsprechend dem klinischen Bild sollten eine symptomatische Behandlung und Überwachung der lebenswichtigen Organfunktionen eingeleitet werden, einschließlich Behandlung von Hypotonie und Kreislaufkollaps und Unterstützung der Atemfunktion. Verwenden Sie kein Adrenalin, Dopamin, oder

andere Sympathomimetika mit betaagonistischer Aktivität, da die Betastimulation eine Hypotonie verschlimmern kann. Kardiovaskuläres Monitoring ist notwendig, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Eine engmaschige ärztliche Überwachung sollte bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine.
ATC-Code: N05AH03.

Pharmakodynamische Wirkungen

Olanzapin ist ein neuroleptischer antimanischer und stimmungsstabilisierender Wirkstoff, der mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen reagiert.

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (K_i ; < 100 nMol) auf Serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$ Dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; cholinerge Muskarinrezeptoren (M_1 - M_5); α_1 adrenerge und Histamin H_1 -Rezeptoren. In Tierversuchstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge, und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungs-Profilen konsistent sind. Olanzapin zeigte *in vitro* eine größere Affinität zu Serotonin $5HT_2$ als zu Dopamin D_2 - Rezeptoren und eine größere $5HT_2$ - als D_2 -Aktivität in *in vivo* Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluß auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungs-Test, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung „anxiolytischer“ Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren $5HT_{2A}$ - als Dopamin D_2 -Rezeptor-Besetzung. Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer SPECT-Studie, dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D_2 - Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Neuroleptika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei von zwei placebokontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.

In einer multinationalen, vergleichenden Doppelblindstudie bei Schizophrenie, schizoaffektiven und verwandten Störungen an 1481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich Olanzapin (-6,0) in einer prospektiven Analyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt (sekundäre Fragestellung) gegenüber Haloperidol (-3,1) als signifikant überlegen ($p = 0,001$).

Olanzapin war bei Patienten mit manischen oder gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen wirksamer als Placebo und Valproat seminatium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte eine mit Haloperidol vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden führte die zusätzliche Gabe

von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.

In einer 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter Olanzapin zu einer Remission kam, randomisiert entweder Olanzapin oder Placebo zugeordnet. Olanzapin war hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs Placebo statistisch signifikant überlegen. Olanzapin zeigte auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer Manie oder einer Depression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.

In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin/Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; $p=0,055$).

In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs- definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien- der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte Daten zur Wirksamkeit bei Jugendlichen (Alter 13-17 Jahre) sind begrenzt auf Kurzzeitstudien bei Schizophrenie (6 Wochen) und Manie assoziiert mit einer Bipolar-I-Erkrankung (3 Wochen). Weniger als 200 Jugendliche waren in klinischen Studien eingeschlossen. Olanzapin wurde mit einer variablen Dosis beginnend mit 2,5 mg bis zu 20 mg/Tag eingesetzt. Während der Behandlung mit Olanzapin nahmen die Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen signifikant mehr Gewicht zu. Das Ausmaß der Veränderungen der Nüchtern-Gesamt-Cholesterin-Werte, LDL-Cholesterin, Triglyceride und Prolaktin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) war bei Jugendlichen größer als bei Erwachsenen. Es liegen keine kontrollierten Daten zur Aufrechterhaltung der Wirkung oder zur Langzeitsicherheit vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Informationen zur Langzeitsicherheit sind vor allem auf unkontrollierte Open-Label-Daten begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Olanzapin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 5-8 Std. Die Resorption wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst. Die absolute orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer i.v.-Applikation wurde nicht untersucht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin betrug etwa 93 % über einen Konzentrationsbereich von etwa 7 bis etwa 1.000 ng/ml. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1 -saures Glykoprotein gebunden.

Biotransformation

Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die Bluthirnschranke nicht passiert. Die Cytochrome P450-CYP1A2 und P450-CYP2D6 tragen bei zur Bildung von N-Desmethyl und 2-Hydroxymethylmetaboliten, die beide in Tierversuchsmodellen signifikant weniger in vivo pharmakologische Wirkung als Olanzapin aufwiesen. Die pharmakologische Hauptwirkung wird unverändertem Olanzapin zugeschrieben.

Elimination

Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden), die Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrenen Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.

Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war die mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert (36,7 vs. 32,3 Stunden), die Clearance war verringert (18,9 vs. 27,3 l/Std). Olanzapin (5-20 mg) zeigte jedoch ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei weiblichen (n=467) und männlichen (n=869) Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einem Vergleich von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) und gesunden Probanden gab es keinen signifikanten Unterschied der mittleren Eliminationshalbwertszeit (37,7 vs. 32,4 Stunden) oder der Clearance (21,2 vs. 25,0 l/Std.). Eine Massenbilanzierungsstudie zeigte, dass etwa 57% von radioaktiv markiertem Olanzapin im Urin ausgeschieden werden, vornehmlich als Metabolite.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine kleine Studie zur Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion mit 6 Patienten mit klinisch signifikanter (Child-Pugh-Score A (n = 5) und B (n = 1)) Leberzirrhose zeigte einen geringen Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Olanzapin (2,5 – 7,5 mg Einzeldosis): Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung hatten eine leicht erhöhte systemische Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit verglichen mit den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (n = 3). Es waren mehr Raucher unter den Patienten mit Leberzirrhose (4 von 6; 67 %) als unter den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (0 von 3; 0 %).

Rauchen

Im Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern (Männer und Frauen) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert (38,6 vs. 30,4 Stunden) und die Clearance verringert (18,6 vs. 27,7 l/Std).

Die Plasma-Clearance von Olanzapin ist bei älteren Personen, verglichen mit jüngeren Personen, bei Frauen, verglichen mit Männern, und bei Nichtrauchern, verglichen mit Rauchern, geringer. Der Einfluß von Alter, Geschlecht oder Rauchen auf die Olanzapin-Clearance ist jedoch gering, verglichen mit der gesamten Schwankungsbreite zwischen einzelnen Personen.

In einer Untersuchung an Weißen, Japanern und Chinesen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der pharmakokinetischen Parameter in diesen 3 Populationen.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (Alter 13-17 Jahre): Die Pharmakokinetik von Olanzapin war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. In klinischen Studien war die durchschnittliche Verfügbarkeit von Olanzapin bei Jugendlichen ca. 27% höher. Demographische Unterschiede zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen schlossen ein niedrigeres Durchschnittskörpergewicht und einen geringeren Raucheranteil bei Jugendlichen ein. Diese Faktoren haben möglicherweise zur höheren durchschnittlichen Verfügbarkeit beigetragen, die bei Jugendlichen beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: Hypoaktivität, Koma, Tremor, clonische Krämpfe, Speichelfluß und verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die mittlere letale Dosis lag bei ca. 210 mg/kg Körpergewicht (Maus) bzw. 175 mg/kg Körpergewicht (Ratte). Hunde vertrugen orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht. Todesfälle traten nicht auf. Klinische Symptome waren

Sedierung, Ataxie, Tremor, Tachykardie, erschwerte Atmung, Miosis und Anorexie. Bei Affen führten orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht zu Erschöpfungszuständen und bei höheren Dosen zu Dämmerzuständen.

Chronische Toxizität

In Studien an Mäusen (bis zu 3 Monaten) und an Ratten und Hunden (bis zu 1 Jahr) waren die vorherrschenden Wirkungen eine zentralnervöse Dämpfung, anticholinerge Effekte und periphere hämatologische Störungen. Gegenüber der zentralnervösen Dämpfung entwickelte sich eine Toleranz. Bei hohen Dosen waren Wachstumsparameter verringert. Bei Ratten wurden als Folge erhöhter Prolaktinspiegel verringerte Gewichte der Ovarien und des Uterus sowie morphologische Veränderungen des vaginalen Epithels und der Brustdrüsen beobachtet. Diese Veränderungen waren reversibel.

Hämatologische Toxizität

Es traten bei allen Tierarten Wirkungen auf hämatologische Parameter auf, einschließlich dosisabhängiger Verminderung der zirkulierenden Leukozyten bei Mäusen und unspezifischer Verringerung der zirkulierenden Leukozyten bei Ratten; es wurden jedoch keine Anzeichen für eine Knochenmarkstoxizität gefunden. Bei einigen Hunden, die mit 8 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (die Gesamtmenge Olanzapin [AUC] ist 12 bis 15-fach größer als nach einer 12 mg Dosis beim Menschen) behandelt wurden, entwickelte sich eine reversible Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie. Bei zytopenischen Hunden traten keine unerwünschten Wirkungen auf Stammzellen oder proliferierende Zellen im Knochenmark auf.

Reproduktionstoxizität

Olanzapin hatte keine teratogenen Wirkungen. Die Sedierung beeinflusste das Paarungsverhalten männlicher Ratten. Östrogenzyklen wurden bei Dosen von 1,1 mg/kg Körpergewicht (das 3-fache der Höchstdosis für den Menschen) und Reproduktionsparameter wurden bei Ratten, die 3 mg/kg Körpergewicht (das 9-fache der Höchstdosis für den Menschen) erhielten, beeinflusst. Die Nachkommen von Ratten, denen Olanzapin gegeben wurde, zeigten eine verzögerte fetale Entwicklung und vorübergehende Beeinträchtigung der Aktivität.

Mutagenität

Olanzapin wirkte in einer Reihe von Standarduntersuchungen, die bakterielle Mutationstests und *in vitro* und *in vivo* Tests an Säugetierzellen einschlossen, nicht mutagen oder elastogen.

Karzinogenität

Basierend auf Studien bei Ratten und Mäusen wurde geschlossen, dass Olanzapin nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Maisstärke

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose

Hyprolose

Macrogol 8000

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit jeweils 28, 56 und 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/006-007
EU/1/10/635/016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olanzapin Apotex 5 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 5 mg Olanzapin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Gelbe, runde, flache Tabletten mit radialen Kanten und der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OL“ über „5“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.

Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt.

Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Schizophrenie: Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag.

Manische Episoden: Die Anfangsdosis beträgt bei einer Monotherapie 15 mg, einmal täglich und 10 mg einmal täglich bei einer Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1).

Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag. Bei Patienten, die Olanzapin zur Behandlung einer manischen Episode erhalten haben, sollte die Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs mit derselben Dosis fortgesetzt werden. Falls erneut eine manische, gemischte oder depressive Episode auftritt, sollte die Olanzapin-Behandlung fortgesetzt werden (Dosisoptimierung entsprechend den Erfordernissen) mit einer ergänzenden Therapie der Stimmungssymptome, falls klinisch angezeigt.

Während der Behandlung einer Schizophrenie, einer manischen Episode und zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5-20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepaßt werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen.

Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird. Bei einer Beendigung der Olanzapin Behandlung sollte eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Olanzapin Apotex Schmelztabletten sollten in den Mund gelegt werden, wo sie sich rasch im Speichel auflösen und so einfach geschluckt werden können. Die Schmelztablette lässt sich nur schwer intakt aus dem Mund nehmen. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie unmittelbar nach Entnahme aus der Blisterpackung eingenommen werden. Alternativ kann sie auch unmittelbar vor der Einnahme in einem vollen Glas Wasser oder anderen geeigneten Getränk (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) aufgelöst werden.

Olanzapin Schmelztabletten sind bioäquivalent mit Olanzapin Filmtabletten; Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption sind vergleichbar. Sie werden in der gleichen Dosis und mit der gleichen Einnahmehäufigkeit angewendet wie Olanzapin Filmtabletten. Olanzapin Schmelztabletten können alternativ zu Olanzapin Filmtabletten eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere

Eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg/Tag) wird üblicherweise nicht notwendig sein, sollte jedoch bei über 65-jährigen, wenn klinische Gründe dafür sprechen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten sollte eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg) in Betracht gezogen werden. In Fällen von mittelgradiger Leberinsuffizienz (Zirrhose, Child-Pugh Klasse A oder B) sollte die Anfangsdosis 5 mg betragen und nur mit Vorsicht erhöht werden.

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Olanzapin-Metabolisierung kann durch Rauchen beschleunigt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis könnte, wenn nötig, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen.

Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.

In Fällen, in denen eine Dosisanpassung in Schritten zu 2,5 mg erforderlich ist, sollten Olanzapin Apotex Filmtabletten angewendet werden.

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

Olanzapin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen. Bei jugendlichen Patienten wurde in Kurzzeitstudien ein größeres Ausmaß von Gewichtszunahme, Lipid- und Prolaktinveränderungen berichtet als in Studien bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten daher während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

Demenz assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht ist. In Placebo-kontrollierten Studien (über 6-12 Wochen) bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz kam es bei mit Olanzapin behandelten Patienten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten zu einer Zunahme der Häufigkeit von Todesfällen um das 2-fache (3,5% bzw. 1,5%). Die höhere Inzidenz von Todesfällen war nicht von der Olanzapin-Dosis (durchschnittliche tägliche Dosis 4,4 mg) oder der Dauer der Behandlung abhängig. Risikofaktoren für eine höhere Sterblichkeit in dieser Patientengruppe können Alter > 65 Jahre, Dysphagie, Sedierung, Mangelernährung und Dehydrierung, Erkrankungen der Lunge (z.B. Pneumonie mit oder ohne Aspiration) oder die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen sein. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Inzidenz für Todesfälle unabhängig von diesen Risikofaktoren höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

In denselben klinischen Prüfungen wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken), einschließlich solcher mit tödlichem Verlauf, berichtet. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten traten zerebrovaskuläre Ereignisse 3-mal häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten (1,3% bzw. 0,4%). Bei allen mit Olanzapin oder Placebo behandelten Patienten, bei denen es zu einem zerebrovaskulären Ereignis kam, bestanden bereits vor der Behandlung Risikofaktoren. Als Risikofaktoren für ein zerebrovaskuläres Ereignis im Zusammenhang mit einer Olanzapin-Behandlung wurden ein Alter > 75 Jahre und eine Demenz vaskulärer oder gemischter Ursache identifiziert. Die Wirksamkeit von Olanzapin wurde in diesen Studien nicht belegt.

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelöste Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der Patienten zu Beginn mit der niedrigsten wirksamen Dosis von Antiparkinson-Arzneimitteln (Dopaminagonist) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit den gleichen Dosierungen der gleichen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, der mit der Einnahme von Neuroleptika zusammenhängt. Seltene, als MNS berichtete Fälle wurden auch im Zusammenhang mit Olanzapin erhalten. Klinische Manifestationen eines MNS sind eine Erhöhung der Körpertemperatur, Muskelrigidität, wechselnde Bewußtseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten oder unklares hohes Fieber bekommt ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS müssen alle Neuroleptika einschließlich Olanzapin abgesetzt werden.

Hyperglykämie und Diabetes

Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden gelegentlich berichtet, mitunter begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.8.). In einigen Fällen wurde eine vorherige Zunahme des Körpergewichts

berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein könnte.

Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist ratsam, z.B. eine Bestimmung der Blutglukose zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in jährlichen Abständen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptomen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sollten regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung überwacht werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in vierteljährlichen Abständen..

Lipidveränderungen

In plazebokontrollierten klinischen Studien wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten unerwünschte Veränderungen der Lipidwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Lipidveränderungen sind zu behandeln, wie es klinisch erforderlich ist, insbesondere bei Patienten mit einer Lipidstoffwechselstörung und bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer solchen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend alle 5 Jahre.

Anticholinerge Wirkung

Obwohl Olanzapin in vitro eine anticholinerge Wirkung zeigte, wurde während der klinischen Prüfung eine niedrige Inzidenz von damit zusammenhängenden Ereignissen beobachtet. Da aber die klinische Erfahrung bei Patienten mit Begleiterkrankungen begrenzt ist, wird bei der Verordnung für Patienten mit Prostatahypertrophie oder paralytischem Ileus und damit zusammenhängenden Zuständen zur Vorsicht geraten.

Leberfunktion

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alanintransferase (ALT) und Aspartattransferase (AST) wurden, besonders zu Beginn der Behandlung, häufig beobachtet. Bei Patienten mit erhöhten ALT- und / oder AST-Werten, bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionseinschränkung, bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Leberfunktionsreserve einhergehen und Patienten, die mit möglicherweise hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, ist daher Vorsicht angebracht, und Nachuntersuchungen sind durchzuführen. In Fällen, in denen eine Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Neutropenie

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit niedrigen Leukozyten- und/oder Neutrophilenwerten jeglicher Ursache, bei Patienten, die Arzneimittel erhalten von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie verursachen können, bei Patienten mit arzneimittelbedingter Knochenmarksdepression/-toxizität in der Anamnese, bei Patienten mit Knochenmarksdepression bedingt durch eine Begleiterkrankung, Strahlentherapie oder Chemotherapie und bei Patienten mit hypereosinophilen Zuständen oder einer myeloproliferativen Erkrankung. Wenn Olanzapin und Valproat gleichzeitig angewendet wurden, wurde häufig über Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzen der Behandlung

Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden selten ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

QT Intervall

In klinischen Prüfungen wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten gelegentlich ($0,1\%-1\%$) klinisch relevante QT-Verlängerungen gefunden (nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall [QT_cF] ≥ 500 Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem

Ausgangswert $QT_cF < 500$ msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. Es ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QT_c -Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

Gelegentlich ($\geq 0.1\%$ und $< 1\%$) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Olanzapin Behandlung und venösen Thromboembolien (VTE) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und einer Olanzapin Behandlung wurde nicht nachgewiesen. Da jedoch Patienten mit Schizophrenie häufig Risikofaktoren für venöse Thromboembolien entwickeln, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE, wie z. B. Immobilisation festzustellen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Da Olanzapin hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht angebracht. Da Olanzapin *in vitro* einen Dopamin-Antagonismus zeigt, kann es die Wirkung von direkten oder indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Krampfanfälle

Olanzapin muss bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei die Krampfschwelle verändernden Zuständen vorsichtig angewendet werden. Das Auftreten von Krampfanfällen wurde gelegentlich bei mit Olanzapin behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten dieser Fälle wurden Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet.

Spätdyskinesien

In vergleichenden Studien von einer Dauer bis zu einem Jahr war die Behandlung mit Olanzapin mit einer statistisch signifikant geringeren Inzidenz von Dyskinesien assoziiert. Das Risiko einer Spätdyskinesie nimmt jedoch während einer Langzeitbehandlung zu. Wenn bei einem mit Olanzapin behandelten Patienten Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, sollte daher überlegt werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Diese Symptome können sich zeitweilig verschlechtern oder auch erst nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Orthostatische Hypotonie

Gelegentlich wurde in klinischen Prüfungen bei älteren Patienten orthostatische Hypotonie beobachtet. Es wird empfohlen, bei Patienten über 65 Jahre den Blutdruck in regelmäßigen Abständen zu messen.

Plötzlicher Herztod

In Berichten nach Markteinführung wurde das Ereignis eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Olanzapin berichtet. In einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie hatten Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, ein ungefähr zweifach erhöhtes Risiko eines vermuteten plötzlichen kardialen Todes im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika behandelten Patienten. In der Studie war das Risiko von Olanzapin vergleichbar einer gepoolten Analyse von atypischen Antipsychotika.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Studien bei Patienten im Alter von 13-17 Jahren zeigten verschiedene Nebenwirkungen, einschließlich Gewichtszunahme, Veränderungen metabolischer Parameter und Erhöhung der Prolaktin-Spiegel (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Mögliche Wechselwirkungen, die Olanzapin beeinflussen

Da Olanzapin durch CYP 1A2 metabolisiert wird, beeinflussen Substanzen, die spezifisch dieses Isoenzym induzieren oder hemmen, möglicherweise die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Induktion von CYP 1A2

Der Metabolismus von Olanzapin kann durch Rauchen und Carbamazepin induziert werden. Dadurch kann es zu niedrigeren Olanzapin-Konzentrationen kommen. Beobachtet wurde nur eine leichte bis mäßige Zunahme der Olanzapin-Clearance. Die klinischen Konsequenzen sind wahrscheinlich gering, es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen. Falls erforderlich, kann eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hemmung von CYP 1A2

Für Fluvoxamin, einen spezifischen CYP 1A2 Hemmstoff, wurde eine signifikante Hemmung des Olanzapin Metabolismus gezeigt. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin C_{max} nach Fluvoxamin betrug bei weiblichen Nichtraucherinnen 54% und bei männlichen Rauchern 77%. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin AUC betrug 52% bzw. 108%. Bei Patienten, die Fluvoxamin oder einen anderen CYP 1A2 Hemmer wie Ciprofloxacin anwenden, muss eine niedrigere Anfangsdosis von Olanzapin in Betracht gezogen werden. Eine Reduzierung der Olanzapin-Dosis muss in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem CYP1A2 Hemmer begonnen wird.

Verminderte Bioverfügbarkeit

Aktivkohle vermindert die Bioverfügbarkeit von oralem Olanzapin um 50-60% und sollte mindestens zwei Stunden vor oder nach Olanzapin eingenommen werden.

Fluoxetin (ein CYP2D6 Hemmstoff), Einzeldosen von Antazida (Aluminium, Magnesium) oder Cimetidin haben keinen signifikanten Einfluß auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Möglicher Einfluß von Olanzapin auf andere Arzneimittel

Olanzapin kann die Wirkung von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Die wichtigsten CYP450 Isoenzyme (z. B. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) werden durch Olanzapin *in vitro* nicht gehemmt. Deshalb ist hier keine besondere Wechselwirkung zu erwarten, was auch durch *in vivo* Studien belegt wurde, in denen keine Hemmung des Metabolismus der folgenden Wirkstoffe gefunden wurde: trizyklische Antidepressiva (im allgemeinen typisch für den CYP2D6 Weg), Warfarin (CYP2C9), Theophyllin (CYP1A2) oder Diazepam (CYP3A4 und 2C19).

Olanzapin zeigte keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lithium oder Biperiden.

Die therapeutische Überwachung der Valproat - Blutspiegel hat nicht gezeigt, dass die Valproat Dosis angepaßt werden muß, nachdem mit der gleichzeitigen Gabe von Olanzapin begonnen wurde.

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

Bei Patienten, die Alkohol konsumieren bzw. Arzneimittel mit einer das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkung erhalten, ist Vorsicht angebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von Olanzapin mit Anti-Parkinson-Arzneimitteln bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung und Demenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

QTc-Intervall

Vorsicht ist angebracht, wenn Olanzapin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu unterrichten, wenn sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Olanzapin planen. Da die Erfahrung bei

Menschen begrenzt ist, darf Olanzapin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Olanzapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

In einer Studie mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die durchschnittliche vom Säugling aufgenommene Menge (mg/kg) wurde im Steady State mit ca. 1,8% der mütterlichen Olanzapin Dosis bestimmt.

Den Patientinnen sollte geraten werden, ihr Kind nicht zu stillen, wenn sie Olanzapin einnehmen.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität bekannt (siehe Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Daten).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da Olanzapin Schläfrigkeit und Schwindel verursachen kann, muss der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Die am häufigsten ($\geq 1\%$ der Patienten) berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in klinischen Prüfungen waren Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Eosinophilie, erhöhte Prolaktin-, Cholesterin-, Glukose- und Triglyceridspiegel (siehe Abschnitt 4.4), Glukosurie, Zunahme des Appetits, Schwindel, Akathisie, Parkinsonismus, Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinerge Effekte, vorübergehende asymptotische Erhöhungen von Lebertransaminasen (siehe Abschnitt 4.4), Ausschlag, Asthenie, Ermüdung, Fieber, Arthralgie, erhöhte alkalische Phosphatase-Werte, hohe Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte, hohe Harnsäure-Werte, hohe Kreatinphosphokinase (CK)-Werte und Ödeme.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlich-		

		keit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglyceridspiegel ^{2,5} Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ¹¹ Restless-Legs-Syndrom ¹¹	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7, 12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte	Geblähtes Abdomen ⁹ Hypersalivation ¹¹	Pankreatitis ¹¹	

	einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit			
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Hypersensitivitätssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion bei Männern Erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit			

	Ödeme Fieber ¹⁰			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmapro- laktinspiegel ⁸	Erhöhte alkalische Phosphatase- Werte ¹⁰ Hohe Kreatin- phosphokinase(CK)-Werte ¹¹ Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase(GGT)- Werte ¹⁰ Hohe Harnsäure- Werte ¹⁰	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

¹ Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme wurde durchgängig bei allen Kategorien der Ausgangs-Body-Mass-Indices (BMI) beobachtet. Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 47 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig (22,2% der Patienten), $\geq 15\%$ häufig (4,2%) und $\geq 25\%$ gelegentlich (0,8%). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen) sehr häufig (64,4%, 31,7% und 12,3%).

² Die mittleren Anstiege der Nüchtern-Lipid-Werte (Gesamtcholesterin, LDL, Cholesterin und Triglyceride) waren größer bei Patienten ohne Hinweis auf eine Lipidstörung bei Beginn der Therapie.

³ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,17$ mmol/l), die über die Normwerte anstiegen ($\geq 6,2$ mmol/l).
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 6,2$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,56$ mmol/l), die über die Normwerte (≥ 7 mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Glukose-Werte ($\geq 5,56$ mmol/l- < 7 mmol/l) zu hohen Werten (≥ 7 mmol/l) waren sehr häufig.

⁵ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,69$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 2,26$ mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 2,26$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁶ In klinischen Studien war die Häufigkeit von Parkinsonismus und Dystonie bei mit Olanzapin behandelten Patienten numerisch größer, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Häufigkeit von Parkinsonismus, Akathisie und Dystonie geringer als bei denen, die titrierte Dosen Haloperidol erhielten. Da keine genauen Informationen über individuelle akute oder späte extrapyramidale Bewegungsstörungen in der Anamnese vorliegen, kann zur Zeit nicht geschlossen werden, dass Olanzapin weniger Spätdyskinesien oder spät auftretende extrapyramidale Bewegungsstörungen verursacht.

⁷ Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

⁸ In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen, waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangs prolaktinwert bei mehr als 30% der mit Olanzapin behandelten Patienten über den oberen Normbereich erhöht. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Werte im Allgemeinen

leicht erhöht, und die Erhöhung blieb unterhalb des zweifachen oberen Normbereichs.

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

¹⁰ Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

¹¹ Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung als häufig beobachtet in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

¹² Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung mit einer Häufigkeit einer geschätzten Obergrenze von 95% des Konfidenzintervalls in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten, klinisch signifikanten Veränderungen folgender Parameter nahm mit der Zeit zu: Gewichtszunahme, Glukose, Gesamt/LDL/HDL-Cholesterin oder Triglyceride. Bei erwachsenen Patienten, die 9-12 Monate lang behandelt wurden, nahm nach 4-6 Monaten das Ausmaß der Zunahme der mittleren Blutglukose-Werte ab.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze. Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

In klinischen Prüfungen bei Patienten mit einer durch Arzneimittel (Dopaminagonist) ausgelösten Psychose im Zusammenhang mit einer Parkinsonschen Erkrankung wurde sehr häufig und häufiger als unter Placebo über eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet.

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1%. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger ($\geq 10\%$) zu Zittern, Mundtrockenheit, größerem Appetit und Gewichtszunahme. Sprachstörungen wurden häufig (1%-10%) berichtet. Während einer Behandlung mit Olanzapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex kam es bei 17,4% der Patienten während der Akutbehandlung (bis zu 6 Wochen) zu einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin (bis zu 12 Monate) zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen war bei 39,9% der Patienten mit einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert verbunden.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, die konzipiert waren um Jugendliche mit Erwachsenen zu vergleichen, wurden die Daten von Studien mit Kindern mit denen aus Erwachsenen-Studien verglichen.

Die folgende Tabelle fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer größeren Häufigkeit bei jugendlichen Patienten (13-17 Jahre) als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden oder Nebenwirkungen, die nur bei Kurzzeit-Studien bei jugendlichen Patienten auftraten. Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) schien häufiger in der jugendlichen Population aufzutreten im Vergleich zu Erwachsenen mit ähnlicher Exposition. Das Ausmaß der Gewichtszunahme und der Anteil an jugendlichen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtszunahme entwickelten, war größer bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) als bei Kurzzeittherapie.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad

aufgeführt.

Die angegebenen Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig:</i> Gewichtszunahme ¹³ , erhöhte Triglyceridspiegel ¹⁴ , Zunahme des Appetits. <i>Häufig:</i> Erhöhte Cholesterinspiegel ¹⁵
Erkrankungen des Nervensystemes <i>Sehr häufig:</i> Sedierung (einschließlich: Hypersomnie, Lethargie, Schläfrigkeit).
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes <i>Häufig:</i> Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Sehr häufig:</i> Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT/AST; siehe Abschnitt 4.4).
Untersuchungen <i>Sehr häufig:</i> Erniedrigtes Gesamtbilirubin, erhöhte GGT, erhöhte Plasmaprolaktinspiegel ¹⁶ .

¹³ Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 22 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes (kg) sehr häufig (40,6% der Patienten), $\geq 15\%$ des Ausgangskörpergewichtes häufig (7,1%) und $\geq 25\%$ häufig (2,5%). Bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen), nahmen 89,4% der Patienten $\geq 7\%$, 55,3% $\geq 15\%$ und 29,1% $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes zu.

¹⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,016$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 1,467$ mmol/l) anstiegen und Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Veränderungen normaler Nüchtern-Gesamtcholesterin-Ausgangswerte ($< 4,39$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) wurden häufig beobachtet. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) waren sehr häufig.

¹⁶ Erhöhte Plasmaprolaktinspiegel wurden bei 47,4% der jugendlichen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit $> 10\%$) gehören Tachykardie, Agitation / Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewusstseinsverminderungen, die von Sedierung bis hin zum Koma reichen.

Andere medizinisch relevante Folgeerscheinungen einer Überdosierung sind Delirium, Krampfanfälle, Koma, mögliches malignes neuroleptisches Syndrom, Atemdepression, Aspiration, Hypertonie oder Hypotonie, Herzarrhythmien ($< 2\%$ der Fälle von Überdosierung) und Herz - Atemstillstand. Ein letaler Ausgang wurde bei einer akuten Überdosis von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosis von etwa 2 g oralem Olanzapin berichtet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Olanzapin. Das Herbeiführen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Standardverfahren zur Behandlung einer Überdosis können angezeigt sein (d.h. Magenspülung, Gabe von Aktivkohle). Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle reduzierte die orale Bioverfügbarkeit von Olanzapin um 50 bis 60%.

Entsprechend dem klinischen Bild sollten eine symptomatische Behandlung und Überwachung der lebenswichtigen Organfunktionen eingeleitet werden, einschließlich Behandlung von Hypotonie und Kreislaufkollaps und Unterstützung der Atemfunktion. Verwenden Sie kein Adrenalin, Dopamin, oder andere Sympathomimetika mit betaagonistischer Aktivität, da die Betastimulation eine Hypotonie verschlimmern kann. Kardiovaskuläres Monitoring ist notwendig, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Eine engmaschige ärztliche Überwachung sollte bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine.
ATC-Code: N05AH03.

Pharmakodynamische Wirkungen

Olanzapin ist ein neuroleptischer antimanischer und stimmungsstabilisierender Wirkstoff, der mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen reagiert.

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (K_i ; < 100 nMol) auf Serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ Dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerge Muskarinrezeptoren (M₁ - M₅); α_1 adrenerge und Histamin H₁-Rezeptoren. In Tierversuchsstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge, und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungs-Profilen konsistent sind. Olanzapin zeigte *in vitro* eine größere Affinität zu Serotonin 5HT₂ als zu Dopamin D₂- Rezeptoren und eine größere 5 HT₂ - als D₂-Aktivität in *in vivo* Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluß auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungs-Test, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung „anxiolytischer“ Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren 5HT_{2A}- als Dopamin D₂-Rezeptor-Besetzung. Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer SPECT-Studie, dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D₂- Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Neuroleptika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei von zwei placebokontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.

In einer multinationalen, vergleichenden Doppelblindstudie bei Schizophrenie, schizoaffektiven und verwandten Störungen an 1481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich Olanzapin (-6,0) in einer prospektiven Analyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt (sekundäre Fragestellung) gegenüber Haloperidol (-3,1) als signifikant überlegen ($p = 0,001$).

Olanzapin war bei Patienten mit manischen oder gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen wirksamer als Placebo und Valproat seminatium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte eine mit Haloperidol vergleichbare

Wirksamkeit in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden führte die zusätzliche Gabe von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.

In einer 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter Olanzapin zu einer Remission kam, randomisiert entweder Olanzapin oder Placebo zugeordnet. Olanzapin war hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs Placebo statistisch signifikant überlegen. Olanzapin zeigte auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer Manie oder einer Depression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.

In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; $p=0,055$).

In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs- definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien- der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte Daten zur Wirksamkeit bei Jugendlichen (Alter 13-17 Jahre) sind begrenzt auf Kurzzeitstudien bei Schizophrenie (6 Wochen) und Manie assoziiert mit einer Bipolar-I-Erkrankung (3 Wochen). Weniger als 200 Jugendliche waren in klinischen Studien eingeschlossen. Olanzapin wurde mit einer variablen Dosis beginnend mit 2,5 mg bis zu 20 mg/Tag eingesetzt. Während der Behandlung mit Olanzapin nahmen die Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen signifikant mehr Gewicht zu. Das Ausmaß der Veränderungen der Nüchtern-Gesamt-Cholesterin-Werte, LDL-Cholesterin, Triglyceride und Prolaktin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) war bei Jugendlichen größer als bei Erwachsenen. Es liegen keine kontrollierten Daten zur Aufrechterhaltung der Wirkung oder zur Langzeitsicherheit vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Informationen zur Langzeitsicherheit sind vor allem auf unkontrollierte Open-Label-Daten begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Olanzapin Schmelztabletten sind bioäquivalent mit Olanzapin Filmtabletten; Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption sind vergleichbar. Olanzapin Schmelztabletten können alternativ zu Olanzapin Filmtabletten eingenommen werden.

Resorption

Olanzapin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 5-8 Std. Die Resorption wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst. Die absolute orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer i.v.-Applikation wurde nicht untersucht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin betrug etwa 93 % über einen Konzentrationsbereich von etwa 7 bis etwa 1.000 ng/ml. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1 -saures Glykoprotein gebunden.

Biotransformation

Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die Bluthirnschranke nicht passiert. Die Cytochrome P450-CYP1A2 und P450-CYP2D6 tragen bei zur Bildung von N-Desmethyl und 2-Hydroxymethylmetaboliten, die beide

in Tierversuchsmodellen signifikant weniger in vivo pharmakologische Wirkung als Olanzapin aufwiesen. Die pharmakologische Hauptwirkung wird unverändertem Olanzapin zugeschrieben.

Elimination

Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden), die Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrenen Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.

Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war die mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert (36,7 vs. 32,3 Stunden), die Clearance war verringert (18,9 vs. 27,3 l/Std). Olanzapin (5-20 mg) zeigte jedoch ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei weiblichen (n=467) und männlichen (n=869) Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einem Vergleich von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) und gesunden Probanden gab es keinen signifikanten Unterschied der mittleren Eliminationshalbwertszeit (37,7 vs. 32,4 Stunden) oder der Clearance (21,2 vs. 25,0 l/Std.). Eine Massenbilanzierungsstudie zeigte, dass etwa 57% von radioaktiv markiertem Olanzapin im Urin ausgeschieden werden, vornehmlich als Metabolite.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine kleine Studie zur Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion mit 6 Patienten mit klinisch signifikanter (Child-Pugh-Score A (n = 5) und B (n = 1)) Leberzirrhose zeigte einen geringen Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Olanzapin (2,5 – 7,5 mg Einzeldosis): Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung hatten eine leicht erhöhte systemische Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit verglichen mit den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (n = 3). Es waren mehr Raucher unter den Patienten mit Leberzirrhose (4 von 6; 67 %) als unter den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (0 von 3; 0 %).

Rauchen

Im Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern (Männer und Frauen) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert (38,6 vs. 30,4 Stunden) und die Clearance verringert (18,6 vs. 27,7 l/Std).

Die Plasma-Clearance von Olanzapin ist bei älteren Personen, verglichen mit jüngeren Personen, bei Frauen, verglichen mit Männern, und bei Nichtrauchern, verglichen mit Rauchern, geringer. Der Einfluß von Alter, Geschlecht oder Rauchen auf die Olanzapin-Clearance ist jedoch gering, verglichen mit der gesamten Schwankungsbreite zwischen einzelnen Personen.

In einer Untersuchung an Weißen, Japanern und Chinesen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der pharmakokinetischen Parameter in diesen 3 Populationen.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (Alter 13-17 Jahre): Die Pharmakokinetik von Olanzapin war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. In klinischen Studien war die durchschnittliche Verfügbarkeit von Olanzapin bei Jugendlichen ca. 27% höher. Demographische Unterschiede zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen schlossen ein niedrigeres Durchschnittskörpergewicht und einen geringeren Raucheranteil bei Jugendlichen ein. Diese Faktoren haben möglicherweise zur höheren durchschnittlichen Verfügbarkeit beigetragen, die bei Jugendlichen beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: Hypoaktivität, Koma, Tremor, clonische Krämpfe, Speichelfluß und verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die mittlere letale Dosis lag bei ca. 210 mg/kg Körpergewicht (Maus) bzw. 175 mg/kg Körpergewicht (Ratte). Hunde vertrugen orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht. Todesfälle traten nicht auf. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, Tachykardie, erschwerte Atmung, Miosis und Anorexie. Bei Affen führten orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht zu Erschöpfungszuständen und bei höheren Dosen zu Dämmerzuständen.

Chronische Toxizität

In Studien an Mäusen (bis zu 3 Monaten) und an Ratten und Hunden (bis zu 1 Jahr) waren die vorherrschenden Wirkungen eine zentralnervöse Dämpfung, anticholinerge Effekte und periphere hämatologische Störungen. Gegenüber der zentralnervösen Dämpfung entwickelte sich eine Toleranz. Bei hohen Dosen waren Wachstumsparameter verringert. Bei Ratten wurden als Folge erhöhter Prolaktinspiegel verringerte Gewichte der Ovarien und des Uterus sowie morphologische Veränderungen des vaginalen Epithels und der Brustdrüsen beobachtet. Diese Veränderungen waren reversibel.

Hämatologische Toxizität

Es traten bei allen Tierarten Wirkungen auf hämatologische Parameter auf, einschließlich dosisabhängiger Verminderung der zirkulierenden Leukozyten bei Mäusen und unspezifischer Verringerung der zirkulierenden Leukozyten bei Ratten; es wurden jedoch keine Anzeichen für eine Knochenmarkstoxizität gefunden. Bei einigen Hunden, die mit 8 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (die Gesamtmenge Olanzapin [AUC] ist 12 bis 15-fach größer als nach einer 12 mg Dosis beim Menschen) behandelt wurden, entwickelte sich eine reversible Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie. Bei zytopenischen Hunden traten keine unerwünschten Wirkungen auf Stammzellen oder proliferierende Zellen im Knochenmark auf.

Reproduktionstoxizität

Olanzapin hatte keine teratogenen Wirkungen. Die Sedierung beeinflusste das Paarungsverhalten männlicher Ratten. Östrogenzyklen wurden bei Dosen von 1,1 mg/kg Körpergewicht (das 3-fache der Höchstdosis für den Menschen) und Reproduktionsparameter wurden bei Ratten, die 3 mg/kg Körpergewicht (das 9-fache der Höchstdosis für den Menschen) erhielten, beeinflusst. Die Nachkommen von Ratten, denen Olanzapin gegeben wurde, zeigten eine verzögerte fetale Entwicklung und vorübergehende Beeinträchtigung der Aktivität.

Mutagenität

Olanzapin wirkte in einer Reihe von Standarduntersuchungen, die bakterielle Mutationstests und *in vitro* und *in vivo* Tests an Säugetierzellen einschlossen, nicht mutagen oder clastogen.

Karzinogenität

Basierend auf Studien bei Ratten und Mäusen wurde geschlossen, dass Olanzapin nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)

Mikrokristalline Cellulose

Carmellose-Calcium

(1,6-Dichlor-1,6-didesoxy-beta-D-fructofuranosyl)(4-chlor-4-desoxy-alpha-D-galactopyranosid)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit jeweils 28, 56 und 98 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/008-009
EU/1/10/635/017

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olanzapin Apotex 10 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 10 mg Olanzapin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Gelbe, runde, flache Tabletten mit radialen Kanten und der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OL“ über „10“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.

Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt.

Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Schizophrenie: Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag.

Manische Episoden: Die Anfangsdosis beträgt bei einer Monotherapie 15 mg, einmal täglich und 10 mg einmal täglich bei einer Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1).

Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag. Bei Patienten, die Olanzapin zur Behandlung einer manischen Episode erhalten haben, sollte die Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs mit derselben Dosis fortgesetzt werden. Falls erneut eine manische, gemischte oder depressive Episode auftritt, sollte die Olanzapin-Behandlung fortgesetzt werden (Dosisoptimierung entsprechend den Erfordernissen) mit einer ergänzenden Therapie der Stimmungssymptome, falls klinisch angezeigt.

Während der Behandlung einer Schizophrenie, einer manischen Episode und zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5-20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepaßt werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen.

Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird. Bei einer Beendigung der Olanzapin Behandlung sollte eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Olanzapin Apotex Schmelztabletten sollten in den Mund gelegt werden, wo sie sich rasch im Speichel auflösen und so einfach geschluckt werden können. Die Schmelztablette lässt sich nur schwer intakt aus dem Mund nehmen. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie unmittelbar nach Entnahme aus der Blisterpackung eingenommen werden. Alternativ kann sie auch unmittelbar vor der Einnahme in einem vollen Glas Wasser oder anderen geeigneten Getränk (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) aufgelöst werden.

Olanzapin Schmelztabletten sind bioäquivalent mit Olanzapin Filmtabletten; Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption sind vergleichbar. Sie werden in der gleichen Dosis und mit der gleichen Einnahmehäufigkeit angewendet wie Olanzapin Filmtabletten. Olanzapin Schmelztabletten können alternativ zu Olanzapin Filmtabletten eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten

Eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg/Tag) wird üblicherweise nicht notwendig sein, sollte jedoch bei über 65-jährigen, wenn klinische Gründe dafür sprechen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten sollte eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg) in Betracht gezogen werden. In Fällen von mittelgradiger Leberinsuffizienz (Zirrhose, Child-Pugh Klasse A oder B) sollte die Anfangsdosis 5 mg betragen und nur mit Vorsicht erhöht werden.

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Olanzapin-Metabolisierung kann durch Rauchen beschleunigt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis könnte, wenn nötig, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen.

Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.

In Fällen, in denen eine Dosisanpassung in Schritten zu 2,5 mg erforderlich ist, sollten Olanzapin Apotex Filmtabletten angewendet werden.

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

Olanzapin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen. Bei jugendlichen Patienten wurde in Kurzzeitstudien ein größeres Ausmaß von Gewichtszunahme, Lipid- und Prolaktinveränderungen berichtet als in Studien bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten daher während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

Demenz assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht ist. In Placebo-kontrollierten Studien (über 6-12 Wochen) bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz kam es bei mit Olanzapin behandelten Patienten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten zu einer Zunahme der Häufigkeit von Todesfällen um das 2-fache (3,5% bzw. 1,5%). Die höhere Inzidenz von Todesfällen war nicht von der Olanzapin-Dosis (durchschnittliche tägliche Dosis 4,4 mg) oder der Dauer der Behandlung abhängig. Risikofaktoren für eine höhere Sterblichkeit in dieser Patientengruppe können Alter > 65 Jahre, Dysphagie, Sedierung, Mangelernährung und Dehydrierung, Erkrankungen der Lunge (z.B. Pneumonie mit oder ohne Aspiration) oder die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen sein. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Inzidenz für Todesfälle unabhängig von diesen Risikofaktoren höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

In denselben klinischen Prüfungen wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken), einschließlich solcher mit tödlichem Verlauf, berichtet. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten traten zerebrovaskuläre Ereignisse 3-mal häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten (1,3% bzw. 0,4%). Bei allen mit Olanzapin oder Placebo behandelten Patienten, bei denen es zu einem zerebrovaskulären Ereignis kam, bestanden bereits vor der Behandlung Risikofaktoren. Als Risikofaktoren für ein zerebrovaskuläres Ereignis im Zusammenhang mit einer Olanzapin-Behandlung wurden ein Alter > 75 Jahre und eine Demenz vaskulärer oder gemischter Ursache identifiziert. Die Wirksamkeit von Olanzapin wurde in diesen Studien nicht belegt.

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelöste Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der Patienten zu Beginn mit der niedrigsten wirksamen Dosis von Antiparkinson-Arzneimitteln (Dopaminagonist) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit den gleichen Dosierungen der gleichen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, der mit der Einnahme von Neuroleptika zusammenhängt. Seltene, als MNS berichtete Fälle wurden auch im Zusammenhang mit Olanzapin erhalten. Klinische Manifestationen eines MNS sind eine Erhöhung der Körpertemperatur, Muskelrigidität, wechselnde Bewußtseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten oder unklares hohes Fieber bekommt ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS müssen alle Neuroleptika einschließlich Olanzapin abgesetzt werden.

Hyperglykämie und Diabetes

Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden gelegentlich berichtet, mitunter begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.8.). In einigen Fällen wurde eine vorherige Zunahme des Körpergewichts

berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein könnte.

Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist ratsam, z.B. eine Bestimmung der Blutglukose zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in jährlichen Abständen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptomen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sollten regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung überwacht werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in vierteljährlichen Abständen..

Lipidveränderungen

In plazebokontrollierten klinischen Studien wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten unerwünschte Veränderungen der Lipidwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Lipidveränderungen sind zu behandeln, wie es klinisch erforderlich ist, insbesondere bei Patienten mit einer Lipidstoffwechselstörung und bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer solchen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend alle 5 Jahre.

Anticholinerge Wirkung

Obwohl Olanzapin in vitro eine anticholinerge Wirkung zeigte, wurde während der klinischen Prüfung eine niedrige Inzidenz von damit zusammenhängenden Ereignissen beobachtet. Da aber die klinische Erfahrung bei Patienten mit Begleiterkrankungen begrenzt ist, wird bei der Verordnung für Patienten mit Prostatahypertrophie oder paralytischem Ileus und damit zusammenhängenden Zuständen zur Vorsicht geraten.

Leberfunktion

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alanintransferase (ALT) und Aspartattransferase (AST) wurden, besonders zu Beginn der Behandlung, häufig beobachtet. Bei Patienten mit erhöhten ALT- und / oder AST-Werten, bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionseinschränkung, bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Leberfunktionsreserve einhergehen und Patienten, die mit möglicherweise hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, ist daher Vorsicht angebracht, und Nachuntersuchungen sind durchzuführen. In Fällen, in denen eine Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Neutropenie

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit niedrigen Leukozyten- und/oder Neutrophilenwerten jeglicher Ursache, bei Patienten, die Arzneimittel erhalten von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie verursachen können, bei Patienten mit arzneimittelbedingter Knochenmarksdepression/-toxizität in der Anamnese, bei Patienten mit Knochenmarksdepression bedingt durch eine Begleiterkrankung, Strahlentherapie oder Chemotherapie und bei Patienten mit hypereosinophilen Zuständen oder einer myeloproliferativen Erkrankung. Wenn Olanzapin und Valproat gleichzeitig angewendet wurden, wurde häufig über Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzen der Behandlung

Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden selten ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

QT Intervall

In klinischen Prüfungen wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten gelegentlich ($0,1\%-1\%$) klinisch relevante QT-Verlängerungen gefunden (nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall [QT_cF] ≥ 500 Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem

Ausgangswert $QT_cF < 500$ msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. Es ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QT_c -Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

Gelegentlich ($\geq 0.1\%$ und $< 1\%$) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Olanzapin Behandlung und venösen Thromboembolien (VTE) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und einer Olanzapin Behandlung wurde nicht nachgewiesen. Da jedoch Patienten mit Schizophrenie häufig Risikofaktoren für venöse Thromboembolien entwickeln, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE, wie z. B. Immobilisation festzustellen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Da Olanzapin hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht angebracht. Da Olanzapin *in vitro* einen Dopamin-Antagonismus zeigt, kann es die Wirkung von direkten oder indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Krampfanfälle

Olanzapin muss bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei die Krampfschwelle verändernden Zuständen vorsichtig angewendet werden. Das Auftreten von Krampfanfällen wurde gelegentlich bei mit Olanzapin behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten dieser Fälle wurden Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet.

Spätdyskinesien

In vergleichenden Studien von einer Dauer bis zu einem Jahr war die Behandlung mit Olanzapin mit einer statistisch signifikant geringeren Inzidenz von Dyskinesien assoziiert. Das Risiko einer Spätdyskinesie nimmt jedoch während einer Langzeitbehandlung zu. Wenn bei einem mit Olanzapin behandelten Patienten Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, sollte daher überlegt werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Diese Symptome können sich zeitweilig verschlechtern oder auch erst nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Orthostatische Hypotonie

Gelegentlich wurde in klinischen Prüfungen bei älteren Patienten orthostatische Hypotonie beobachtet. Es wird empfohlen, bei Patienten über 65 Jahre den Blutdruck in regelmäßigen Abständen zu messen.

Plötzlicher Herztod

In Berichten nach Markteinführung wurde das Ereignis eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Olanzapin berichtet. In einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie hatten Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, ein ungefähr zweifach erhöhtes Risiko eines vermuteten plötzlichen kardialen Todes im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika behandelten Patienten. In der Studie war das Risiko von Olanzapin vergleichbar einer gepoolten Analyse von atypischen Antipsychotika.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Studien bei Patienten im Alter von 13-17 Jahren zeigten verschiedene Nebenwirkungen, einschließlich Gewichtszunahme, Veränderungen metabolischer Parameter und Erhöhung der Prolaktin-Spiegel (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Mögliche Wechselwirkungen, die Olanzapin beeinflussen

Da Olanzapin durch CYP 1A2 metabolisiert wird, beeinflussen Substanzen, die spezifisch dieses Isoenzym induzieren oder hemmen, möglicherweise die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Induktion von CYP 1A2

Der Metabolismus von Olanzapin kann durch Rauchen und Carbamazepin induziert werden. Dadurch kann es zu niedrigeren Olanzapin-Konzentrationen kommen. Beobachtet wurde nur eine leichte bis mäßige Zunahme der Olanzapin-Clearance. Die klinischen Konsequenzen sind wahrscheinlich gering, es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen. Falls erforderlich, kann eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hemmung von CYP 1A2

Für Fluvoxamin, einen spezifischen CYP 1A2 Hemmstoff, wurde eine signifikante Hemmung des Olanzapin Metabolismus gezeigt. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin C_{max} nach Fluvoxamin betrug bei weiblichen Nichtrauchern 54% und bei männlichen Rauchern 77%. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin AUC betrug 52% bzw. 108%. Bei Patienten, die Fluvoxamin oder einen anderen CYP 1A2 Hemmer wie Ciprofloxacin anwenden, muss eine niedrigere Anfangsdosis von Olanzapin in Betracht gezogen werden. Eine Reduzierung der Olanzapin-Dosis muss in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem CYP1A2 Hemmer begonnen wird.

Verminderte Bioverfügbarkeit

Aktivkohle vermindert die Bioverfügbarkeit von oralem Olanzapin um 50-60% und sollte mindestens zwei Stunden vor oder nach Olanzapin eingenommen werden.

Fluoxetin (ein CYP2D6 Hemmstoff), Einzeldosen von Antazida (Aluminium, Magnesium) oder Cimetidin haben keinen signifikanten Einfluß auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Möglicher Einfluß von Olanzapin auf andere Arzneimittel

Olanzapin kann die Wirkung von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Die wichtigsten CYP450 Isoenzyme (z. B. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) werden durch Olanzapin *in vitro* nicht gehemmt. Deshalb ist hier keine besondere Wechselwirkung zu erwarten, was auch durch *in vivo* Studien belegt wurde, in denen keine Hemmung des Metabolismus der folgenden Wirkstoffe gefunden wurde: trizyklische Antidepressiva (im allgemeinen typisch für den CYP2D6 Weg), Warfarin (CYP2C9), Theophyllin (CYP1A2) oder Diazepam (CYP3A4 und 2C19).

Olanzapin zeigte keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lithium oder Biperiden.

Die therapeutische Überwachung der Valproat - Blutspiegel hat nicht gezeigt, dass die Valproat Dosis angepaßt werden muß, nachdem mit der gleichzeitigen Gabe von Olanzapin begonnen wurde.

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

Bei Patienten, die Alkohol konsumieren bzw. Arzneimittel mit einer das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkung erhalten, ist Vorsicht angebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von Olanzapin mit Anti-Parkinson-Arzneimitteln bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung und Demenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

QTc-Intervall

Vorsicht ist angebracht, wenn Olanzapin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu unterrichten, wenn sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Olanzapin planen. Da die Erfahrung bei

Menschen begrenzt ist, darf Olanzapin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Olanzapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

In einer Studie mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die durchschnittliche vom Säugling aufgenommene Menge (mg/kg) wurde im Steady State mit ca. 1,8% der mütterlichen Olanzapin Dosis bestimmt.

Den Patientinnen sollte geraten werden, ihr Kind nicht zu stillen, wenn sie Olanzapin einnehmen.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität bekannt (siehe Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Daten).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da Olanzapin Schläfrigkeit und Schwindel verursachen kann, muss der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Die am häufigsten ($\geq 1\%$ der Patienten) berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in klinischen Prüfungen waren Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Eosinophilie, erhöhte Prolaktin-, Cholesterin-, Glukose- und Triglyceridspiegel (siehe Abschnitt 4.4), Glukosurie, Zunahme des Appetits, Schwindel, Akathisie, Parkinsonismus, Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinerge Effekte, vorübergehende asymptotische Erhöhungen von Lebertransaminasen (siehe Abschnitt 4.4), Ausschlag, Asthenie, Ermüdung, Fieber, Arthralgie, erhöhte alkalische Phosphatase-Werte, hohe Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte, hohe Harnsäure-Werte, hohe Kreatinphosphokinase (CK)-Werte und Ödeme.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlich-		

		keit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglyceridspiegel ^{2,5} Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ¹¹ Restless-Legs-Syndrom ¹¹	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7, 12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte	Geblähtes Abdomen ⁹ Hypersalivation ¹¹	Pankreatitis ¹¹	

	einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit			
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Hypersensitivitätssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion bei Männern Erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit			

	Ödeme Fieber ¹⁰			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmapro- laktinspiegel ⁸	Erhöhte alkalische Phosphatase- Werte ¹⁰ Hohe Kreatin- phosphokinase(CK)-Werte ¹¹ Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase(GGT)- Werte ¹⁰ Hohe Harnsäure- Werte ¹⁰	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

¹ Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme wurde durchgängig bei allen Kategorien der Ausgangs-Body-Mass-Indices (BMI) beobachtet. Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 47 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig (22,2% der Patienten), $\geq 15\%$ häufig (4,2%) und $\geq 25\%$ gelegentlich (0,8%). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen) sehr häufig (64,4%, 31,7% und 12,3%).

² Die mittleren Anstiege der Nüchtern-Lipid-Werte (Gesamtcholesterin, LDL, Cholesterin und Triglyceride) waren größer bei Patienten ohne Hinweis auf eine Lipidstörung bei Beginn der Therapie.

³ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,17$ mmol/l), die über die Normwerte anstiegen ($\geq 6,2$ mmol/l). Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 6,2$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,56$ mmol/l), die über die Normwerte (≥ 7 mmol/l) anstiegen. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Glukose-Werte ($\geq 5,56$ mmol/l- < 7 mmol/l) zu hohen Werten (≥ 7 mmol/l) waren sehr häufig.

⁵ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,69$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 2,26$ mmol/l) anstiegen. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 2,26$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁶ In klinischen Studien war die Häufigkeit von Parkinsonismus und Dystonie bei mit Olanzapin behandelten Patienten numerisch größer, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Häufigkeit von Parkinsonismus, Akathisie und Dystonie geringer als bei denen, die titrierte Dosen Haloperidol erhielten. Da keine genauen Informationen über individuelle akute oder späte extrapyramidale Bewegungsstörungen in der Anamnese vorliegen, kann zur Zeit nicht geschlossen werden, dass Olanzapin weniger Spätdyskinesien oder spät auftretende extrapyramidale Bewegungsstörungen verursacht.

⁷ Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

⁸ In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen, waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangs prolaktinwert bei mehr als 30% der mit Olanzapin behandelten Patienten über den oberen Normbereich erhöht. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Werte im Allgemeinen

leicht erhöht, und die Erhöhung blieb unterhalb des zweifachen oberen Normbereichs.

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

¹⁰ Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

¹¹ Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung als häufig beobachtet in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

¹² Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung mit einer Häufigkeit einer geschätzten Obergrenze von 95% des Konfidenzintervalls in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten, klinisch signifikanten Veränderungen folgender Parameter nahm mit der Zeit zu: Gewichtszunahme, Glukose, Gesamt/LDL/HDL-Cholesterin oder Triglyceride. Bei erwachsenen Patienten, die 9-12 Monate lang behandelt wurden, nahm nach 4-6 Monaten das Ausmaß der Zunahme der mittleren Blutglukose-Werte ab.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze. Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

In klinischen Prüfungen bei Patienten mit einer durch Arzneimittel (Dopaminagonist) ausgelösten Psychose im Zusammenhang mit einer Parkinsonschen Erkrankung wurde sehr häufig und häufiger als unter Placebo über eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet.

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1%. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger ($\geq 10\%$) zu Zittern, Mundtrockenheit, größerem Appetit und Gewichtszunahme. Sprachstörungen wurden häufig (1%-10%) berichtet. Während einer Behandlung mit Olanzapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex kam es bei 17,4% der Patienten während der Akutbehandlung (bis zu 6 Wochen) zu einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin (bis zu 12 Monate) zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen war bei 39,9% der Patienten mit einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert verbunden.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, die konzipiert waren um Jugendliche mit Erwachsenen zu vergleichen, wurden die Daten von Studien mit Kindern mit denen aus Erwachsenen-Studien verglichen.

Die folgende Tabelle fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer größeren Häufigkeit bei jugendlichen Patienten (13-17 Jahre) als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden oder Nebenwirkungen, die nur bei Kurzzeit-Studien bei jugendlichen Patienten auftraten. Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) schien häufiger in der jugendlichen Population aufzutreten im Vergleich zu Erwachsenen mit ähnlicher Exposition. Das Ausmaß der Gewichtszunahme und der Anteil an jugendlichen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtszunahme entwickelten, war größer bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) als bei Kurzzeittherapie.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad

aufgeführt.

Die angegebenen Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig:</i> Gewichtszunahme ¹³ , erhöhte Triglyceridspiegel ¹⁴ , Zunahme des Appetits. <i>Häufig:</i> Erhöhte Cholesterinspiegel ¹⁵
Erkrankungen des Nervensystemes <i>Sehr häufig:</i> Sedierung (einschließlich: Hypersomnie, Lethargie, Schläfrigkeit).
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes <i>Häufig:</i> Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Sehr häufig:</i> Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT/AST; siehe Abschnitt 4.4).
Untersuchungen <i>Sehr häufig:</i> Erniedrigtes Gesamtbilirubin, erhöhte GGT, erhöhte Plasmaprolaktinspiegel ¹⁶ .

¹³ Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 22 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes (kg) sehr häufig (40,6% der Patienten), $\geq 15\%$ des Ausgangskörpergewichtes häufig (7,1%) und $\geq 25\%$ häufig (2,5%). Bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen), nahmen 89,4% der Patienten $\geq 7\%$, 55,3% $\geq 15\%$ und 29,1% $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes zu.

¹⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,016$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 1,467$ mmol/l) anstiegen und Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Veränderungen normaler Nüchtern-Gesamtcholesterin-Ausgangswerte ($< 4,39$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) wurden häufig beobachtet. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) waren sehr häufig.

¹⁶ Erhöhte Plasmaprolaktinspiegel wurden bei 47,4% der jugendlichen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit $> 10\%$) gehören Tachykardie, Agitation / Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewusstseinsverminderungen, die von Sedierung bis hin zum Koma reichen.

Andere medizinisch relevante Folgeerscheinungen einer Überdosierung sind Delirium, Krampfanfälle, Koma, mögliches malignes neuroleptisches Syndrom, Atemdepression, Aspiration, Hypertonie oder Hypotonie, Herzarrhythmien ($< 2\%$ der Fälle von Überdosierung) und Herz - Atemstillstand. Ein letaler Ausgang wurde bei einer akuten Überdosis von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosis von etwa 2 g oralem Olanzapin berichtet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Olanzapin. Das Herbeiführen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Standardverfahren zur Behandlung einer Überdosis können angezeigt sein (d.h. Magenspülung, Gabe von Aktivkohle). Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle reduzierte die orale Bioverfügbarkeit von Olanzapin um 50 bis 60%.

Entsprechend dem klinischen Bild sollten eine symptomatische Behandlung und Überwachung der lebenswichtigen Organfunktionen eingeleitet werden, einschließlich Behandlung von Hypotonie und Kreislaufkollaps und Unterstützung der Atemfunktion. Verwenden Sie kein Adrenalin, Dopamin, oder andere Sympathomimetika mit betaagonistischer Aktivität, da die Betastimulation eine Hypotonie verschlimmern kann. Kardiovaskuläres Monitoring ist notwendig, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Eine engmaschige ärztliche Überwachung sollte bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine.
ATC-Code: N05AH03.

Pharmakodynamische Wirkungen

Olanzapin ist ein neuroleptischer antimanischer und stimmungsstabilisierender Wirkstoff, der mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen reagiert.

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (K_i ; < 100 nMol) auf Serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$ Dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; cholinerge Muskarinrezeptoren (M_1 - M_5); α_1 adrenerge und Histamin H_1 -Rezeptoren. In Tierversuchsstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge, und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungs-Profilen konsistent sind. Olanzapin zeigte in vitro eine größere Affinität zu Serotonin $5HT_2$ als zu Dopamin D_2 - Rezeptoren und eine größere $5HT_2$ - als D_2 -Aktivität in *in vivo* Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluß auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungs-Test, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung „anxiolytischer“ Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren $5HT_{2A}$ - als Dopamin D_2 -Rezeptor-Besetzung. Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer SPECT-Studie, dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D_2 - Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Neuroleptika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei von zwei placebokontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.

In einer multinationalen, vergleichenden Doppelblindstudie bei Schizophrenie, schizoaffektiven und verwandten Störungen an 1481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich Olanzapin (-6,0) in einer prospektiven Analyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt (sekundäre Fragestellung) gegenüber Haloperidol (-3,1) als signifikant überlegen ($p = 0,001$).

Olanzapin war bei Patienten mit manischen oder gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen wirksamer als Placebo und Valproat seminatium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte eine mit Haloperidol vergleichbare

Wirksamkeit in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden führte die zusätzliche Gabe von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.

In einer 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter Olanzapin zu einer Remission kam, randomisiert entweder Olanzapin oder Placebo zugeordnet. Olanzapin war hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs Placebo statistisch signifikant überlegen. Olanzapin zeigte auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer Manie oder einer Depression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.

In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; $p=0,055$).

In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs- definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien- der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte Daten zur Wirksamkeit bei Jugendlichen (Alter 13-17 Jahre) sind begrenzt auf Kurzzeitstudien bei Schizophrenie (6 Wochen) und Manie assoziiert mit einer Bipolar-I-Erkrankung (3 Wochen). Weniger als 200 Jugendliche waren in klinischen Studien eingeschlossen. Olanzapin wurde mit einer variablen Dosis beginnend mit 2,5 mg bis zu 20 mg/Tag eingesetzt. Während der Behandlung mit Olanzapin nahmen die Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen signifikant mehr Gewicht zu. Das Ausmaß der Veränderungen der Nüchtern-Gesamt-Cholesterin-Werte, LDL-Cholesterin, Triglyceride und Prolaktin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) war bei Jugendlichen größer als bei Erwachsenen. Es liegen keine kontrollierten Daten zur Aufrechterhaltung der Wirkung oder zur Langzeitsicherheit vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Informationen zur Langzeitsicherheit sind vor allem auf unkontrollierte Open-Label-Daten begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Olanzapin Schmelztabletten sind bioäquivalent mit Olanzapin Filmtabletten; Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption sind vergleichbar. Olanzapin Schmelztabletten können alternativ zu Olanzapin Filmtabletten eingenommen werden.

Resorption

Olanzapin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 5-8 Std. Die Resorption wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst. Die absolute orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer i.v.-Applikation wurde nicht untersucht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin betrug etwa 93 % über einen Konzentrationsbereich von etwa 7 bis etwa 1.000 ng/ml. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1 -saures Glykoprotein gebunden.

Biotransformation

Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die Bluthirnschranke nicht passiert. Die Cytochrome P450-CYP1A2 und P450-CYP2D6 tragen bei zur Bildung von N-Desmethyl und 2-Hydroxymethylmetaboliten, die beide

in Tierversuchsmodellen signifikant weniger in vivo pharmakologische Wirkung als Olanzapin aufwiesen. Die pharmakologische Hauptwirkung wird unverändertem Olanzapin zugeschrieben.

Elimination

Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden), die Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrenen Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.

Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war die mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert (36,7 vs. 32,3 Stunden), die Clearance war verringert (18,9 vs. 27,3 l/Std). Olanzapin (5-20 mg) zeigte jedoch ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei weiblichen (n=467) und männlichen (n=869) Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einem Vergleich von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) und gesunden Probanden gab es keinen signifikanten Unterschied der mittleren Eliminationshalbwertszeit (37,7 vs. 32,4 Stunden) oder der Clearance (21,2 vs. 25,0 l/Std.). Eine Massenbilanzierungsstudie zeigte, dass etwa 57% von radioaktiv markiertem Olanzapin im Urin ausgeschieden werden, vornehmlich als Metabolite.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine kleine Studie zur Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion mit 6 Patienten mit klinisch signifikanter (Child-Pugh-Score A (n = 5) und B (n = 1)) Leberzirrhose zeigte einen geringen Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Olanzapin (2,5 – 7,5 mg Einzeldosis): Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung hatten eine leicht erhöhte systemische Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit verglichen mit den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (n = 3). Es waren mehr Raucher unter den Patienten mit Leberzirrhose (4 von 6; 67 %) als unter den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (0 von 3; 0 %).

Rauchen

Im Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern (Männer und Frauen) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert (38,6 vs. 30,4 Stunden) und die Clearance verringert (18,6 vs. 27,7 l/Std).

Die Plasma-Clearance von Olanzapin ist bei älteren Personen, verglichen mit jüngeren Personen, bei Frauen, verglichen mit Männern, und bei Nichtrauchern, verglichen mit Rauchern, geringer. Der Einfluß von Alter, Geschlecht oder Rauchen auf die Olanzapin-Clearance ist jedoch gering, verglichen mit der gesamten Schwankungsbreite zwischen einzelnen Personen.

In einer Untersuchung an Weißen, Japanern und Chinesen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der pharmakokinetischen Parameter in diesen 3 Populationen.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (Alter 13-17 Jahre): Die Pharmakokinetik von Olanzapin war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. In klinischen Studien war die durchschnittliche Verfügbarkeit von Olanzapin bei Jugendlichen ca. 27% höher. Demographische Unterschiede zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen schlossen ein niedrigeres Durchschnittskörpergewicht und einen geringeren Raucheranteil bei Jugendlichen ein. Diese Faktoren haben möglicherweise zur höheren durchschnittlichen Verfügbarkeit beigetragen, die bei Jugendlichen beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: Hypoaktivität, Koma, Tremor, clonische Krämpfe, Speichelfluß und verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die mittlere letale Dosis lag bei ca. 210 mg/kg Körpergewicht (Maus) bzw. 175 mg/kg Körpergewicht (Ratte). Hunde vertrugen orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht. Todesfälle traten nicht auf. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, Tachykardie, erschwerte Atmung, Miosis und Anorexie. Bei Affen führten orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht zu Erschöpfungszuständen und bei höheren Dosen zu Dämmerzuständen.

Chronische Toxizität

In Studien an Mäusen (bis zu 3 Monaten) und an Ratten und Hunden (bis zu 1 Jahr) waren die vorherrschenden Wirkungen eine zentralnervöse Dämpfung, anticholinerge Effekte und periphere hämatologische Störungen. Gegenüber der zentralnervösen Dämpfung entwickelte sich eine Toleranz. Bei hohen Dosen waren Wachstumsparameter verringert. Bei Ratten wurden als Folge erhöhter Prolaktinspiegel verringerte Gewichte der Ovarien und des Uterus sowie morphologische Veränderungen des vaginalen Epithels und der Brustdrüsen beobachtet. Diese Veränderungen waren reversibel.

Hämatologische Toxizität

Es traten bei allen Tierarten Wirkungen auf hämatologische Parameter auf, einschließlich dosisabhängiger Verminderung der zirkulierenden Leukozyten bei Mäusen und unspezifischer Verringerung der zirkulierenden Leukozyten bei Ratten; es wurden jedoch keine Anzeichen für eine Knochenmarkstoxizität gefunden. Bei einigen Hunden, die mit 8 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (die Gesamtmenge Olanzapin [AUC] ist 12 bis 15-fach größer als nach einer 12 mg Dosis beim Menschen) behandelt wurden, entwickelte sich eine reversible Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie. Bei zytopenischen Hunden traten keine unerwünschten Wirkungen auf Stammzellen oder proliferierende Zellen im Knochenmark auf.

Reproduktionstoxizität

Olanzapin hatte keine teratogenen Wirkungen. Die Sedierung beeinflusste das Paarungsverhalten männlicher Ratten. Östrogenzyklen wurden bei Dosen von 1,1 mg/kg Körpergewicht (das 3-fache der Höchstdosis für den Menschen) und Reproduktionsparameter wurden bei Ratten, die 3 mg/kg Körpergewicht (das 9-fache der Höchstdosis für den Menschen) erhielten, beeinflusst. Die Nachkommen von Ratten, denen Olanzapin gegeben wurde, zeigten eine verzögerte fetale Entwicklung und vorübergehende Beeinträchtigung der Aktivität.

Mutagenität

Olanzapin wirkte in einer Reihe von Standarduntersuchungen, die bakterielle Mutationstests und *in vitro* und *in vivo* Tests an Säugetierzellen einschlossen, nicht mutagen oder clastogen.

Karzinogenität

Basierend auf Studien bei Ratten und Mäusen wurde geschlossen, dass Olanzapin nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Mikrokristalline Cellulose
Carmellose-Calcium
(1,6-Dichlor-1,6-dideoxy-beta-D-fructofuranosyl)(4-chlor-4-desoxy-alpha-D-galactopyranosid)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit jeweils 28, 56 und 98 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/010-011
EU/1/10/635/018

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olanzapin Apotex 15 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 15 mg Olanzapin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Gelbe, runde, flache Tabletten mit radialen Kanten und der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OL“ über „15“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.

Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt.

Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Schizophrenie: Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag.

Manische Episoden: Die Anfangsdosis beträgt bei einer Monotherapie 15 mg, einmal täglich und 10 mg einmal täglich bei einer Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1).

Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag. Bei Patienten, die Olanzapin zur Behandlung einer manischen Episode erhalten haben, sollte die Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs mit derselben Dosis fortgesetzt werden. Falls erneut eine manische, gemischte oder depressive Episode auftritt, sollte die Olanzapin-Behandlung fortgesetzt werden (Dosisoptimierung entsprechend den Erfordernissen) mit einer ergänzenden Therapie der Stimmungssymptome, falls klinisch angezeigt.

Während der Behandlung einer Schizophrenie, einer manischen Episode und zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5-20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepaßt werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen.

Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird. Bei einer Beendigung der Olanzapin Behandlung sollte eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Olanzapin Apotex Schmelztabletten sollten in den Mund gelegt werden, wo sie sich rasch im Speichel auflösen und so einfach geschluckt werden können. Die Schmelztablette lässt sich nur schwer intakt aus dem Mund nehmen. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie unmittelbar nach Entnahme aus der Blisterpackung eingenommen werden. Alternativ kann sie auch unmittelbar vor der Einnahme in einem vollen Glas Wasser oder anderen geeigneten Getränk (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) aufgelöst werden.

Olanzapin Schmelztabletten sind bioäquivalent mit Olanzapin Filmtabletten; Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption sind vergleichbar. Sie werden in der gleichen Dosis und mit der gleichen Einnahmehäufigkeit angewendet wie Olanzapin Filmtabletten. Olanzapin Schmelztabletten können alternativ zu Olanzapin Filmtabletten eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten

Eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg/Tag) wird üblicherweise nicht notwendig sein, sollte jedoch bei über 65-jährigen, wenn klinische Gründe dafür sprechen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten sollte eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg) in Betracht gezogen werden. In Fällen von mittelgradiger Leberinsuffizienz (Zirrhose, Child-Pugh Klasse A oder B) sollte die Anfangsdosis 5 mg betragen und nur mit Vorsicht erhöht werden.

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Olanzapin-Metabolisierung kann durch Rauchen beschleunigt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis könnte, wenn nötig, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen.

Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.

In Fällen, in denen eine Dosisanpassung in Schritten zu 2,5 mg erforderlich ist, sollten Olanzapin Apotex Filmtabletten angewendet werden.

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

Olanzapin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen. Bei jugendlichen Patienten wurde in Kurzzeitstudien ein größeres Ausmaß von Gewichtszunahme, Lipid- und Prolaktinveränderungen berichtet als in Studien bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten daher während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

Demenz assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht ist. In Placebo-kontrollierten Studien (über 6-12 Wochen) bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz kam es bei mit Olanzapin behandelten Patienten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten zu einer Zunahme der Häufigkeit von Todesfällen um das 2-fache (3,5% bzw. 1,5%). Die höhere Inzidenz von Todesfällen war nicht von der Olanzapin-Dosis (durchschnittliche tägliche Dosis 4,4 mg) oder der Dauer der Behandlung abhängig. Risikofaktoren für eine höhere Sterblichkeit in dieser Patientengruppe können Alter > 65 Jahre, Dysphagie, Sedierung, Mangelernährung und Dehydrierung, Erkrankungen der Lunge (z.B. Pneumonie mit oder ohne Aspiration) oder die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen sein. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Inzidenz für Todesfälle unabhängig von diesen Risikofaktoren höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

In denselben klinischen Prüfungen wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken), einschließlich solcher mit tödlichem Verlauf, berichtet. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten traten zerebrovaskuläre Ereignisse 3-mal häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten (1,3% bzw. 0,4%). Bei allen mit Olanzapin oder Placebo behandelten Patienten, bei denen es zu einem zerebrovaskulären Ereignis kam, bestanden bereits vor der Behandlung Risikofaktoren. Als Risikofaktoren für ein zerebrovaskuläres Ereignis im Zusammenhang mit einer Olanzapin-Behandlung wurden ein Alter > 75 Jahre und eine Demenz vaskulärer oder gemischter Ursache identifiziert. Die Wirksamkeit von Olanzapin wurde in diesen Studien nicht belegt.

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminergem Wirkung ausgelöste Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der Patienten zu Beginn mit der niedrigsten wirksamen Dosis von Antiparkinson-Arzneimitteln (Dopaminagonist) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit den gleichen Dosierungen der gleichen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, der mit der Einnahme von Neuroleptika zusammenhängt. Seltene, als MNS berichtete Fälle wurden auch im Zusammenhang mit Olanzapin erhalten. Klinische Manifestationen eines MNS sind eine Erhöhung der Körpertemperatur, Muskelrigidität, wechselnde Bewußtseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten oder unklares hohes Fieber bekommt ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS müssen alle Neuroleptika einschließlich Olanzapin abgesetzt werden.

Hyperglykämie und Diabetes

Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden gelegentlich berichtet, mitunter begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.8.). In einigen Fällen wurde eine vorherige Zunahme des Körpergewichts

berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein könnte.

Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist ratsam, z.B. eine Bestimmung der Blutglukose zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in jährlichen Abständen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptomen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sollten regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung überwacht werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in vierteljährlichen Abständen..

Lipidveränderungen

In plazebokontrollierten klinischen Studien wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten unerwünschte Veränderungen der Lipidwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Lipidveränderungen sind zu behandeln, wie es klinisch erforderlich ist, insbesondere bei Patienten mit einer Lipidstoffwechselstörung und bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer solchen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend alle 5 Jahre.

Anticholinerge Wirkung

Obwohl Olanzapin in vitro eine anticholinerge Wirkung zeigte, wurde während der klinischen Prüfung eine niedrige Inzidenz von damit zusammenhängenden Ereignissen beobachtet. Da aber die klinische Erfahrung bei Patienten mit Begleiterkrankungen begrenzt ist, wird bei der Verordnung für Patienten mit Prostatahypertrophie oder paralytischem Ileus und damit zusammenhängenden Zuständen zur Vorsicht geraten.

Leberfunktion

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alanintransferase (ALT) und Aspartattransferase (AST) wurden, besonders zu Beginn der Behandlung, häufig beobachtet. Bei Patienten mit erhöhten ALT- und / oder AST-Werten, bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionseinschränkung, bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Leberfunktionsreserve einhergehen und Patienten, die mit möglicherweise hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, ist daher Vorsicht angebracht, und Nachuntersuchungen sind durchzuführen. In Fällen, in denen eine Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Neutropenie

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit niedrigen Leukozyten- und/oder Neutrophilenwerten jeglicher Ursache, bei Patienten, die Arzneimittel erhalten von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie verursachen können, bei Patienten mit arzneimittelbedingter Knochenmarksdepression/-toxizität in der Anamnese, bei Patienten mit Knochenmarksdepression bedingt durch eine Begleiterkrankung, Strahlentherapie oder Chemotherapie und bei Patienten mit hypereosinophilen Zuständen oder einer myeloproliferativen Erkrankung. Wenn Olanzapin und Valproat gleichzeitig angewendet wurden, wurde häufig über Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzen der Behandlung

Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden selten ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

QT Intervall

In klinischen Prüfungen wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten gelegentlich ($0,1\%-1\%$) klinisch relevante QT-Verlängerungen gefunden (nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall [QT_cF] ≥ 500 Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem

Ausgangswert $QT_cF < 500$ msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. Es ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QT_c -Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

Gelegentlich ($\geq 0.1\%$ und $< 1\%$) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Olanzapin Behandlung und venösen Thromboembolien (VTE) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und einer Olanzapin Behandlung wurde nicht nachgewiesen. Da jedoch Patienten mit Schizophrenie häufig Risikofaktoren für venöse Thromboembolien entwickeln, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE, wie z. B. Immobilisation festzustellen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Da Olanzapin hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht angebracht. Da Olanzapin *in vitro* einen Dopamin-Antagonismus zeigt, kann es die Wirkung von direkten oder indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Krampfanfälle

Olanzapin muss bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei die Krampfschwelle verändernden Zuständen vorsichtig angewendet werden. Das Auftreten von Krampfanfällen wurde gelegentlich bei mit Olanzapin behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten dieser Fälle wurden Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet.

Spätdyskinesien

In vergleichenden Studien von einer Dauer bis zu einem Jahr war die Behandlung mit Olanzapin mit einer statistisch signifikant geringeren Inzidenz von Dyskinesien assoziiert. Das Risiko einer Spätdyskinesie nimmt jedoch während einer Langzeitbehandlung zu. Wenn bei einem mit Olanzapin behandelten Patienten Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, sollte daher überlegt werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Diese Symptome können sich zeitweilig verschlechtern oder auch erst nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Orthostatische Hypotonie

Gelegentlich wurde in klinischen Prüfungen bei älteren Patienten orthostatische Hypotonie beobachtet. Es wird empfohlen, bei Patienten über 65 Jahre den Blutdruck in regelmäßigen Abständen zu messen.

Plötzlicher Herztod

In Berichten nach Markteinführung wurde das Ereignis eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Olanzapin berichtet. In einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie hatten Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, ein ungefähr zweifach erhöhtes Risiko eines vermuteten plötzlichen kardialen Todes im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika behandelten Patienten. In der Studie war das Risiko von Olanzapin vergleichbar einer gepoolten Analyse von atypischen Antipsychotika.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Studien bei Patienten im Alter von 13-17 Jahren zeigten verschiedene Nebenwirkungen, einschließlich Gewichtszunahme, Veränderungen metabolischer Parameter und Erhöhung der Prolaktin-Spiegel (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Mögliche Wechselwirkungen, die Olanzapin beeinflussen

Da Olanzapin durch CYP 1A2 metabolisiert wird, beeinflussen Substanzen, die spezifisch dieses Isoenzym induzieren oder hemmen, möglicherweise die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Induktion von CYP 1A2

Der Metabolismus von Olanzapin kann durch Rauchen und Carbamazepin induziert werden. Dadurch kann es zu niedrigeren Olanzapin-Konzentrationen kommen. Beobachtet wurde nur eine leichte bis mäßige Zunahme der Olanzapin-Clearance. Die klinischen Konsequenzen sind wahrscheinlich gering, es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen. Falls erforderlich, kann eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hemmung von CYP 1A2

Für Fluvoxamin, einen spezifischen CYP 1A2 Hemmstoff, wurde eine signifikante Hemmung des Olanzapin Metabolismus gezeigt. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin C_{max} nach Fluvoxamin betrug bei weiblichen Nichtrauchern 54% und bei männlichen Rauchern 77%. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin AUC betrug 52% bzw. 108%. Bei Patienten, die Fluvoxamin oder einen anderen CYP 1A2 Hemmer wie Ciprofloxacin anwenden, muss eine niedrigere Anfangsdosis von Olanzapin in Betracht gezogen werden. Eine Reduzierung der Olanzapin-Dosis muss in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem CYP1A2 Hemmer begonnen wird.

Verminderte Bioverfügbarkeit

Aktivkohle vermindert die Bioverfügbarkeit von oralem Olanzapin um 50-60% und sollte mindestens zwei Stunden vor oder nach Olanzapin eingenommen werden.

Fluoxetin (ein CYP2D6 Hemmstoff), Einzeldosen von Antazida (Aluminium, Magnesium) oder Cimetidin haben keinen signifikanten Einfluß auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Möglicher Einfluß von Olanzapin auf andere Arzneimittel

Olanzapin kann die Wirkung von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Die wichtigsten CYP450 Isoenzyme (z. B. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) werden durch Olanzapin *in vitro* nicht gehemmt. Deshalb ist hier keine besondere Wechselwirkung zu erwarten, was auch durch *in vivo* Studien belegt wurde, in denen keine Hemmung des Metabolismus der folgenden Wirkstoffe gefunden wurde: trizyklische Antidepressiva (im allgemeinen typisch für den CYP2D6 Weg), Warfarin (CYP2C9), Theophyllin (CYP1A2) oder Diazepam (CYP3A4 und 2C19).

Olanzapin zeigte keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lithium oder Biperiden.

Die therapeutische Überwachung der Valproat - Blutspiegel hat nicht gezeigt, dass die Valproat Dosis angepaßt werden muß, nachdem mit der gleichzeitigen Gabe von Olanzapin begonnen wurde.

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

Bei Patienten, die Alkohol konsumieren bzw. Arzneimittel mit einer das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkung erhalten, ist Vorsicht angebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von Olanzapin mit Anti-Parkinson-Arzneimitteln bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung und Demenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

QTc-Intervall

Vorsicht ist angebracht, wenn Olanzapin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu unterrichten, wenn sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Olanzapin planen. Da die Erfahrung bei

Menschen begrenzt ist, darf Olanzapin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Olanzapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

In einer Studie mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die durchschnittliche vom Säugling aufgenommene Menge (mg/kg) wurde im Steady State mit ca. 1,8% der mütterlichen Olanzapin Dosis bestimmt.

Den Patientinnen sollte geraten werden, ihr Kind nicht zu stillen, wenn sie Olanzapin einnehmen.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität bekannt (siehe Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Daten).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da Olanzapin Schläfrigkeit und Schwindel verursachen kann, muss der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Die am häufigsten ($\geq 1\%$ der Patienten) berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in klinischen Prüfungen waren Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Eosinophilie, erhöhte Prolaktin-, Cholesterin-, Glukose- und Triglyceridspiegel (siehe Abschnitt 4.4), Glukosurie, Zunahme des Appetits, Schwindel, Akathisie, Parkinsonismus, Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinerge Effekte, vorübergehende asymptotische Erhöhungen von Lebertransaminasen (siehe Abschnitt 4.4), Ausschlag, Asthenie, Ermüdung, Fieber, Arthralgie, erhöhte alkalische Phosphatase-Werte, hohe Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte, hohe Harnsäure-Werte, hohe Kreatinphosphokinase (CK)-Werte und Ödeme.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlich-		

		keit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglyceridspiegel ^{2,5} Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ¹¹ Restless-Legs-Syndrom ¹¹	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7, 12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QT _c -Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte	Geblähtes Abdomen ⁹ Hypersalivation ¹¹	Pankreatitis ¹¹	

	einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit			
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie Hypersensitivitätssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)		Hypersensitivitätssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion bei Männern Erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie			

	Müdigkeit Ödeme Fieber ¹⁰			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmapro- laktinspiegel ⁸	Erhöhte alkalische Phosphatase- Werte ¹⁰ Hohe Kreatin- phosphokinase(CK)-Werte ¹¹ Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase(GGT)- Werte ¹⁰ Hohe Harnsäure- Werte ¹⁰	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

¹ Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme wurde durchgängig bei allen Kategorien der Ausgangs-Body-Mass-Indices (BMI) beobachtet. Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 47 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig (22,2% der Patienten), $\geq 15\%$ häufig (4,2%) und $\geq 25\%$ gelegentlich (0,8%). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen) sehr häufig (64,4%, 31,7% und 12,3%).

² Die mittleren Anstiege der Nüchtern-Lipid-Werte (Gesamtcholesterin, LDL, Cholesterin und Triglyceride) waren größer bei Patienten ohne Hinweis auf eine Lipidstörung bei Beginn der Therapie.

³ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,17$ mmol/l), die über die Normwerte anstiegen ($\geq 6,2$ mmol/l).
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 6,2$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,56$ mmol/l), die über die Normwerte (≥ 7 mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Glukose-Werte ($\geq 5,56$ mmol/l- < 7 mmol/l) zu hohen Werten (≥ 7 mmol/l) waren sehr häufig.

⁵ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,69$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 2,26$ mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 2,26$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁶ In klinischen Studien war die Häufigkeit von Parkinsonismus und Dystonie bei mit Olanzapin behandelten Patienten numerisch größer, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Häufigkeit von Parkinsonismus, Akathisie und Dystonie geringer als bei denen, die titrierte Dosen Haloperidol erhielten. Da keine genauen Informationen über individuelle akute oder späte extrapyramidale Bewegungsstörungen in der Anamnese vorliegen, kann zur Zeit nicht geschlossen werden, dass Olanzapin weniger Spätdyskinesien oder spät auftretende extrapyramidale Bewegungsstörungen verursacht.

⁷ Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

⁸ In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen, waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangs prolaktinwert bei mehr als 30% der mit Olanzapin behandelten Patienten über

den oberen Normbereich erhöht. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Werte im Allgemeinen leicht erhöht, und die Erhöhung blieb unterhalb des zweifachen oberen Normbereichs.

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

¹⁰ Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

¹¹ Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung als häufig beobachtet in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

¹² Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung mit einer Häufigkeit einer geschätzten Obergrenze von 95% des Konfidenzintervalls in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten, klinisch signifikanten Veränderungen folgender Parameter nahm mit der Zeit zu: Gewichtszunahme, Glukose, Gesamt/LDL/HDL-Cholesterin oder Triglyceride. Bei erwachsenen Patienten, die 9-12 Monate lang behandelt wurden, nahm nach 4-6 Monaten das Ausmaß der Zunahme der mittleren Blutglukose-Werte ab.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze. Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

In klinischen Prüfungen bei Patienten mit einer durch Arzneimittel (Dopaminagonist) ausgelösten Psychose im Zusammenhang mit einer Parkinsonschen Erkrankung wurde sehr häufig und häufiger als unter Placebo über eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet.

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1%. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger ($\geq 10\%$) zu Zittern, Mundtrockenheit, größerem Appetit und Gewichtszunahme. Sprachstörungen wurden häufig (1%-10%) berichtet. Während einer Behandlung mit Olanzapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex kam es bei 17,4% der Patienten während der Akutbehandlung (bis zu 6 Wochen) zu einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin (bis zu 12 Monate) zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen war bei 39,9% der Patienten mit einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert verbunden.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, die konzipiert waren um Jugendliche mit Erwachsenen zu vergleichen, wurden die Daten von Studien mit Kindern mit denen aus Erwachsenen-Studien verglichen.

Die folgende Tabelle fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer größeren Häufigkeit bei jugendlichen Patienten (13-17 Jahre) als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden oder Nebenwirkungen, die nur bei Kurzzeit-Studien bei jugendlichen Patienten auftraten. Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) schien häufiger in der jugendlichen Population aufzutreten im Vergleich zu Erwachsenen mit ähnlicher Exposition. Das Ausmaß der Gewichtszunahme und der Anteil an jugendlichen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtszunahme entwickelten, war größer bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) als bei Kurzzeittherapie.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.
Die angegebenen Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig:</i> Gewichtszunahme ¹³ , erhöhte Triglyceridspiegel ¹⁴ , Zunahme des Appetits. <i>Häufig:</i> Erhöhte Cholesterinspiegel ¹⁵
Erkrankungen des Nervensystemes <i>Sehr häufig:</i> Sedierung (einschließlich: Hypersomnie, Lethargie, Schläfrigkeit).
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes <i>Häufig:</i> Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Sehr häufig:</i> Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT/AST; siehe Abschnitt 4.4).
Untersuchungen <i>Sehr häufig:</i> Erniedrigtes Gesamtbilirubin, erhöhte GGT, erhöhte Plasmaprolaktinspiegel ¹⁶ .

¹³ Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 22 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes (kg) sehr häufig (40,6% der Patienten), $\geq 15\%$ des Ausgangskörpergewichtes häufig (7,1%) und $\geq 25\%$ häufig (2,5%). Bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen), nahmen 89,4% der Patienten $\geq 7\%$, 55,3% $\geq 15\%$ und 29,1% $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes zu.

¹⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,016$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 1,467$ mmol/l) anstiegen und Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Veränderungen normaler Nüchtern-Gesamtcholesterin-Ausgangswerte ($< 4,39$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) wurden häufig beobachtet.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) waren sehr häufig.

¹⁶ Erhöhte Plasmaprolaktinspiegel wurden bei 47,4% der jugendlichen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit $> 10\%$) gehören Tachykardie, Agitation/Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewusstseinsverminderungen, die von Sedierung bis hin zum Koma reichen.

Andere medizinisch relevante Folgeerscheinungen einer Überdosierung sind Delirium, Krampfanfälle, Koma, mögliches malignes neuroleptisches Syndrom, Atemdepression, Aspiration, Hypertonie oder Hypotonie, Herzarrhythmien ($< 2\%$ der Fälle von Überdosierung) und Herz - Atemstillstand. Ein letaler Ausgang wurde bei einer akuten Überdosis von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosis von etwa 2 g oralem Olanzapin berichtet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Olanzapin. Das Herbeiführen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Standardverfahren zur Behandlung einer Überdosis können angezeigt sein (d.h. Magenspülung, Gabe von Aktivkohle). Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle reduzierte die orale Bioverfügbarkeit von Olanzapin um 50 bis 60%.

Entsprechend dem klinischen Bild sollten eine symptomatische Behandlung und Überwachung der lebenswichtigen Organfunktionen eingeleitet werden, einschließlich Behandlung von Hypotonie und Kreislaufkollaps und Unterstützung der Atemfunktion. Verwenden Sie kein Adrenalin, Dopamin, oder andere Sympathomimetika mit betaagonistischer Aktivität, da die Betastimulation eine Hypotonie verschlimmern kann. Kardiovaskuläres Monitoring ist notwendig, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Eine engmaschige ärztliche Überwachung sollte bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine.
ATC-Code: N05AH03.

Pharmakodynamische Wirkungen

Olanzapin ist ein neuroleptischer antimanischer und stimmungstabilisierender Wirkstoff, der mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen reagiert.

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (K_i ; < 100 nMol) auf Serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ Dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerge Muskarinrezeptoren (M₁ - M₅); α_1 adrenerge und Histamin H₁-Rezeptoren. In Tierversuchsstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge, und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungs-Profilen konsistent sind. Olanzapin zeigte in vitro eine größere Affinität zu Serotonin 5HT₂ als zu Dopamin D₂-Rezeptoren und eine größere 5 HT₂ - als D₂-Aktivität in *in vivo* Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluß auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungs-Test, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung „anxiolytischer“ Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren 5HT_{2A}- als Dopamin D₂-Rezeptor-Besetzung. Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer SPECT-Studie, dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D₂- Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Neuroleptika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei von zwei placebokontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.

In einer multinationalen, vergleichenden Doppelblindstudie bei Schizophrenie, schizoaffektiven und verwandten Störungen an 1481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich Olanzapin (-6,0) in einer prospektiven Analyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt (sekundäre Fragestellung) gegenüber Haloperidol (-3,1) als signifikant überlegen ($p = 0,001$).

Olanzapin war bei Patienten mit manischen oder gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen wirksamer als Placebo und Valproat seminatium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen

Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte eine mit Haloperidol vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden, führte die zusätzliche Gabe von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.

In einer 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter Olanzapin zu einer Remission kam, randomisiert entweder Olanzapin oder Placebo zugeordnet. Olanzapin war hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs Placebo statistisch signifikant überlegen. Olanzapin zeigte auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer Manie oder einer Depression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.

In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; $p=0,055$).

In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs – definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien – der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte Daten zur Wirksamkeit bei Jugendlichen (Alter 13-17 Jahre) sind begrenzt auf Kurzzeitstudien bei Schizophrenie (6 Wochen) und Manie assoziiert mit einer Bipolar-I-Erkrankung (3 Wochen). Weniger als 200 Jugendliche waren in klinischen Studien eingeschlossen. Olanzapin wurde mit einer variablen Dosis beginnend mit 2,5 mg bis zu 20 mg/Tag eingesetzt. Während der Behandlung mit Olanzapin nahmen die Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen signifikant mehr Gewicht zu. Das Ausmaß der Veränderungen der Nüchtern-Gesamt-Cholesterin-Werte, LDL-Cholesterin, Triglyceride und Prolaktin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) war bei Jugendlichen größer als bei Erwachsenen. Es liegen keine kontrollierten Daten zur Aufrechterhaltung der Wirkung oder zur Langzeitsicherheit vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Informationen zur Langzeitsicherheit sind vor allem auf unkontrollierte Open-Label-Daten begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Olanzapin Schmelztabletten sind bioäquivalent mit Olanzapin Filmtabletten; Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption sind vergleichbar. Olanzapin Schmelztabletten können alternativ zu Olanzapin Filmtabletten eingenommen werden.

Resorption

Olanzapin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 5-8 Std. Die Resorption wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst. Die absolute orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer i.v.-Applikation wurde nicht untersucht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin betrug etwa 93 % über einen Konzentrationsbereich von etwa 7 bis etwa 1.000 ng/ml. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1 -saures Glykoprotein gebunden.

Biotransformation

Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die Bluthirnschranke nicht passiert. Die Cytochrome P450-CYP1A2 und

P450-CYP2D6 tragen bei zur Bildung von N-Desmethyl und 2-Hydroxymethylmetaboliten, die beide in Tierversuchsmodellen signifikant weniger in vivo pharmakologische Wirkung als Olanzapin aufwiesen. Die pharmakologische Hauptwirkung wird unverändertem Olanzapin zugeschrieben.

Elimination

Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden), die Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrenen Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.

Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war die mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert (36,7 vs. 32,3 Stunden), die Clearance war verringert (18,9 vs. 27,3 l/Std). Olanzapin (5-20 mg) zeigte jedoch ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei weiblichen (n=467) und männlichen (n=869) Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einem Vergleich von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) und gesunden Probanden gab es keinen signifikanten Unterschied der mittleren Eliminationshalbwertszeit (37,7 vs. 32,4 Stunden) oder der Clearance (21,2 vs. 25,0 l/Std.). Eine Massenbilanzierungsstudie zeigte, dass etwa 57% von radioaktiv markiertem Olanzapin im Urin ausgeschieden werden, vornehmlich als Metabolite.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine kleine Studie zur Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion mit 6 Patienten mit klinisch signifikanter (Child-Pugh-Score A (n = 5) und B (n = 1)) Leberzirrhose zeigte einen geringen Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Olanzapin (2,5 – 7,5 mg Einzeldosis): Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung hatten eine leicht erhöhte systemische Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit verglichen mit den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (n = 3). Es waren mehr Raucher unter den Patienten mit Leberzirrhose (4 von 6; 67 %) als unter den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (0 von 3; 0 %).

Rauchen

Im Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern (Männer und Frauen) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert (38,6 vs. 30,4 Stunden) und die Clearance verringert (18,6 vs. 27,7 l/Std).

Die Plasma-Clearance von Olanzapin ist bei älteren Personen, verglichen mit jüngeren Personen, bei Frauen, verglichen mit Männern, und bei Nichtrauchern, verglichen mit Rauchern, geringer. Der Einfluß von Alter, Geschlecht oder Rauchen auf die Olanzapin-Clearance ist jedoch gering, verglichen mit der gesamten Schwankungsbreite zwischen einzelnen Personen.

In einer Untersuchung an Weißen, Japanern und Chinesen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der pharmakokinetischen Parameter in diesen 3 Populationen.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (Alter 13-17 Jahre): Die Pharmakokinetik von Olanzapin war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. In klinischen Studien war die durchschnittliche Verfügbarkeit von Olanzapin bei Jugendlichen ca. 27% höher. Demographische Unterschiede zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen schlossen ein niedrigeres Durchschnittskörpergewicht und einen geringeren Raucheranteil bei Jugendlichen ein. Diese Faktoren haben möglicherweise zur höheren durchschnittlichen Verfügbarkeit beigetragen, die bei Jugendlichen beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: Hypoaktivität, Koma, Tremor, clonische Krämpfe, Speichelfluß und verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die mittlere letale Dosis lag bei ca. 210 mg/kg Körpergewicht (Maus) bzw. 175 mg/kg Körpergewicht (Ratte). Hunde vertrugen orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht. Todesfälle traten nicht auf. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, Tachykardie, erschwerte Atmung, Miosis und Anorexie. Bei Affen führten orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht zu Erschöpfungszuständen und bei höheren Dosen zu Dämmerzuständen.

Chronische Toxizität

In Studien an Mäusen (bis zu 3 Monaten) und an Ratten und Hunden (bis zu 1 Jahr) waren die vorherrschenden Wirkungen eine zentralnervöse Dämpfung, anticholinerge Effekte und periphere hämatologische Störungen. Gegenüber der zentralnervösen Dämpfung entwickelte sich eine Toleranz. Bei hohen Dosen waren Wachstumsparameter verringert. Bei Ratten wurden als Folge erhöhter Prolaktinspiegel verringerte Gewichte der Ovarien und des Uterus sowie morphologische Veränderungen des vaginalen Epithels und der Brustdrüsen beobachtet. Diese Veränderungen waren reversibel.

Hämatologische Toxizität

Es traten bei allen Tierarten Wirkungen auf hämatologische Parameter auf, einschließlich dosisabhängiger Verminderung der zirkulierenden Leukozyten bei Mäusen und unspezifischer Verringerung der zirkulierenden Leukozyten bei Ratten; es wurden jedoch keine Anzeichen für eine Knochenmarkstoxizität gefunden. Bei einigen Hunden, die mit 8 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (die Gesamtmenge Olanzapin [AUC] ist 12 bis 15-fach größer als nach einer 12 mg Dosis beim Menschen) behandelt wurden, entwickelte sich eine reversible Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie. Bei zytopenischen Hunden traten keine unerwünschten Wirkungen auf Stammzellen oder proliferierende Zellen im Knochenmark auf.

Reproduktionstoxizität

Olanzapin hatte keine teratogenen Wirkungen. Die Sedierung beeinflusste das Paarungsverhalten männlicher Ratten. Östrogenzyklen wurden bei Dosen von 1,1 mg/kg Körpergewicht (das 3-fache der Höchstdosis für den Menschen) und Reproduktionsparameter wurden bei Ratten, die 3 mg/kg Körpergewicht (das 9-fache der Höchstdosis für den Menschen) erhielten, beeinflusst. Die Nachkommen von Ratten, denen Olanzapin gegeben wurde, zeigten eine verzögerte fetale Entwicklung und vorübergehende Beeinträchtigung der Aktivität.

Mutagenität

Olanzapin wirkte in einer Reihe von Standarduntersuchungen, die bakterielle Mutationstests und *in vitro* und *in vivo* Tests an Säugetierzellen einschlossen, nicht mutagen oder clastogen.

Karzinogenität

Basierend auf Studien bei Ratten und Mäusen wurde geschlossen, dass Olanzapin nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)

Mikrokristalline Cellulose

Carmellose-Calcium

(1,6-Dichlor-1,6-dideoxy-beta-D-fructofuranosyl)(4-chlor-4-desoxy-alpha-D-galactopyranosid)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit jeweils 28 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apotex Europe B.V.
Baarnse Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olanzapin Apotex 20 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 20 mg Olanzapin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Gelbe, runde, flache Tabletten mit radialen Kanten und der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OL“ über „20“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.

Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt.

Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Schizophrenie: Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag.

Manische Episoden: Die Anfangsdosis beträgt bei einer Monotherapie 15 mg, einmal täglich und 10 mg einmal täglich bei einer Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1).

Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag. Bei Patienten, die Olanzapin zur Behandlung einer manischen Episode erhalten haben, sollte die Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs mit derselben Dosis fortgesetzt werden. Falls erneut eine manische, gemischte oder depressive Episode auftritt, sollte die Olanzapin-Behandlung fortgesetzt werden (Dosisoptimierung entsprechend den Erfordernissen) mit einer ergänzenden Therapie der Stimmungssymptome, falls klinisch angezeigt.

Während der Behandlung einer Schizophrenie, einer manischen Episode und zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5-20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepaßt werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen.

Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird. Bei einer Beendigung der Olanzapin Behandlung sollte eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Olanzapin Apotex Schmelztabletten sollten in den Mund gelegt werden, wo sie sich rasch im Speichel auflösen und so einfach geschluckt werden können. Die Schmelztablette lässt sich nur schwer intakt aus dem Mund nehmen. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie unmittelbar nach Entnahme aus der Blisterpackung eingenommen werden. Alternativ kann sie auch unmittelbar vor der Einnahme in einem vollen Glas Wasser oder anderen geeigneten Getränk (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) aufgelöst werden.

Olanzapin Schmelztabletten sind bioäquivalent mit Olanzapin Filmtabletten; Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption sind vergleichbar. Sie werden in der gleichen Dosis und mit der gleichen Einnahmehäufigkeit angewendet wie Olanzapin Filmtabletten. Olanzapin Schmelztabletten können alternativ zu Olanzapin Filmtabletten eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten

Eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg/Tag) wird üblicherweise nicht notwendig sein, sollte jedoch bei über 65-jährigen, wenn klinische Gründe dafür sprechen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten sollte eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg) in Betracht gezogen werden. In Fällen von mittelgradiger Leberinsuffizienz (Zirrhose, Child-Pugh Klasse A oder B) sollte die Anfangsdosis 5 mg betragen und nur mit Vorsicht erhöht werden.

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Olanzapin-Metabolisierung kann durch Rauchen beschleunigt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis könnte, wenn nötig, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen.

Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.

In Fällen, in denen eine Dosisanpassung in Schritten zu 2,5 mg erforderlich ist, sollten Olanzapin Apotex Filmtabletten angewendet werden.

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

Olanzapin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen. Bei jugendlichen Patienten wurde in Kurzzeitstudien ein größeres Ausmaß von Gewichtszunahme, Lipid- und Prolaktinveränderungen berichtet als in Studien bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten daher während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

Demenz assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht ist. In Placebo-kontrollierten Studien (über 6-12 Wochen) bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz kam es bei mit Olanzapin behandelten Patienten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten zu einer Zunahme der Häufigkeit von Todesfällen um das 2-fache (3,5% bzw. 1,5%). Die höhere Inzidenz von Todesfällen war nicht von der Olanzapin-Dosis (durchschnittliche tägliche Dosis 4,4 mg) oder der Dauer der Behandlung abhängig. Risikofaktoren für eine höhere Sterblichkeit in dieser Patientengruppe können Alter > 65 Jahre, Dysphagie, Sedierung, Mangelernährung und Dehydrierung, Erkrankungen der Lunge (z.B. Pneumonie mit oder ohne Aspiration) oder die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen sein. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Inzidenz für Todesfälle unabhängig von diesen Risikofaktoren höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

In denselben klinischen Prüfungen wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken), einschließlich solcher mit tödlichem Verlauf, berichtet. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten traten zerebrovaskuläre Ereignisse 3-mal häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten (1,3% bzw. 0,4%). Bei allen mit Olanzapin oder Placebo behandelten Patienten, bei denen es zu einem zerebrovaskulären Ereignis kam, bestanden bereits vor der Behandlung Risikofaktoren. Als Risikofaktoren für ein zerebrovaskuläres Ereignis im Zusammenhang mit einer Olanzapin-Behandlung wurden ein Alter > 75 Jahre und eine Demenz vaskulärer oder gemischter Ursache identifiziert. Die Wirksamkeit von Olanzapin wurde in diesen Studien nicht belegt.

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelöste Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der Patienten zu Beginn mit der niedrigsten wirksamen Dosis von Antiparkinson-Arzneimitteln (Dopaminagonist) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit den gleichen Dosierungen der gleichen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, der mit der Einnahme von Neuroleptika zusammenhängt. Seltene, als MNS berichtete Fälle wurden auch im Zusammenhang mit Olanzapin erhalten. Klinische Manifestationen eines MNS sind eine Erhöhung der Körpertemperatur, Muskelrigidität, wechselnde Bewußtseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten oder unklares hohes Fieber bekommt ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS müssen alle Neuroleptika einschließlich Olanzapin abgesetzt werden.

Hyperglykämie und Diabetes

Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden gelegentlich berichtet, mitunter begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.8.). In einigen Fällen wurde eine vorherige Zunahme des Körpergewichts

berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein könnte.

Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist ratsam, z.B. eine Bestimmung der Blutglukose zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in jährlichen Abständen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptomen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sollten regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung überwacht werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in vierteljährlichen Abständen..

Lipidveränderungen

In plazebokontrollierten klinischen Studien wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten unerwünschte Veränderungen der Lipidwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Lipidveränderungen sind zu behandeln, wie es klinisch erforderlich ist, insbesondere bei Patienten mit einer Lipidstoffwechselstörung und bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer solchen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Apotex behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend alle 5 Jahre.

Anticholinerge Wirkung

Obwohl Olanzapin in vitro eine anticholinerge Wirkung zeigte, wurde während der klinischen Prüfung eine niedrige Inzidenz von damit zusammenhängenden Ereignissen beobachtet. Da aber die klinische Erfahrung bei Patienten mit Begleiterkrankungen begrenzt ist, wird bei der Verordnung für Patienten mit Prostatahypertrophie oder paralytischem Ileus und damit zusammenhängenden Zuständen zur Vorsicht geraten.

Leberfunktion

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alanintransferase (ALT) und Aspartattransferase (AST) wurden, besonders zu Beginn der Behandlung, häufig beobachtet. Bei Patienten mit erhöhten ALT- und / oder AST-Werten, bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionseinschränkung, bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Leberfunktionsreserve einhergehen und Patienten, die mit möglicherweise hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, ist daher Vorsicht angebracht, und Nachuntersuchungen sind durchzuführen. In Fällen, in denen eine Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Neutropenie

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit niedrigen Leukozyten- und/oder Neutrophilenwerten jeglicher Ursache, bei Patienten, die Arzneimittel erhalten von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie verursachen können, bei Patienten mit arzneimittelbedingter Knochenmarksdepression/-toxizität in der Anamnese, bei Patienten mit Knochenmarksdepression bedingt durch eine Begleiterkrankung, Strahlentherapie oder Chemotherapie und bei Patienten mit hypereosinophilen Zuständen oder einer myeloproliferativen Erkrankung. Wenn Olanzapin und Valproat gleichzeitig angewendet wurden, wurde häufig über Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzen der Behandlung

Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden selten ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

QT Intervall

In klinischen Prüfungen wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten gelegentlich ($0,1\%-1\%$) klinisch relevante QT-Verlängerungen gefunden (nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall [QT_cF] ≥ 500 Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem

Ausgangswert $QT_cF < 500$ msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. Es ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QT_c -Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

Gelegentlich ($\geq 0.1\%$ und $< 1\%$) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Olanzapin Behandlung und venösen Thromboembolien (VTE) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und einer Olanzapin Behandlung wurde nicht nachgewiesen. Da jedoch Patienten mit Schizophrenie häufig Risikofaktoren für venöse Thromboembolien entwickeln, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE, wie z. B. Immobilisation festzustellen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Da Olanzapin hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht angebracht. Da Olanzapin *in vitro* einen Dopamin-Antagonismus zeigt, kann es die Wirkung von direkten oder indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Krampfanfälle

Olanzapin muss bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei die Krampfschwelle verändernden Zuständen vorsichtig angewendet werden. Das Auftreten von Krampfanfällen wurde gelegentlich bei mit Olanzapin behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten dieser Fälle wurden Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet.

Spätdyskinesien

In vergleichenden Studien von einer Dauer bis zu einem Jahr war die Behandlung mit Olanzapin mit einer statistisch signifikant geringeren Inzidenz von Dyskinesien assoziiert. Das Risiko einer Spätdyskinesie nimmt jedoch während einer Langzeitbehandlung zu. Wenn bei einem mit Olanzapin behandelten Patienten Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, sollte daher überlegt werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Diese Symptome können sich zeitweilig verschlechtern oder auch erst nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Orthostatische Hypotonie

Gelegentlich wurde in klinischen Prüfungen bei älteren Patienten orthostatische Hypotonie beobachtet. Es wird empfohlen, bei Patienten über 65 Jahre den Blutdruck in regelmäßigen Abständen zu messen.

Plötzlicher Herztod

In Berichten nach Markteinführung wurde das Ereignis eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Olanzapin berichtet. In einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie hatten Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, ein ungefähr zweifach erhöhtes Risiko eines vermuteten plötzlichen kardialen Todes im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika behandelten Patienten. In der Studie war das Risiko von Olanzapin vergleichbar einer gepoolten Analyse von atypischen Antipsychotika.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Studien bei Patienten im Alter von 13-17 Jahren zeigten verschiedene Nebenwirkungen, einschließlich Gewichtszunahme, Veränderungen metabolischer Parameter und Erhöhung der Prolaktin-Spiegel (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Mögliche Wechselwirkungen, die Olanzapin beeinflussen

Da Olanzapin durch CYP 1A2 metabolisiert wird, beeinflussen Substanzen, die spezifisch dieses Isoenzym induzieren oder hemmen, möglicherweise die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Induktion von CYP 1A2

Der Metabolismus von Olanzapin kann durch Rauchen und Carbamazepin induziert werden. Dadurch kann es zu niedrigeren Olanzapin-Konzentrationen kommen. Beobachtet wurde nur eine leichte bis mäßige Zunahme der Olanzapin-Clearance. Die klinischen Konsequenzen sind wahrscheinlich gering, es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen. Falls erforderlich, kann eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hemmung von CYP 1A2

Für Fluvoxamin, einen spezifischen CYP 1A2 Hemmstoff, wurde eine signifikante Hemmung des Olanzapin Metabolismus gezeigt. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin C_{max} nach Fluvoxamin betrug bei weiblichen Nichtrauchern 54% und bei männlichen Rauchern 77%. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin AUC betrug 52% bzw. 108%. Bei Patienten, die Fluvoxamin oder einen anderen CYP 1A2 Hemmer wie Ciprofloxacin anwenden, muss eine niedrigere Anfangsdosis von Olanzapin in Betracht gezogen werden. Eine Reduzierung der Olanzapin-Dosis muss in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem CYP1A2 Hemmer begonnen wird.

Verminderte Bioverfügbarkeit

Aktivkohle vermindert die Bioverfügbarkeit von oralem Olanzapin um 50-60% und sollte mindestens zwei Stunden vor oder nach Olanzapin eingenommen werden.

Fluoxetin (ein CYP2D6 Hemmstoff), Einzeldosen von Antazida (Aluminium, Magnesium) oder Cimetidin haben keinen signifikanten Einfluß auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Möglicher Einfluß von Olanzapin auf andere Arzneimittel

Olanzapin kann die Wirkung von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Die wichtigsten CYP450 Isoenzyme (z. B. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) werden durch Olanzapin *in vitro* nicht gehemmt. Deshalb ist hier keine besondere Wechselwirkung zu erwarten, was auch durch *in vivo* Studien belegt wurde, in denen keine Hemmung des Metabolismus der folgenden Wirkstoffe gefunden wurde: trizyklische Antidepressiva (im allgemeinen typisch für den CYP2D6 Weg), Warfarin (CYP2C9), Theophyllin (CYP1A2) oder Diazepam (CYP3A4 und 2C19).

Olanzapin zeigte keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lithium oder Biperiden.

Die therapeutische Überwachung der Valproat - Blutspiegel hat nicht gezeigt, dass die Valproat Dosis angepaßt werden muß, nachdem mit der gleichzeitigen Gabe von Olanzapin begonnen wurde.

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

Bei Patienten, die Alkohol konsumieren bzw. Arzneimittel mit einer das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkung erhalten, ist Vorsicht angebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von Olanzapin mit Anti-Parkinson-Arzneimitteln bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung und Demenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

QTc-Intervall

Vorsicht ist angebracht, wenn Olanzapin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu unterrichten, wenn sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Olanzapin planen. Da die Erfahrung bei

Menschen begrenzt ist, darf Olanzapin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Olanzapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

In einer Studie mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die durchschnittliche vom Säugling aufgenommene Menge (mg/kg) wurde im Steady State mit ca. 1,8% der mütterlichen Olanzapin Dosis bestimmt.

Den Patientinnen sollte geraten werden, ihr Kind nicht zu stillen, wenn sie Olanzapin einnehmen.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität bekannt (siehe Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Daten).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da Olanzapin Schläfrigkeit und Schwindel verursachen kann, muss der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Die am häufigsten ($\geq 1\%$ der Patienten) berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in klinischen Prüfungen waren Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Eosinophilie, erhöhte Prolaktin-, Cholesterin-, Glukose- und Triglyceridspiegel (siehe Abschnitt 4.4), Glukosurie, Zunahme des Appetits, Schwindel, Akathisie, Parkinsonismus, Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinerge Effekte, vorübergehende asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (siehe Abschnitt 4.4), Ausschlag, Asthenie, Ermüdung, Fieber, Arthralgie, erhöhte alkalische Phosphatase-Werte, hohe Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte, hohe Harnsäure-Werte, hohe Kreatinphosphokinase (CK)-Werte und Ödeme.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlich-		

		keit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglyceridspiegel ^{2,5} Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ¹¹ Restless-Legs-Syndrom ¹¹	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7, 12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QT _c -Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte	Geblähtes Abdomen ⁹ Hypersalivation ¹¹	Pankreatitis ¹¹	

	einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit			
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Hypersensitivitätssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion bei Männern Erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit			

	Ödeme Fieber ¹⁰			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmapro- laktinspiegel ⁸	Erhöhte alkalische Phosphatase- Werte ¹⁰ Hohe Kreatin- phosphokinase(CK)-Werte ¹¹ Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase(GGT)- Werte ¹⁰ Hohe Harnsäure- Werte ¹⁰	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

¹ Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme wurde durchgängig bei allen Kategorien der Ausgangs-Body-Mass-Indices (BMI) beobachtet. Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 47 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig (22,2% der Patienten), $\geq 15\%$ häufig (4,2%) und $\geq 25\%$ gelegentlich (0,8%). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen) sehr häufig (64,4%, 31,7% und 12,3%).

² Die mittleren Anstiege der Nüchtern-Lipid-Werte (Gesamtcholesterin, LDL, Cholesterin und Triglyceride) waren größer bei Patienten ohne Hinweis auf eine Lipidstörung bei Beginn der Therapie.

³ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,17$ mmol/l), die über die Normwerte anstiegen ($\geq 6,2$ mmol/l). Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 6,2$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,56$ mmol/l), die über die Normwerte (≥ 7 mmol/l) anstiegen. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Glukose-Werte ($\geq 5,56$ mmol/l - < 7 mmol/l) zu hohen Werten (≥ 7 mmol/l) waren sehr häufig.

⁵ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,69$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 2,26$ mmol/l) anstiegen. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 2,26$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁶ In klinischen Studien war die Häufigkeit von Parkinsonismus und Dystonie bei mit Olanzapin behandelten Patienten numerisch größer, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Häufigkeit von Parkinsonismus, Akathisie und Dystonie geringer als bei denen, die titrierte Dosen Haloperidol erhielten. Da keine genauen Informationen über individuelle akute oder späte extrapyramidale Bewegungsstörungen in der Anamnese vorliegen, kann zur Zeit nicht geschlossen werden, dass Olanzapin weniger Spätdyskinesien oder spät auftretende extrapyramidale Bewegungsstörungen verursacht.

⁷ Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

⁸ In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen, waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangs prolaktinwert bei mehr als 30% der mit Olanzapin behandelten Patienten über den oberen Normbereich erhöht. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Werte im Allgemeinen

leicht erhöht, und die Erhöhung blieb unterhalb des zweifachen oberen Normbereichs.

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

¹⁰ Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

¹¹ Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung als häufig beobachtet in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

¹² Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung mit einer Häufigkeit einer geschätzten Obergrenze von 95% des Konfidenzintervalls in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten, klinisch signifikanten Veränderungen folgender Parameter nahm mit der Zeit zu: Gewichtszunahme, Glukose, Gesamt/LDL/HDL-Cholesterin oder Triglyceride. Bei erwachsenen Patienten, die 9-12 Monate lang behandelt wurden, nahm nach 4-6 Monaten das Ausmaß der Zunahme der mittleren Blutglukose-Werte ab.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze. Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

In klinischen Prüfungen bei Patienten mit einer durch Arzneimittel (Dopaminagonist) ausgelösten Psychose im Zusammenhang mit einer Parkinsonschen Erkrankung wurde sehr häufig und häufiger als unter Placebo über eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet.

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1%. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger ($\geq 10\%$) zu Zittern, Mundtrockenheit, größerem Appetit und Gewichtszunahme. Sprachstörungen wurden häufig (1%-10%) berichtet. Während einer Behandlung mit Olanzapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex kam es bei 17,4% der Patienten während der Akutbehandlung (bis zu 6 Wochen) zu einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin (bis zu 12 Monate) zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen war bei 39,9% der Patienten mit einer Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert verbunden.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, die konzipiert waren um Jugendliche mit Erwachsenen zu vergleichen, wurden die Daten von Studien mit Kindern mit denen aus Erwachsenen-Studien verglichen.

Die folgende Tabelle fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer größeren Häufigkeit bei jugendlichen Patienten (13-17 Jahre) als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden oder Nebenwirkungen, die nur bei Kurzzeit-Studien bei jugendlichen Patienten auftraten. Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) schien häufiger in der jugendlichen Population aufzutreten im Vergleich zu Erwachsenen mit ähnlicher Exposition. Das Ausmaß der Gewichtszunahme und der Anteil an jugendlichen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtszunahme entwickelten, war größer bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) als bei Kurzzeittherapie.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad

aufgeführt.

Die angegebenen Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig:</i> Gewichtszunahme ¹³ , erhöhte Triglyceridspiegel ¹⁴ , Zunahme des Appetits. <i>Häufig:</i> Erhöhte Cholesterinspiegel ¹⁵
Erkrankungen des Nervensystemes <i>Sehr häufig:</i> Sedierung (einschließlich: Hypersomnie, Lethargie, Schläfrigkeit).
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes <i>Häufig:</i> Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Sehr häufig:</i> Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT/AST; siehe Abschnitt 4.4).
Untersuchungen <i>Sehr häufig:</i> Erniedrigtes Gesamtbilirubin, erhöhte GGT, erhöhte Plasmaprolaktinspiegel ¹⁶ .

¹³ Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 22 Tage) war eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes (kg) sehr häufig (40,6% der Patienten), $\geq 15\%$ des Ausgangskörpergewichtes häufig (7,1%) und $\geq 25\%$ häufig (2,5%). Bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen), nahmen 89,4% der Patienten $\geq 7\%$, 55,3% $\geq 15\%$ und 29,1% $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes zu.

¹⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,016$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 1,467$ mmol/l) anstiegen und Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,016$ mmol/l- $< 1,467$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Veränderungen normaler Nüchtern-Gesamtcholesterin-Ausgangswerte ($< 4,39$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) wurden häufig beobachtet. Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) waren sehr häufig.

¹⁶ Erhöhte Plasmaprolaktinspiegel wurden bei 47,4% der jugendlichen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit $> 10\%$) gehören Tachykardie, Agitation /Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewusstseinsverminderungen, die von Sedierung bis hin zum Koma reichen.

Andere medizinisch relevante Folgeerscheinungen einer Überdosierung sind Delirium, Krampfanfälle, Koma, mögliches malignes neuroleptisches Syndrom, Atemdepression, Aspiration, Hypertonie oder Hypotonie, Herzarrhythmien ($< 2\%$ der Fälle von Überdosierung) und Herz - Atemstillstand. Ein letaler Ausgang wurde bei einer akuten Überdosis von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosis von etwa 2 g oralem Olanzapin berichtet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Olanzapin. Das Herbeiführen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Standardverfahren zur Behandlung einer Überdosis können angezeigt sein (d.h. Magenspülung, Gabe von Aktivkohle). Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle reduzierte die orale Bioverfügbarkeit von Olanzapin um 50 bis 60%.

Entsprechend dem klinischen Bild sollten eine symptomatische Behandlung und Überwachung der lebenswichtigen Organfunktionen eingeleitet werden, einschließlich Behandlung von Hypotonie und Kreislaufkollaps und Unterstützung der Atemfunktion. Verwenden Sie kein Adrenalin, Dopamin, oder andere Sympathomimetika mit betaagonistischer Aktivität, da die Betastimulation eine Hypotonie verschlimmern kann. Kardiovaskuläres Monitoring ist notwendig, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Eine engmaschige ärztliche Überwachung sollte bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine.
ATC-Code: N05AH03.

Pharmakodynamische Wirkungen

Olanzapin ist ein neuroleptischer antimanischer und stimmungsstabilisierender Wirkstoff, der mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen reagiert.

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (K_i ; < 100 nMol) auf Serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$ Dopamin D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; cholinerge Muskarinrezeptoren (M_1 - M_5); α_1 adrenerge und Histamin H_1 -Rezeptoren. In Tierversuchsstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge, und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungs-Profilen konsistent sind. Olanzapin zeigte in vitro eine größere Affinität zu Serotonin $5HT_2$ als zu Dopamin D_2 - Rezeptoren und eine größere $5HT_2$ - als D_2 -Aktivität in *in vivo* Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluß auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungs-Test, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung „anxiolytischer“ Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren $5HT_{2A}$ - als Dopamin D_2 -Rezeptor-Besetzung. Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer SPECT-Studie, dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D_2 - Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Neuroleptika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei von zwei placebokontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.

In einer multinationalen, vergleichenden Doppelblindstudie bei Schizophrenie, schizoaffektiven und verwandten Störungen an 1481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich Olanzapin (-6,0) in einer prospektiven Analyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt (sekundäre Fragestellung) gegenüber Haloperidol (-3,1) als signifikant überlegen ($p = 0,001$).

Olanzapin war bei Patienten mit manischen oder gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen wirksamer als Placebo und Valproat seminatium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte eine mit Haloperidol vergleichbare

Wirksamkeit in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden führte die zusätzliche Gabe von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.

In einer 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter Olanzapin zu einer Remission kam, randomisiert entweder Olanzapin oder Placebo zugeordnet. Olanzapin war hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs Placebo statistisch signifikant überlegen. Olanzapin zeigte auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer Manie oder einer Depression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.

In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; $p=0,055$).

In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs- definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien- der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte Daten zur Wirksamkeit bei Jugendlichen (Alter 13-17 Jahre) sind begrenzt auf Kurzzeitstudien bei Schizophrenie (6 Wochen) und Manie assoziiert mit einer Bipolar-I-Erkrankung (3 Wochen). Weniger als 200 Jugendliche waren in klinischen Studien eingeschlossen. Olanzapin wurde mit einer variablen Dosis beginnend mit 2,5 mg bis zu 20 mg/Tag eingesetzt. Während der Behandlung mit Olanzapin nahmen die Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen signifikant mehr Gewicht zu. Das Ausmaß der Veränderungen der Nüchtern-Gesamt-Cholesterin-Werte, LDL-Cholesterin, Triglyceride und Prolaktin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) war bei Jugendlichen größer als bei Erwachsenen. Es liegen keine kontrollierten Daten zur Aufrechterhaltung der Wirkung oder zur Langzeitsicherheit vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Informationen zur Langzeitsicherheit sind vor allem auf unkontrollierte Open-Label-Daten begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Olanzapin Schmelztabletten sind bioäquivalent mit Olanzapin Filmtabletten; Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption sind vergleichbar. Olanzapin Schmelztabletten können alternativ zu Olanzapin Filmtabletten eingenommen werden.

Resorption

Olanzapin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 5-8 Std. Die Resorption wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst. Die absolute orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer i.v.-Applikation wurde nicht untersucht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin betrug etwa 93 % über einen Konzentrationsbereich von etwa 7 bis etwa 1.000 ng/ml. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1 -saures Glykoprotein gebunden.

Biotransformation

Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die Bluthirnschranke nicht passiert. Die Cytochrome P450-CYP1A2 und P450-CYP2D6 tragen bei zur Bildung von N-Desmethyl und 2-Hydroxymethylmetaboliten, die beide

in Tierversuchsmodellen signifikant weniger in vivo pharmakologische Wirkung als Olanzapin aufwiesen. Die pharmakologische Hauptwirkung wird unverändertem Olanzapin zugeschrieben.

Elimination

Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden), die Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrenen Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.

Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war die mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert (36,7 vs. 32,3 Stunden), die Clearance war verringert (18,9 vs. 27,3 l/Std). Olanzapin (5-20 mg) zeigte jedoch ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei weiblichen (n=467) und männlichen (n=869) Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einem Vergleich von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) und gesunden Probanden gab es keinen signifikanten Unterschied der mittleren Eliminationshalbwertszeit (37,7 vs. 32,4 Stunden) oder der Clearance (21,2 vs. 25,0 l/Std.). Eine Massenbilanzierungsstudie zeigte, dass etwa 57% von radioaktiv markiertem Olanzapin im Urin ausgeschieden werden, vornehmlich als Metabolite.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine kleine Studie zur Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion mit 6 Patienten mit klinisch signifikanter (Child-Pugh-Score A (n = 5) und B (n = 1)) Leberzirrhose zeigte einen geringen Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Olanzapin (2,5 – 7,5 mg Einzeldosis): Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung hatten eine leicht erhöhte systemische Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit verglichen mit den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (n = 3). Es waren mehr Raucher unter den Patienten mit Leberzirrhose (4 von 6; 67 %) als unter den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (0 von 3; 0 %).

Rauchen

Im Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern (Männer und Frauen) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert (38,6 vs. 30,4 Stunden) und die Clearance verringert (18,6 vs. 27,7 l/Std).

Die Plasma-Clearance von Olanzapin ist bei älteren Personen, verglichen mit jüngeren Personen, bei Frauen, verglichen mit Männern, und bei Nichtrauchern, verglichen mit Rauchern, geringer. Der Einfluß von Alter, Geschlecht oder Rauchen auf die Olanzapin-Clearance ist jedoch gering, verglichen mit der gesamten Schwankungsbreite zwischen einzelnen Personen.

In einer Untersuchung an Weißen, Japanern und Chinesen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der pharmakokinetischen Parameter in diesen 3 Populationen.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (Alter 13-17 Jahre): Die Pharmakokinetik von Olanzapin war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. In klinischen Studien war die durchschnittliche Verfügbarkeit von Olanzapin bei Jugendlichen ca. 27% höher. Demographische Unterschiede zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen schlossen ein niedrigeres Durchschnittskörpergewicht und einen geringeren Raucheranteil bei Jugendlichen ein. Diese Faktoren haben möglicherweise zur höheren durchschnittlichen Verfügbarkeit beigetragen, die bei Jugendlichen beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: Hypoaktivität, Koma, Tremor, clonische Krämpfe, Speichelfluß und verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die mittlere letale Dosis lag bei ca. 210 mg/kg Körpergewicht (Maus) bzw. 175 mg/kg Körpergewicht (Ratte). Hunde vertrugen orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht. Todesfälle traten nicht auf. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, Tachykardie, erschwerte Atmung, Miosis und Anorexie. Bei Affen führten orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht zu Erschöpfungszuständen und bei höheren Dosen zu Dämmerzuständen.

Chronische Toxizität

In Studien an Mäusen (bis zu 3 Monaten) und an Ratten und Hunden (bis zu 1 Jahr) waren die vorherrschenden Wirkungen eine zentralnervöse Dämpfung, anticholinerge Effekte und periphere hämatologische Störungen. Gegenüber der zentralnervösen Dämpfung entwickelte sich eine Toleranz. Bei hohen Dosen waren Wachstumsparameter verringert. Bei Ratten wurden als Folge erhöhter Prolaktinspiegel verringerte Gewichte der Ovarien und des Uterus sowie morphologische Veränderungen des vaginalen Epithels und der Brustdrüsen beobachtet. Diese Veränderungen waren reversibel.

Hämatologische Toxizität

Es traten bei allen Tierarten Wirkungen auf hämatologische Parameter auf, einschließlich dosisabhängiger Verminderung der zirkulierenden Leukozyten bei Mäusen und unspezifischer Verringerung der zirkulierenden Leukozyten bei Ratten; es wurden jedoch keine Anzeichen für eine Knochenmarkstoxizität gefunden. Bei einigen Hunden, die mit 8 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (die Gesamtmenge Olanzapin [AUC] ist 12 bis 15-fach größer als nach einer 12 mg Dosis beim Menschen) behandelt wurden, entwickelte sich eine reversible Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie. Bei zytopenischen Hunden traten keine unerwünschten Wirkungen auf Stammzellen oder proliferierende Zellen im Knochenmark auf.

Reproduktionstoxizität

Olanzapin hatte keine teratogenen Wirkungen. Die Sedierung beeinflusste das Paarungsverhalten männlicher Ratten. Östrogenzyklen wurden bei Dosen von 1,1 mg/kg Körpergewicht (das 3-fache der Höchstdosis für den Menschen) und Reproduktionsparameter wurden bei Ratten, die 3 mg/kg Körpergewicht (das 9-fache der Höchstdosis für den Menschen) erhielten, beeinflusst. Die Nachkommen von Ratten, denen Olanzapin gegeben wurde, zeigten eine verzögerte fetale Entwicklung und vorübergehende Beeinträchtigung der Aktivität.

Mutagenität

Olanzapin wirkte in einer Reihe von Standarduntersuchungen, die bakterielle Mutationstests und *in vitro* und *in vivo* Tests an Säugetierzellen einschlossen, nicht mutagen oder clastogen.

Karzinogenität

Basierend auf Studien bei Ratten und Mäusen wurde geschlossen, dass Olanzapin nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)

Mikrokristalline Cellulose

Carmellose-Calcium

(1,6-Dichlor-1,6-didesoxy-beta-D-fructofuranosyl)(4-chlor-4-desoxy-alpha-D-galactopyranosid)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit jeweils 28 und 56 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apotex Europe B.V.
Baarnse Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

8. ZULASSUNG(S)NUMMER(N)

EU/1/10/635/013-014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora
Portugal

APL Swift Services (Malta) Ltd.
HF26 Hal Far Industrial Estate,
Hal Far, Birzebbugia,
BBG 3000, Malta.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt PSURs für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der - nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 2,5 mg Filmtabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2,5 mg Olanzapin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Bitte beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN, Leiden,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Olanzapin Apotex 2,5 mg Filmtablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PCSN
NN

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 2,5 mg Filmtabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 5 mg Filmtabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Olanzapin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Bitte beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN, Leiden,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/002-003
EU/1/10/635/015

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Olanzapin Apotex 5 mg Filmtablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 5 mg Filmtabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 7,5 mg Filmtabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 7,5 mg Olanzapin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Bitte beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN, Leiden,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/004-005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Olanzapin Apotex 7,5 mg Filmtablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 7,5 mg Filmtabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 10 mg Filmtabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Olanzapin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Bitte beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN, Leiden,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/006-007
EU/1/10/635/016

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Olanzapin Apotex 10 mg Filmtablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 10 mg Filmtabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 5 mg Schmelztabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Olanzapin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Schmelztabletten
56 Schmelztabletten
98 Schmelztabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.
Legen Sie die Tablette in den Mund. Sie löst sich rasch im Speichel auf und kann geschluckt werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/008-009
EU/1/10/635/017

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Olanzapin Apotex 5 mg Schmelztablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 5 mg Schmelztabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 10 mg Schmelztabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Olanzapin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Schmelztabletten
56 Schmelztabletten
98 Schmelztabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.
Legen Sie die Tablette in den Mund. Sie löst sich rasch im Speichel auf und kann geschluckt werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/010-011
EU/1/10/635/018

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Olanzapin Apotex 10 mg Schmelztablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 10 mg Schmelztabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 15 mg Schmelztabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 15 mg Olanzapin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Schmelztabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.
Legen Sie die Tablette in den Mund. Sie löst sich rasch im Speichel auf und kann geschluckt werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN BaarnNiederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Olanzapin Apotex 15 mg Schmelztablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PCSN
NN

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 15 mg Schmelztabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 20 mg Schmelztabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Olanzapin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Schmelztabletten
56 Schmelztabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.
Legen Sie die Tablette in den Mund. Sie löst sich rasch im Speichel auf und kann geschluckt werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/635/013-014

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Olanzapin Apotex 20 mg Schmelztablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olanzapin Apotex 20 mg Schmelztabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Olanzapin Apotex 2,5 mg Filmtabletten
Olanzapin Apotex 5 mg Filmtabletten
Olanzapin Apotex 7,5 mg Filmtabletten
Olanzapin Apotex 10 mg Filmtabletten

Olanzapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Olanzapin Apotex und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Olanzapin Apotex beachten?
3. Wie ist Olanzapin Apotex einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Olanzapin Apotex aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Olanzapin Apotex und wofür wird es angewendet?

Olanzapin Apotex enthält den Wirkstoff Olanzapin. Olanzapin Apotex gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden und wird zur Behandlung der folgenden Krankheitsbilder eingesetzt:

- Schizophrenie, einer Krankheit mit Symptomen wie Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht wirklich da sind, irrigen Überzeugungen, ungewöhnlichem Misstrauen und Rückzug von der Umwelt. Patienten mit dieser Krankheit können sich außerdem depressiv, ängstlich oder angespannt fühlen.
- mäßig schwere bis schwere manische Episoden, einem Zustand mit Symptomen wie Aufgeregtheit und Hochstimmung.

Es konnte gezeigt werden, dass Olanzapin Apotex dem Wiederauftreten dieser Symptome bei Patienten mit bipolarer Störung, deren manische Episoden auf eine Olanzapin-Behandlung angesprochen haben, vorbeugt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Olanzapin Apotex beachten?

Olanzapin Apotex darf nicht eingenommen werden,

- o wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Olanzapin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Eine allergische Reaktion kann sich als Hautausschlag, Juckreiz, geschwollenes Gesicht, geschwollene Lippen oder Atemnot bemerkbar machen. Wenn dies bei Ihnen aufgetreten ist, sagen Sie es bitte Ihrem Arzt.
- o wenn bei Ihnen früher Augenprobleme wie bestimmte Glaukomarten (erhöhter Druck im Auge) festgestellt wurden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Olanzapin Apotex einnehmen.

- o Bei älteren Patienten mit Demenz wird die Anwendung von Olanzapin Apotex nicht empfohlen, da schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können.
- o Vergleichbare Arzneimittel können ungewöhnliche Bewegungen, vor allem des Gesichts oder der Zunge, auslösen. Falls dies während der Einnahme von Olanzapin Apotex auftritt, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- o Sehr selten können vergleichbare Arzneimittel eine Kombination von Fieber, raschem Atmen, Schwitzen, Muskelsteifheit und Benommenheit oder Schläfrigkeit hervorrufen. Wenn dies eintritt, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- o Bei Patienten, die Olanzapin Apotex einnehmen, wurde Gewichtszunahme beobachtet. Sie und Ihr Arzt sollten Ihr Gewicht regelmäßig überprüfen. Wenden Sie sich bei Bedarf an einen Ernährungsberater bzw. befolgen Sie einen Diätplan.

Bei Patienten, die Olanzapin Apotex einnehmen, wurden hohe Blutzuckerspiegel und hohe Blutfettwerte (Triglyzeride und Cholesterin) beobachtet. Ihr Arzt sollte Ihren Blutzucker- und bestimmte Blutfettspiegel überprüfen bevor Sie mit der Einnahme von Olanzapin Apotex beginnen sowie regelmäßig während der Behandlung.

Wenn Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden, sagen Sie es bitte sobald wie möglich Ihrem Arzt.

- Schlaganfall oder Schlaganfall mit geringgradiger Schädigung (kurzzeitige Symptome eines Schlaganfalles)
- Parkinsonsche Erkrankung
- Schwierigkeiten mit der Prostata
- Darmverschluss (paralytischer Ileus)
- Leber- oder Nierenerkrankung
- Blutbildveränderungen
- o Herzerkrankung
- o Diabetes
- o Krampfanfälle
- o **Salzmangel auf Grund von anhaltendem, schwerem Durchfall und Erbrechen oder Einnahme von Diuretika**

Wenn Sie unter Demenz leiden, sollen Sie oder die für Ihre Pflege zuständige Person/Angehöriger Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie jemals einen Schlaganfall oder Schlaganfall mit geringgradiger Schädigung hatten.

Falls Sie über 65 Jahre alt sind, sollten Sie als routinemäßige Vorsichtsmaßnahme von Ihrem Arzt den Blutdruck überwachen lassen.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin Apotex ist nicht für Patienten unter 18 Jahren geeignet..

Einnahme von Olanzapin Apotex zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte nehmen Sie während der Behandlung mit Olanzapin Apotex andere Arzneimittel nur dann ein, wenn Ihr Arzt es Ihnen erlaubt. Sie können sich benommen fühlen, wenn Sie Olanzapin Apotex zusammen mit Antidepressiva oder Arzneimitteln gegen Angstzustände oder zum Schlafen (Tranquilizer) nehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, insbesondere wenn Sie Folgendes einnehmen/anwenden:

- Arzneimittel zur Behandlung der Parkinsonschen Erkrankung

- Carbamazepin (ein Antiepileptikum und Stimmungsstabilisierer), Fluvoxamin (ein Antidepressivum) oder Ciprofloxacin (ein Antibiotikum), da es notwendig sein kann, Ihre Olanzapin Apotex Dosis zu ändern.

Einnahme von Olanzapin Apotex zusammen mit Alkohol

Trinken Sie keinen Alkohol, wenn Sie mit Olanzapin Apotex behandelt werden, da beides zusammen dazu führen kann, dass Sie sich benommen fühlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Da der Wirkstoff aus Olanzapin Apotex in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollten Sie unter Behandlung mit Olanzapin Apotex nicht stillen.

Bei neugeborenen Babies von Müttern, die Olanzapin Apotex im letzten Trimenon (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Stillen. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es besteht die Gefahr, dass Sie sich benommen fühlen, wenn Ihnen Olanzapin Apotex gegeben wurde. Wenn dies eintritt, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen. Sagen Sie es Ihrem Arzt.

Olanzapin Apotex enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden..

3. Wie ist Olanzapin Apotex einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Olanzapin Apotex Tabletten und wie lange Sie diese einnehmen sollen. Die tägliche Olanzapin Apotex Dosis beträgt zwischen 5 mg und 20 mg. Falls Ihre Symptome wieder auftreten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Hören Sie jedoch nicht auf Olanzapin Apotex einzunehmen, es sei denn Ihr Arzt sagt es Ihnen.

Sie sollten Ihre Olanzapin Apotex Tabletten einmal täglich nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen. Versuchen Sie, die Tabletten immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen. Es ist nicht wichtig, ob Sie diese mit oder ohne Nahrung einnehmen. Olanzapin Apotex Filmtabletten sind zum Einnehmen. Bitte schlucken Sie Olanzapin Apotex Tabletten unzerkaut mit Wasser.

Wenn Sie eine größere Menge von Olanzapin Apotex eingenommen haben, als Sie sollten

Patienten, die eine größere Menge Olanzapin Apotex eingenommen haben als sie sollten, hatten folgende Symptome: schneller Herzschlag, Agitiertheit/ aggressives Verhalten, Sprachstörungen, ungewöhnliche Bewegungen (besonders des Gesichts oder der Zunge) und Bewusstseinsverminderungen. Andere Symptome können sein: plötzlich auftretende Verwirrtheit, Krampfanfälle (Epilepsie), Koma, eine Kombination von Fieber, schnellerem Atmen, Schwitzen, Muskelsteifigkeit und Benommenheit oder Schläfrigkeit, Verlangsamung der Atmung, Aspiration, hoher oder niedriger Blutdruck, Herzrhythmusstörungen. Benachrichtigen Sie bitte sofort Ihren Arzt oder ein Krankenhaus wenn Sie eines der oben genannten Symptome haben. Zeigen Sie dem Arzt Ihre Tablettenpackung.

Wenn Sie die Einnahme von Olanzapin Apotex vergessen haben

Nehmen Sie Ihre Tabletten sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie die verordnete Dosis nicht zweimal an einem Tag.

Wenn Sie die Einnahme von Olanzapin Apotex abbrechen

Beenden Sie die Einnahme nicht, nur weil Sie sich besser fühlen. Es ist wichtig, dass Sie Olanzapin Apotex Tabletten so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt.

Wenn Sie plötzlich aufhören Olanzapin Apotex einzunehmen, können Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst oder Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ihr Arzt kann Ihnen vorschlagen, die Dosis schrittweise zu reduzieren, bevor Sie die Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes haben:

- ungewöhnliche Bewegungen (eine häufige Nebenwirkung, von der bis zu 1 von 10 Personen betroffen sein können) insbesondere des Gesichts oder der Zunge;
- Blutgerinnsel in den Venen (eine gelegentliche Nebenwirkung, von der bis zu 1 von 100 Personen betroffen sein können), vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen der Beine), die möglicherweise über die Blutbahn in die Lunge gelangen und dort Brustschmerzen sowie Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich beobachten, holen Sie bitte unverzüglich ärztlichen Rat ein;
- Eine Kombination aus Fieber, schnellerer Atmung, Schwitzen, Muskelsteifheit, Benommenheit oder Schläfrigkeit (die Häufigkeit dieser Nebenwirkung kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind Gewichtszunahme, Schläfrigkeit und Erhöhungen der Prolaktinwerte im Blut. Zu Beginn der Behandlung können sich einige Patienten schwindlig oder sich der Ohnmacht nahe fühlen (mit einem langsamen Puls), insbesondere beim Aufstehen aus dem Liegen oder Sitzen. Dies gibt sich üblicherweise von selbst. Falls nicht, sagen Sie es bitte Ihrem Arzt.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) sind Veränderungen der Werte einiger Blutzellen und Blutfettwerte sowie zu Beginn der Behandlung erhöhte Leberwerte; Erhöhung der Zuckerwerte im Blut und Urin; Erhöhung der Harnsäure- und Kreatininphosphokinasewerte (CK) im Blut; verstärktes Hungergefühl; Schwindel; Ruhelosigkeit; Zittern; ungewöhnliche Bewegungen (Dyskinesien); Verstopfung; Mundtrockenheit; Ausschlag; Schwäche; starke Müdigkeit; Wassereinlagerungen, die zu Schwellungen der Hände, Knöchel oder Füße führen; Fieber; Gelenkschmerzen; und sexuelle Funktionsstörungen wie verminderter Sexualtrieb bei Männern und Frauen oder Erektionsstörungen bei Männern.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen) sind Überempfindlichkeit (z. B. Schwellung im Mund und Hals, Juckreiz, Ausschlag); Entwicklung oder Verschlechterung einer Zuckerkrankheit, gelegentlich in Verbindung mit einer Ketoacidose (Ketonkörper in Blut und Urin) oder Koma; Krampfanfälle, eher bei einem Anfallsleiden (Epilepsie) in der Vorgeschichte; Muskelsteifheit oder Muskelkrämpfe (einschließlich Blickkrämpfe); Restless-Legs-Syndrom (Syndrom der ruhelosen Beine), Sprachstörungen; Stottern; langsamer Herzschlag; Empfindlichkeit gegen Sonnenlicht; Nasenbluten; geblähter Bauch; vermehrter Speichelfluss; Gedächtnisverlust oder Vergesslichkeit; Harninkontinenz; Unfähigkeit Wasser zu lassen; Haarausfall; Fehlen oder Abnahme der Regelblutungen sowie Veränderungen der Brustdrüse bei

Männern und Frauen wie abnormale Bildung von Milch oder Vergrößerung .

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1000 Personen betreffen) sind Erniedrigung der normalen Körpertemperatur; Herzrhythmusstörungen; plötzlicher ungeklärter Tod; Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die schwere Magenschmerzen, Fieber und Übelkeit verursacht; Lebererkrankungen mit Gelbfärbungen der Haut und der weißen Teile des Auges; Muskelerkrankung, die sich in Form von nicht erklärbaren Schmerzen zeigt und verlängerte und / oder schmerzhafte Erektion.

Sehr seltene Nebenwirkungen sind u. a. das Überempfindlichkeitssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen). Das DRESS-Syndrom beginnt zunächst mit grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht. Dieser Hautausschlag breitet sich im weiteren Verlauf aus und geht mit Fieber, Lymphknotenvergrößerung, erhöhten Leberenzymwerten bei Blutuntersuchungen und einer Vermehrung bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie, Vermehrung der eosinophilen Granulozyten) einher.

Bei älteren Patienten mit Demenz kann es bei der Einnahme von Olanzapin zu Schlaganfall, Lungenentzündung, Harninkontinenz, Stürzen, extremer Müdigkeit, optischen Halluzinationen, Erhöhung der Körpertemperatur, Hautrötung und Schwierigkeiten beim Gehen kommen. In dieser speziellen Patientengruppe wurden damit zusammenhängend einige Todesfälle berichtet.

Bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung kann Olanzapin Apotex die Symptome verschlechtern.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Olanzapin Apotex aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Olanzapin Apotex enthält

Der Wirkstoff ist Olanzapin.

- o Jede Olanzapin Apotex 2,5 mg Filmtablette enthält 2,5 mg Olanzapin.
- o Jede Olanzapin Apotex 5 mg Filmtablette enthält 5 mg Olanzapin.
- o Jede Olanzapin Apotex 7,5 mg Filmtablette enthält 7,5 mg Olanzapin.
- o Jede Olanzapin Apotex 10 mg Filmtablette enthält 10 mg Olanzapin.

Die sonstigen Bestandteile sind (Tablettenkern) Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose,

Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), (Filmüberzug) Hypromellose, Hyprolöse
, Macrogol 8000, Titandioxid (E171).

Wie Olanzapin Apotex aussieht und Inhalt der Packung

- Olanzapin Apotex 2,5 mg sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OLA“ über „2.5“ auf der anderen Seite.
- Olanzapin Apotex 5 mg sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OLA“ über „5“ auf der anderen Seite.
- Olanzapin Apotex 7,5 mg sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OLA“ über „7.5“ auf der anderen Seite.
- Olanzapin Apotex 10 mg sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OLA“ über „10“ auf der anderen Seite.
- Olanzapin Apotex 2,5 mg Filmtabletten stehen in Blisterpackungen mit 28 Tabletten zur Verfügung.
- Olanzapin Apotex 7,5 mg Filmtabletten stehen in Blisterpackungen mit 28 und 56 Tabletten zur Verfügung.
- Olanzapin Apotex 5 mg und 10 mg Filmtabletten stehen in Blisterpackungen mit 28, 56 und 98 Tabletten zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Apotex Europe B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Niederlande

Hersteller

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora
Portugal

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

България

Apotex Europe B.V.
тел. (31) 35. 542.99. 33

Česka republika

Aurovitas, spol. s r.o.Tel: (420) 234.705.721

Danmark

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Deutschland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Eesti

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Luxembourg/Luxemburg

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

Magyarország

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Malta

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Nederland

Apotex Nederland B.V.
Tel: (31) 71. 52.43.100

Norge

Apotex Europe B.V.
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Österreich

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ελλάδα

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: (34) 91.630.86.45

France

NV Apotex SA
Tél: (32) 475.35.40

Hrvatska

Apotex Europe B.V..
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ireland

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ísland

Apotex Europe B.V.
Sími: (31) 35. 542.99. 33

Italia

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Κύπρος

Apotex Europe B.V.
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

Latvija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Lietuva

Apotex Europe B.V.
Tel. (31) 35. 542.99. 33

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
Tel: (048) 22.311.20.00

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

România

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenija

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenská republika

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Suomi/Finland

Apotex Europe B.V.
Puh/Tel: (31) 35. 542.99. 33

Sverige

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

United Kingdom

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Olanzapin Apotex 5 mg Schmelztabletten
Olanzapin Apotex 10 mg Schmelztabletten
Olanzapin Apotex 15 mg Schmelztabletten
Olanzapin Apotex 20 mg Schmelztabletten

Olanzapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Olanzapin Apotex und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Olanzapin Apotex beachten?
3. Wie ist Olanzapin Apotex einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Olanzapin Apotex aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Olanzapin Apotex und wofür wird es angewendet?

Olanzapin Apotex enthält den Wirkstoff Olanzapin. Olanzapin Apotex gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden und wird zur Behandlung der folgenden Krankheitsbilder eingesetzt:

- Schizophrenie, einer Krankheit mit Symptomen wie Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht wirklich da sind, irrigen Überzeugungen, ungewöhnlichem Misstrauen und Rückzug von der Umwelt. Patienten mit dieser Krankheit können sich außerdem depressiv, ängstlich oder angespannt fühlen.
- mäßig schwere bis schwere manische Episoden, einem Zustand mit Symptomen wie Aufgeregtheit und Hochstimmung.

Es konnte gezeigt werden, dass Olanzapin Apotex dem Wiederauftreten dieser Symptome bei Patienten mit bipolarer Störung, deren manische Episoden auf eine Olanzapin-Behandlung angesprochen haben, vorbeugt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Olanzapin Apotex beachten?

Olanzapin Apotex darf nicht eingenommen werden,

- o wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Olanzapin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Eine allergische Reaktion kann sich als Hautausschlag, Juckreiz, geschwollenes Gesicht, geschwollene Lippen oder Atemnot bemerkbar machen. Wenn dies bei Ihnen aufgetreten ist, sagen Sie es bitte Ihrem Arzt.
- o wenn bei Ihnen früher Augenprobleme wie bestimmte Glaukomarten (erhöhter Druck im Auge) festgestellt wurden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Olanzapin Apotex einnehmen.

- o Bei älteren Patienten mit Demenz wird die Anwendung von Olanzapin Apotex nicht empfohlen, da schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können.
- o Vergleichbare Arzneimittel können ungewöhnliche Bewegungen, vor allem des Gesichts oder der Zunge, auslösen. Falls dies während der Einnahme von Olanzapin Apotex auftritt, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- o Sehr selten können vergleichbare Arzneimittel eine Kombination von Fieber, raschem Atmen, Schwitzen, Muskelsteifheit und Benommenheit oder Schläfrigkeit hervorrufen. Wenn dies eintritt, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- o Bei Patienten, die Olanzapin Apotex einnehmen, wurde Gewichtszunahme beobachtet. Sie und Ihr Arzt sollten Ihr Gewicht regelmäßig überprüfen. Wenden Sie sich bei Bedarf an einen Ernährungsberater bzw. befolgen Sie einen Diätplan.
- o Bei Patienten, die Olanzapin Apotex einnehmen, wurden hohe Blutzuckerspiegel und hohe Blutfettwerte (Triglyzeride und Cholesterin) beobachtet. Ihr Arzt sollte Ihren Blutzucker- und bestimmte Blutfettspiegel überprüfen bevor Sie mit der Einnahme von Olanzapin Apotex beginnen sowie regelmäßig während der Behandlung.
- o Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie oder ein Verwandter schon einmal venöse Thrombosen (Blutgerinnsel) hatten, denn derartige Arzneimittel werden mit dem Auftreten von Blutgerinnseln in Verbindung gebracht.

Wenn Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden, sagen Sie es bitte sobald wie möglich Ihrem Arzt.

- Schlaganfall oder Schlaganfall mit geringgradiger Schädigung (kurzzeitige Symptome eines Schlaganfalles)
- Parkinsonsche Erkrankung
- Schwierigkeiten mit der Prostata
- Darmverschluss (paralytischer Ileus)
- Leber- oder Nierenerkrankung
- Blutbildveränderungen
- Herzerkrankung
- Diabetes
- Krampfanfälle
- **Salzmangel auf Grund von anhaltendem, schwerem Durchfall und Erbrechen oder Einnahme von Diuretika**

Wenn Sie unter Demenz leiden, sollen Sie oder die für Ihre Pflege zuständige Person/Angehöriger Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie jemals einen Schlaganfall oder Schlaganfall mit geringgradiger Schädigung hatten.

Falls Sie über 65 Jahre alt sind, sollten Sie als routinemäßige Vorsichtsmaßnahme von Ihrem Arzt den Blutdruck überwachen lassen.

Kinder und Jugendliche

Olanzapin Apotex ist nicht für Patienten unter 18 Jahren geeignet

Einnahme von Olanzapin Apotex zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte nehmen Sie während der Behandlung mit Olanzapin Apotex andere Arzneimittel nur dann ein, wenn Ihr Arzt es Ihnen erlaubt. Sie können sich benommen fühlen, wenn Sie Olanzapin Apotex zusammen mit Antidepressiva oder Arzneimitteln gegen Angstzustände oder zum Schlafen (Tranquilizer) nehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, insbesondere wenn Sie Folgendes einnehmen/anwenden:

- Arzneimittel zur Behandlung der Parkinsonschen Erkrankung
- Carbamazepin (ein Antiepileptikum und Stimmungsstabilisierer), Fluvoxamin (ein Antidepressivum) oder Ciprofloxacin (ein Antibiotikum), da es notwendig sein kann, Ihre Olanzapin Apotex Dosis zu ändern.

Einnahme von Olanzapin Apotex zusammen mit Alkohol

Trinken Sie keinen Alkohol, wenn Sie mit Olanzapin Apotex behandelt werden, da beides zusammen dazu führen kann, dass Sie sich benommen fühlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Da der Wirkstoff aus Olanzapin Apotex in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollten Sie unter Behandlung mit Olanzapin Apotex nicht stillen.

Bei neugeborenen Babies von Müttern, die Olanzapin Apotex im letzten Trimenon (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Stillen. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es besteht die Gefahr, dass Sie sich benommen fühlen, wenn Ihnen Olanzapin Apotex gegeben wurde. Wenn dies eintritt, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen. Sagen Sie es Ihrem Arzt.

3. Wie ist Olanzapin Apotex einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Olanzapin Apotex Tabletten und wie lange Sie diese einnehmen sollen. Die tägliche Olanzapin Apotex Dosis beträgt zwischen 5 mg und 20 mg. Falls Ihre Symptome wieder auftreten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Hören Sie jedoch nicht auf Olanzapin Apotex einzunehmen, es sei denn Ihr Arzt sagt es Ihnen.

Sie sollten Ihre Olanzapin Apotex Tabletten einmal täglich nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen. Versuchen Sie, die Tabletten immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen. Es ist nicht wichtig, ob Sie diese mit oder ohne Nahrung einnehmen. Olanzapin Apotex Schmelztabletten sind zum Einnehmen.

Olanzapin Apotex Tabletten können leicht zerbrechen, daher sollten Sie die Tabletten vorsichtig handhaben. Berühren Sie die Tabletten nicht mit feuchten Händen, da sie dabei leicht zerbrechen könnten.

Sie können die Tablette auch in ein volles Glas oder eine volle Tasse mit Wasser, Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee geben und umrühren. Bei einigen Getränken könnte sich die Farbe der Mischung verändern, möglicherweise wird sie trüb. Trinken Sie die Mischung sofort.

Wenn Sie eine größere Menge von Olanzapin Apotex eingenommen haben, als Sie sollten

Patienten, die eine größere Menge Olanzapin Apotex eingenommen haben als sie sollten, hatten folgende Symptome: schneller Herzschlag, Agitiertheit/ aggressives Verhalten, Sprachstörungen, ungewöhnliche Bewegungen (besonders des Gesichts oder der Zunge) und

Bewusstseinsverminderungen. Andere Symptome können sein: plötzlich auftretende Verwirrtheit, Krampfanfälle (Epilepsie), Koma, eine Kombination von Fieber, schnellerem Atmen, Schwitzen, Muskelsteifigkeit und Benommenheit oder Schläfrigkeit, Verlangsamung der Atmung, Aspiration, hoher oder niedriger Blutdruck, Herzrhythmusstörungen. Benachrichtigen Sie bitte sofort Ihren Arzt oder ein Krankenhaus wenn Sie eines der oben genannten Symptome haben. Zeigen Sie dem Arzt Ihre Tablettenpackung.

Wenn Sie die Einnahme von Olanzapin Apotex vergessen haben

Nehmen Sie Ihre Tabletten sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie die verordnete Dosis nicht zweimal an einem Tag.

Wenn Sie die Einnahme von Olanzapin Apotex abbrechen

Beenden Sie die Einnahme nicht, nur weil Sie sich besser fühlen. Es ist wichtig, dass Sie Olanzapin Apotex Tabletten so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt.

Wenn Sie plötzlich aufhören Olanzapin Apotex einzunehmen, können Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst oder Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ihr Arzt kann Ihnen vorschlagen, die Dosis schrittweise zu reduzieren, bevor Sie die Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes haben:

- ungewöhnliche Bewegungen (eine häufige Nebenwirkung, von der bis zu 1 von 10 Personen betroffen sein können) insbesondere des Gesichts oder der Zunge;
- Blutgerinnsel in den Venen (eine gelegentliche Nebenwirkung, von der bis zu 1 von 100 Personen betroffen sein können), vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen der Beine), die möglicherweise über die Blutbahn in die Lunge gelangen und dort Brustschmerzen sowie Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich beobachten, holen Sie bitte unverzüglich ärztlichen Rat ein;
- Eine Kombination aus Fieber, schnellerer Atmung, Schwitzen, Muskelsteifheit, Benommenheit oder Schläfrigkeit (die Häufigkeit dieser Nebenwirkung kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind Gewichtszunahme, Schläfrigkeit und Erhöhungen der Prolaktinwerte im Blut. Zu Beginn der Behandlung können sich einige Patienten schwindlig oder sich der Ohnmacht nahe fühlen (mit einem langsamen Puls), insbesondere beim Aufstehen aus dem Liegen oder Sitzen. Dies gibt sich üblicherweise von selbst. Falls nicht, sagen Sie es bitte Ihrem Arzt.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) sind Veränderungen der Werte einiger Blutzellen und Blutfettwerte sowie zu Beginn der Behandlung erhöhte Leberwerte; Erhöhung der Zuckerwerte im Blut und Urin; Erhöhung der Harnsäure- und Kreatininphosphokinasewerte (CK) im Blut; verstärktes Hungergefühl; Schwindel; Ruhelosigkeit; Zittern; ungewöhnliche Bewegungen (Dyskinesien); Verstopfung; Mundtrockenheit; Ausschlag; Schwäche; starke Müdigkeit; Wassereinlagerungen, die zu Schwellungen der Hände, Knöchel oder Füße führen; Fieber; Gelenkschmerzen; und sexuelle Funktionsstörungen wie verminderter Sexualtrieb bei Männern und Frauen oder Erektionsstörungen bei Männern.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen) sind Überempfindlichkeit (z. B. Schwellung im Mund und Hals, Juckreiz, Ausschlag); Entwicklung oder Verschlechterung einer Zuckerkrankheit, gelegentlich in Verbindung mit einer Ketoacidose (Ketonkörper im Blut und Urin) oder Koma; Krampfanfälle, eher bei einem Anfallsleiden (Epilepsie) in der Vorgeschichte; Muskelsteifheit oder Muskelkrämpfe (einschließlich Blickkrämpfe); Restless-Legs-Syndrom (Syndrom der ruhelosen Beine), Sprachstörungen; Stottern; langsamer Herzschlag; Empfindlichkeit gegen Sonnenlicht; Nasenbluten; geblähter Bauch; vermehrter Speichelfluss; Gedächtnisverlust oder Vergesslichkeit; Harninkontinenz; Unfähigkeit Wasser zu lassen; Haarausfall; Fehlen oder Abnahme der Regelblutungen sowie Veränderungen der Brustdrüse bei Männern und Frauen wie abnormale Bildung von Milch oder Vergrößerung.

Seltene Nebenwirkungen (können bis 1 von 1000 Personen betreffen) sind Erniedrigung der normalen Körpertemperatur; Herzrhythmusstörungen; plötzlicher ungeklärter Tod; Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die schwere Magenschmerzen, Fieber und Übelkeit verursacht; Lebererkrankungen mit Gelbfärbungen der Haut und der weißen Teile des Auges; Muskelerkrankung, die sich in Form von nicht erklärbaren Schmerzen zeigt und verlängerte und/oder schmerzhaftere Erektion.

Sehr seltene Nebenwirkungen sind u. a. das Überempfindlichkeitssyndrom DRESS (arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen). Das DRESS-Syndrom beginnt zunächst mit grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht. Dieser Hautausschlag breitet sich im weiteren Verlauf aus und geht mit Fieber, Lymphknotenvergrößerung, erhöhten Leberenzymwerten bei Blutuntersuchungen und einer Vermehrung bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie, Vermehrung der eosinophilen Granulozyten) einher.

Bei älteren Patienten mit Demenz kann es bei der Einnahme von Olanzapin zu Schlaganfall, Lungenentzündung, Harninkontinenz, Stürzen, extremer Müdigkeit, optischen Halluzinationen, Erhöhung der Körpertemperatur, Hautrötung und Schwierigkeiten beim Gehen kommen. In dieser speziellen Patientengruppe wurden damit zusammenhängend einige Todesfälle berichtet.

Bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung kann Olanzapin Apotex die Symptome verschlechtern.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Olanzapin Apotex aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Olanzapin Apotex enthält

Der Wirkstoff ist Olanzapin.

- o Jede Olanzapin Apotex 5 mg Schmelztablette enthält 5 mg Olanzapin.
- o Jede Olanzapin Apotex 10 mg Schmelztablette enthält 10 mg Olanzapin.
- o Jede Olanzapin Apotex 15 mg Schmelztablette enthält 15 mg Olanzapin.
- o Jede Olanzapin Apotex 20 mg Schmelztablette enthält 20 mg Olanzapin.

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph.Eur.) (E421), mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Calcium, (1,6-Dichlor-1,6-dideoxy-beta-D-fructofuranosyl)(4-chlor-4-desoxy-alpha-D-galactopyranosid) (Sucralose), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) und hochdisperses Siliciumdioxid.

Wie Olanzapin Apotex aussieht und Inhalt der Packung

Schmelztablette ist der technische Ausdruck für eine Tablette, die sich direkt in Ihrem Mund auflöst, sodass sie einfach geschluckt werden kann.

- Olanzapin Apotex 5 mg Schmelztabletten sind gelbe, runde, flache Tabletten mit radialen Kanten und der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OL“ über „5“ auf der anderen Seite.
- Olanzapin Apotex 10 mg Schmelztabletten sind gelbe, runde, flache Tabletten mit radialen Kanten und der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OL“ über „10“ auf der anderen Seite.
- Olanzapin Apotex 15 mg Schmelztabletten sind gelbe, runde, flache Tabletten mit radialen Kanten und der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OL“ über „15“ auf der anderen Seite.
- Olanzapin Apotex 20 mg Schmelztabletten sind gelbe, runde, flache Tabletten mit radialen Kanten und der Prägung „APO“ auf einer Seite und „OL“ über „20“ auf der anderen Seite.
- Olanzapin Apotex 5 mg und 10 mg Schmelztabletten stehen in Blisterpackungen mit 28, 56 und 98 Tabletten zur Verfügung.
- Olanzapin Apotex 20 mg Schmelztabletten stehen in Blisterpackungen mit 28 und 56 Tabletten zur Verfügung.
- Olanzapin Apotex 15 mg Schmelztabletten stehen in Blisterpackungen mit 28 Tabletten zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pharmazeutischer Unternehmer:

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN, Leiden,
Niederlande

Hersteller

APL Swift Services (Malta) Ltd.
HF26 Hal Far Industrial Estate,
Hal Far, Birzebbugia,
BBG 3000, Malta.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

България

Apotex Europe B.V.
тел. (31) 35. 542.99. 33

Luxembourg/Luxemburg

NV Apotex SA
Tél/Tel:(32) 475.35.40

Magyarország

Apotex Europe B.V.
Tel: (31) 35. 542.99. 33

Česká republika

Aurovitas, spol. s r.o. Tel: (420) 234.705.721

Danmark

Apotex Europe B.V.

Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Deutschland

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Eesti

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ελλάδα

Apotex Europe B.V.

Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

España

Aurovitas Spain, S.A.U. Tel: (34)

91.630.86.45

France

NV Apotex SA

Tél: (32) 475.35.40

Hrvatska

Apotex Europe B.V..

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ireland

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Ísland

Apotex Europe B.V.

Sími: (31) 35. 542.99. 33

Italia

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Κύπρος

Apotex Europe B.V.

Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

Latvija

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Lietuva

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Malta

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Nederland

Apotex Nederland B.V.

Tel: (31) 71. 52.43.100

Norge

Apotex Europe B.V.

Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

Österreich

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: (048) 22.311.20.00

Portugal

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

România

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenija

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Slovenská republika

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Suomi/Finland

Apotex Europe B.V.

Puh/Tel: (31) 35. 542.99. 33

Sverige

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

United Kingdom

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.