

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 5 mg Schmelztabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Schmelztablette enthält 5 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 0,23 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Schmelztablette

Gelbe, runde, flache Schmelztabletten mit abgeschrägten Rändern und der Prägung ‚B‘ auf einer 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.

Olazax Disperzi Schmelztablette sollte in den Mund genommen werden. Sie wird sich schnell im Speichel auflösen, so dass sie leicht geschluckt werden kann. Das Herausnehmen der intakten Schmelztablette aus dem Mund ist schwierig. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie unmittelbar nach Öffnen des Blisters eingenommen werden. Alternativ dazu kann sie unmittelbar vor der Einnahme in einem Glas Wasser oder einem anderen geeigneten Getränk (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) gelöst 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 Dosiserhöhungen von 2,5 mg für notwendig gehalten werden, sollten Olazax Tabletten angewendet werden.

##### *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 sind.

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 Dehydratierung, 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 ausgelösten 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 Prüfärztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

##### Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, der mit der Einnahme von Antipsychotika 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 Antipsychotika 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 behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptome 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 placebokontrollierten 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 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 ALT (GPT) und AST (GOT) 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 hepatzellulären 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 [QTcF]  $\geq 500$  Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem Ausgangswert QTcF  $< 500$  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 QTc-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 Krampschwelle 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 Herztones 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).

### Phenylalanin

Die Olazax Disperzi Schmelztablette enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungsstudien 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 Cmax 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, sollte 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 extrapyramidaler 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 durchschnittlich 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, sollte 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
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	Eosinophilie Leukopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Thrombozytopenie <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
		Überempfindlichkeit <sup>11</sup>		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
Gewichtszunahme <sup>1</sup>	Erhöhte Cholesterin-spiegel <sup>2,3</sup> Erhöhte Glukosespiegel <sup>4</sup> Erhöhte Triglycerid-spiegel <sup>2,5</sup> Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) <sup>11</sup>	Hypothermie <sup>12</sup>	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Schlaftrigkeit	Schwindel Akathisie <sup>6</sup> Parkinsonismus <sup>6</sup> Dyskinesie <sup>6</sup>	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. <sup>11</sup> Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) <sup>11</sup> Tardive Dyskinesie <sup>11</sup> Amnesie <sup>9</sup> Dysarthrie Stottern <sup>11</sup> Restless-Legs-Syndrom <sup>11</sup>	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) <sup>12</sup> Absetzsymptome <sup>7, 12</sup>	
<b>Herzerkrankungen</b>				
		Bradykardie QT <sub>c</sub> -Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Gefäßerkrankungen</b>				
Orthostatische Hypotonie <sup>10</sup>		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
<b>Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen</b>				
		Nasenbluten <sup>9</sup>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Geblähtes Abdomen <sup>9</sup> Hypersalivation <sup>11</sup>	Pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen von		Hepatitis (einschließlich einer	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
	Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		hepatozellulären oder cholestaticischen Leberschädigung oder einer Mischform) <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Arzneimittel-induzierter Hauthausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>				
	Arthralgie <sup>9</sup>		Rhabdomyolyse <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
		Harninkontinenz, Harnverhalt, Schwierigkeiten beim Wasserlassen <sup>11</sup>		
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>				
				Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
	Erektile Dysfunktion bei Männern erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus <sup>12</sup>	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber <sup>10</sup>			

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Untersuchungen</b>				
Erhöhte Plasmaprolaktin-spiegel <sup>8</sup>	Erhöhte alkalische Phosphatase-Werte <sup>10</sup> Hohe Kreatinphosphokinase (CK)-Werte <sup>11</sup> Hohe Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte <sup>10</sup> Hohe Harnsäure-Werte <sup>10</sup>	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

<sup>1</sup> 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 %).

<sup>2</sup> 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.

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

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

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

<sup>6</sup> 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.

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

<sup>8</sup> In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangsprolaktinwert 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.

<sup>9</sup> Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

<sup>10</sup> Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

<sup>11</sup> Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung aufgezeigt wurde. Häufigkeit wurde unter Nutzung der Olanzapin-Gesamtdatenbank ermittelt.

<sup>12</sup> 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 6 Monaten das Ausmaß 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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 üblichen 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 Restitution des Patienten fortgesetzt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine, ATC Code: N05A H03.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten ( $K_i < 100 \text{ nMol}$ ) auf Serotonin 5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6 Dopamin D1, D2, D3, D4, D5; cholinerge Muskarinrezeptoren (M1 - M5);  $\alpha$  1 adrenerge und Histamin H1-Rezeptoren.

In Tierverhaltensstudien 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 5HT2- als D2-Aktivität in *in vivo* Modellen.

Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminerigen Neuronen verringert, während es wenig Einfluss auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt.

Olanzapin verringerte die Ansprechraten in einem konditionierten Vermeidungstest, 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 Ansprechraten in einem Test zur Erfassung "anxiolytischer" Effekte.

Bei einer Einzeldosisuntersuchung (10 mg) mittels Positron-Emissions-Tomographie (PET) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren 5HT2A- als Dopamin D2-Rezeptor-Besetzung.

Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer Single-Photon-Emissions-Computertomographie-Studie (SPECT), dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D2-Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Antipsychotika 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 mit 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 seminatrium (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  $\alpha_1$ - 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 Std), 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 Std), 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 Std) 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 Std) 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 Kaukasiern, 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 Einmalsgabe

Bei Nagern waren die beobachteten Symptome oraler Toxizität charakteristisch für potente Antipsychotika: Hypoaktivität, Koma, Tremor, klonische Krämpfe, Speichelblut 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 ohne Todesfälle. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, erhöhte Pulszahl, erschwerete Atmung, Miosis und Appetitmangel. 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 [Fläche unter der Kurve (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 den Studienergebnissen bei Mäusen und Ratten kann geschlossen werden, dass Olanzapin nicht karzinogen wirkt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur.) (E421)  
Mikrokristalline Cellulose  
Aspartam (E951)  
Crosppovidon  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Ummkartons mit 28 oder 56 Schmelztablettten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tschechische Republik

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/592/001  
EU/1/09/592/006

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.12.2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.08.2014

**10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJJ}

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 10 mg Schmelztabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Schmelztablette enthält 10 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 0,46 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Schmelztablette

Gelbe, runde, flache Schmelztabletten mit abgeschrägten Rändern und der Prägung ‚OL‘ auf einer Seite und ‚D‘ 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.

Olazax Disperzi Schmelztablette sollte in den Mund genommen werden. Sie wird sich schnell im Speichel auflösen, so dass sie leicht geschluckt werden kann. Das Herausnehmen der intakten Schmelztablette aus dem Mund ist schwierig. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie unmittelbar nach Öffnen des Blisters eingenommen werden. Alternativ dazu kann sie unmittelbar vor der Einnahme in einem Glas Wasser oder einem anderen geeigneten Getränk (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) gelöst 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 Dosiserhöhungen von 2,5 mg für notwendig gehalten werden, sollten Olazax Tabletten angewendet werden.

##### *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-assozierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assozierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht sind.

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 ausgelösten 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 Antipsychotika 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 Antipsychotika 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 behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptome 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 placebokontrollierten 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 behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden.

#### 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 ALT (GPT) und AST (GOT) 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 hepatzellulären 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 [QTcF]  $\geq 500$  Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem Ausgangswert QTcF  $< 500$  msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. Er ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QTc-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 Herztones 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).

### Phenylalanin

Die Olazax Disperzi Schmelztablette enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungsstudien 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 Cmax 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, sollte 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 extrapyramidaler 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, sollte 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 ( $< 10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	Eosinophilie Leukopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Thrombozytopenie <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
		Überempfindlichkeit <sup>11</sup>		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
Gewichtszunahme <sup>1</sup>	Erhöhte Cholesterin-spiegel <sup>2,3</sup> Erhöhte Glukosespiegel <sup>4</sup> Erhöhte Triglycerid-spiegel <sup>2,5</sup> Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) <sup>11</sup>	Hypothermie <sup>12</sup>	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Schlaftrigkeit	Schwindel Akathisie <sup>6</sup> Parkinsonismus <sup>6</sup> Dyskinesie <sup>6</sup>	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. <sup>11</sup> Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) <sup>11</sup> Tardive Dyskinesie <sup>11</sup> Amnesie <sup>9</sup> Dysarthrie Stottern <sup>11</sup> Restless-Legs-Syndrom <sup>11</sup>	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) <sup>12</sup> Absetzsymprome <sup>7, 12</sup>	
<b>Herzerkrankungen</b>				
		Bradykardie QT <sub>c</sub> -Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Gefäßerkrankungen</b>				
Orthostatische Hypotonie <sup>10</sup>		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
<b>Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen</b>				
		Nasenbluten <sup>9</sup>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Geblähtes Abdomen <sup>9</sup> Hypersalivation <sup>1</sup>	Pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	Vorübergehende, asymptomatische		Hepatitis (einschließlich	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
	tische Erhöhungen von Lebertrans-aminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädi-gung oder einer Mischform) <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Arzneimittel-induzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>				
	Arthralgie <sup>9</sup>		Rhabdomyolyse <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen <sup>11</sup>		
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>				
				Arzneimittelent-zugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
	Erektile Dysfunktion bei Männern Erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus <sup>12</sup>	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber <sup>10</sup>			
<b>Untersuchungen</b>				
Erhöhte	Erhöhte	Erhöhtes		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Plasmaprolaktin-spiegel <sup>8</sup>	alkalische Phosphatase-Werte <sup>10</sup> Hohe Kreatinphosphokinase (CK)-Werte <sup>11</sup> Hohe Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte <sup>10</sup> Hohe Harnsäure-Werte <sup>10</sup>	Gesamtbilirubin		

<sup>1</sup> 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 %).

<sup>2</sup> 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.

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

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

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

<sup>6</sup> 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 extrapyramidalen Bewegungsstörungen in der Anamnese vorliegen, kann zur Zeit nicht geschlossen werden, dass Olanzapin weniger Spätdyskinesien oder spät auftretende extrapyramidalen Bewegungsstörungen verursacht.

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

<sup>8</sup> In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangsprolaktinwert 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.

<sup>9</sup> Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

<sup>10</sup> Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

<sup>11</sup> Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung aufgezeigt wurde. Häufigkeit wurde unter Nutzung der Olanzapin-Gesamtdatenbank ermittelt.

<sup>12</sup> 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 6 Monaten das Ausmaß 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 (> 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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).

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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 anzugeben.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Zu den üblichen 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 Restitution des Patienten fortgesetzt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine, ATC Code: N05A H03.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten ( $K_i < 100 \text{ nMol}$ ) auf Serotonin 5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6 Dopamin D1, D2, D3, D4, D5; cholinerge Muskarinrezeptoren (M1 - M5);  $\alpha$  1 adrenerge und Histamin H1-Rezeptoren.

In Tierverhaltensstudien 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 5HT2- 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 Ansprechraten in einem konditionierten Vermeidungstest, 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 Ansprechraten in einem Test zur Erfassung "anxiolytischer" Effekte.

Bei einer Einzeldosisuntersuchung (10 mg) mittels Positron-Emissions-Tomographie (PET) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren 5HT2A- als Dopamin D2-Rezeptor-Besetzung.

Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer Single-Photon-Emissions-Computertomographie-Studie (SPECT), dass Patienten die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D2- Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Antipsychotika 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 mit 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 seminatrium (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  $\alpha_1$ - 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 Std), 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 Std), 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 Std) 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 Std) 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 Kaukasiern, 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

Bei Nagern waren die beobachteten Symptome oraler Toxizität charakteristisch für potente Antipsychotika: Hypoaktivität, Koma, Tremor, klonische Krämpfe, Speichelblut 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 ohne Todesfälle. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, erhöhte Pulszahl, erschwerete Atmung, Miosis und Appetitmangel. 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 [Fläche unter der Kurve (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 zytopenetischen 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 den Studienergebnissen bei Mäusen und Ratten kann geschlossen werden, dass Olanzapin nicht karzinogen wirkt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur.) (E421)  
Mikrokristalline Cellulose  
Aspartam (E951)  
Crospovidon  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Ummkartons mit 28 oder 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**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4

Tschechische Republik

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/592/003

EU/1/09/592/008

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.12.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.08.2014

**10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 15 mg Schmelztabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Schmelztablette enthält 15 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 0,69 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Schmelztablette

Gelbe, runde, flache Schmelztabletten mit abgeschrägten Rändern und der Prägung ‚OL‘ auf einer Seite und ‚E‘ 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.

Olazax Disperzi Schmelztablette sollte in den Mund genommen werden. Sie wird sich schnell im Speichel auflösen, so dass sie leicht geschluckt werden kann. Das Herausnehmen der intakten Schmelztablette aus dem Mund ist schwierig. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie unmittelbar nach Öffnen des Blisters eingenommen werden. Alternativ dazu kann sie unmittelbar vor der Einnahme in einem Glas Wasser oder einem anderen geeigneten Getränk (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) gelöst 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 Dosiserhöhungen von 2,5 mg für notwendig gehalten werden, sollten Olazax Tabletten angewendet werden.

##### *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 sind.

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 Dehydratierung, 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 ausgelösten 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 Antipsychotika 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 Antipsychotika 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 behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptome 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 placebokontrollierten 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 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 ALT (GPT) und AST (GOT) 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 hepatzellulären 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 [QTcF]  $\geq 500$  Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem Ausgangswert QTcF  $< 500$  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 QTc-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 Herztones 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).

### Phenylalanin

Die Olazax Disperzi Schmelztablette enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungsstudien 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 Cmax 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, sollte 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 extrapyramidaler 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 durchschnittlich 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,

sollte der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### 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 ( $< 10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	Eosinophilie Leukopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Thrombozytopenie <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
		Überempfindlichkeit <sup>11</sup>		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
Gewichtszunahme <sup>1</sup>	Erhöhte Cholesterinspiegel <sup>2,3</sup> Erhöhte Glukosespiegel <sup>4</sup> Erhöhte Triglyceridspiegel <sup>2,5</sup> Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) <sup>11</sup>	Hypothermie <sup>12</sup>	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Schlaftrigkeit	Schwindel Akathisie <sup>6</sup> Parkinsonismus <sup>6</sup> Dyskinesie <sup>6</sup>	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. <sup>11</sup> Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) <sup>11</sup> Tardive Dyskinesie <sup>11</sup> Amnesie <sup>9</sup> Dysarthrie Stottern <sup>11</sup> Restless-Legs-Syndrom <sup>11</sup>	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) <sup>12</sup> Absetzsymprome <sup>7, 12</sup>	
<b>Herzerkrankungen</b>				
		Bradykardie QT <sub>c</sub> -Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Gefäßerkrankungen</b>				
Orthostatische Hypotonie <sup>10</sup>		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
<b>Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen</b>				
		Nasenbluten <sup>9</sup>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Geblähtes Abdomen <sup>9</sup> Hypersalivation <sup>11</sup>	Pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	Vorübergehende, asymptomatische		Hepatitis (einschließlich einer	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
	Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		hepatozellulären oder cholestaticischen Leberschädigung oder einer Mischform) <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Arzneimittel-induzierter Hauthausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>				
	Arthralgie <sup>9</sup>		Rhabdomyolyse <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen <sup>11</sup>		
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>				
				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
	Erektile Dysfunktion bei Männern Erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus <sup>12</sup>	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber <sup>10</sup>			
<b>Untersuchungen</b>				
Erhöhte Plasmaprolaktin-spiegel <sup>8</sup>	Erhöhte alkalische Phosphatase-	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
	Werte <sup>10</sup> Hohe Kreatinphospho- kinase (CK)- Werte <sup>11</sup> Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase (GGT)- Werte <sup>10</sup> Hohe Harnsäure- Werte <sup>10</sup>			

<sup>1</sup> 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 %).

<sup>2</sup> 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.

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

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

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

<sup>6</sup> 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.

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

<sup>8</sup> In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangsprolaktinwert 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.

<sup>9</sup> Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

<sup>10</sup> Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

<sup>11</sup> Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung aufgezeigt wurde. Häufigkeit wurde unter Nutzung der Olanzapin-Gesamtdatenbank ermittelt.

<sup>12</sup> 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 6 Monaten das Ausmaß 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 (> 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.

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 ( $\geq 1/100, < 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> 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.

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

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

<sup>16</sup> 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 üblichen 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 Restitution des Patienten fortgesetzt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine, ATC Code: N05A H03.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten ( $K_i < 100 \text{ nMol}$ ) auf Serotonin 5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6 Dopamin D1, D2, D3, D4, D5; cholinerge Muskarinrezeptoren (M1 - M5);  $\alpha$  1 adrenerge und Histamin H1-Rezeptoren.

In Tierverhaltensstudien 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 5HT2- 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 Ansprechraten in einem konditionierten Vermeidungstest, 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 Ansprechraten in einem Test zur Erfassung "anxiolytischer" Effekte.

Bei einer Einzeldosisuntersuchung (10 mg) mittels Positron-Emissions-Tomographie (PET) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren 5HT2A- als Dopamin D2-Rezeptor-Besetzung.

Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer Single-Photon-Emissions-Computertomographie-Studie (SPECT), dass Patienten die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D2-Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Antipsychotika 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 mit 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 seminatrium (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 Daten zur Aufrechterhaltung der Wirkung vor und nur begrenzte Daten zur Langzeitsicherheit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## 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  $\alpha_1$ - 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 Std), 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 Std), 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 Std) 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 Std) 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 Kaukasiern, 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

Bei Nagern waren die beobachteten Symptome oraler Toxizität charakteristisch für potente Antipsychotika: Hypoaktivität, Koma, Tremor, klonische Krämpfe, Speichelblut 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 ohne Todesfälle. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, erhöhte Pulszahl, erschwerete Atmung, Miosis und Appetitmangel. 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 [Fläche unter der Kurve (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 den Studienergebnissen bei Mäusen und Ratten kann geschlossen werden, dass Olanzapin nicht karzinogen wirkt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur.) (E421)  
Mikrokristalline Cellulose  
Aspartam (E951)  
Crosovidon  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 28 oder 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**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4

Tschechische Republik

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/592/004

EU/1/09/592/009

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.12.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.08.2014

**10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJJ}

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 20 mg Schmelztabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Schmelztablette enthält 20 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 0,92 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Schmelztablette

Gelbe, runde, flache Schmelztabletten mit abgeschrägten Rändern und der Prägung ‚OL‘ auf einer Seite und ‚F‘ 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.

Olazax Disperzi Schmelztablette sollte in den Mund genommen werden. Sie wird sich schnell im Speichel auflösen, so dass sie leicht geschluckt werden kann. Das Herausnehmen der intakten Schmelztablette aus dem Mund ist schwierig. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie unmittelbar nach Öffnen des Blisters eingenommen werden. Alternativ dazu kann sie unmittelbar vor der Einnahme in einem Glas Wasser oder einem anderen geeigneten Getränk (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) gelöst 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 Dosiserhöhungen von 2,5 mg für notwendig gehalten werden, sollten Olazax Tabletten angewendet werden.

##### *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 sind.

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 ausgelösten Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen.

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 Antipsychotika 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 Antiepileptika 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 behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptome 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 placebokontrollierten 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 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 ALT (GPT) und AST (GOT) 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 hepatzellulären oder cholestaticischen 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 [QTcF]  $\geq 500$  Millisekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem Ausgangswert QTcF  $< 500$  msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. Es ist jedoch in Vorsicht gebeten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QTc-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 Herztones 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).

### Phenylalanin

Die Olazax Disperzi Schmelztablette enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungsstudien 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 Cmax 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, sollte 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 extrapyramidaler 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 durchschnittlich 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, sollte 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 ( $< 10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	Eosinophilie Leukopenie <sup>10</sup> Neutropenie <sup>10</sup>		Thrombozytopenie <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
		Überempfindlichkeit <sup>11</sup>		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
Gewichtszunahme <sup>1</sup>	Erhöhte Cholesterinspiegel <sup>2,3</sup> Erhöhte Glukosespiegel <sup>4</sup> Erhöhte Triglyceridspiegel <sup>2,5</sup> Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) <sup>11</sup>	Hypothermie <sup>12</sup>	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Schlaftrigkeit	Schwindel Akathisie <sup>6</sup> Parkinsonismus <sup>6</sup> Dyskinesie <sup>6</sup>	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. <sup>11</sup> Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) <sup>11</sup> Tardive Dyskinesie <sup>11</sup> Amnesie <sup>9</sup> Dysarthrie Stottern <sup>11</sup> Restless-Legs-Syndrom <sup>11</sup>	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) <sup>12</sup> Absetzsymprome <sup>7, 12</sup>	
<b>Herzerkrankungen</b>				
		Bradykardie QT <sub>c</sub> -Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Gefäßerkrankungen</b>				
Orthostatische Hypotonie <sup>10</sup>		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
<b>Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen</b>				
		Nasenbluten <sup>9</sup>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Geblähtes Abdomen <sup>9</sup> Hypersalivation <sup>11</sup>	Pankreatitis <sup>11</sup>	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	Vorübergehende, asymptomatische		Hepatitis (einschließlich einer	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
	Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		hepatozellulären oder cholestaticischen Leberschädigung oder einer Mischform) <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		Arzneimittel-induzierter Hauausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>				
	Arthralgie <sup>9</sup>		Rhabdomyolyse <sup>11</sup>	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen <sup>11</sup>		
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>				
				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
	Erektile Dysfunktion bei Männern Erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus <sup>12</sup>	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber <sup>10</sup>			
<b>Untersuchungen</b>				
Erhöhte Plasmaprolaktin-spiegel <sup>8</sup>	Erhöhte alkalische Phosphatase-	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
	Werte <sup>10</sup> Hohe Kreatinphospho- kinase (CK)- Werte <sup>11</sup> Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase (GGT)- Werte <sup>10</sup> Hohe Harnsäure- Werte <sup>10</sup>			

<sup>1</sup> 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 %).

<sup>2</sup> 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.

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

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

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

<sup>6</sup> 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.

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

<sup>8</sup> In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem Ausgangsprolaktinwert 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.

<sup>9</sup> Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

<sup>10</sup> Beurteilt anhand von Messwerten aus klinischen Studien in der Olanzapin-Gesamtdatenbank.

<sup>11</sup>

Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung aufgezeigt wurde. Häufigkeit wurde unter Nutzung der Olanzapin-Gesamtdatenbank ermittelt.

<sup>12</sup> 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 6 Monaten das Ausmaß 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.

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 (> 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 ( $\geq 1/100, < 1/10$ ).

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

<sup>13</sup> 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.

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

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

<sup>16</sup> 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 anzugeben.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Zu den üblichen 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 Restitution des Patienten fortgesetzt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine, ATC Code: N05A H03.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten ( $K_i < 100 \text{ nMol}$ ) auf Serotonin 5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6 Dopamin D1, D2, D3, D4, D5; cholinerge Muskarinrezeptoren (M1 - M5);  $\alpha$  1 adrenerge und Histamin H1-Rezeptoren.

In Tierverhaltensstudien 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 5HT2- 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 Ansprechraten in einem konditionierten Vermeidungstest, 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 Ansprechraten in einem Test zur Erfassung "anxiolytischer" Effekte.

Bei einer Einzeldosisuntersuchung (10 mg) mittels Positron-Emissions-Tomographie (PET) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren 5HT2A- als Dopamin D2-Rezeptor-Besetzung.

Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer Single-Photon-Emissions-Computertomographie-Studie (SPECT), dass Patienten die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D2-Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Antipsychotika 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 mit 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 seminatrium (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  $\alpha_1$ - 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 Std), 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 Std), 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 Std) 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 Std) 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 Kaukasiern, 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

Bei Nagern waren die beobachteten Symptome oraler Toxizität charakteristisch für potente Antipsychotika: Hypoaktivität, Koma, Tremor, klonische 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 ohne Todesfälle. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, erhöhte Pulszahl, erschwere Atmung, Miosis und Appetitmangel. 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 [Fläche unter der Kurve (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 zytopenetischen 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 den Studienergebnissen bei Mäusen und Ratten kann geschlossen werden, dass Olanzapin nicht karzinogen wirkt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur.) (E421)  
Mikrokristalline Cellulose  
Aspartam (E951)  
Crosovidon  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 28 oder 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**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4

Tschechische Republik

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/592/005

EU/1/09/592/010

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.12.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.08.2014

**10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJJ}

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- 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 CHARGENFREIGABE VERANTWORLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o  
Fibčhova 143, 566 17  
Vysoké Mýto  
Tschechische Republik

## **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)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in 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) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP muss eingereicht werden:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF <DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG>  
UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 5 mg Schmelztabletten

Olanzapin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Schmelztablette enthält 5 mg Olanzapin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Aspartam.

Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Schmelztabletten

56 Schmelztabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Die Tablette soll im Mund oder in einem Getränk aufgelöst werden. Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**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 LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tschechische Republik

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/592/001  
EU/1/09/592/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Olazax Disperzi 5 mg Schmelztabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****Aluminium-Blisterpackungen****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 5 mg Schmelztabletten

Olanzapin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



**ANGABEN AUF <DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG>  
UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 10 mg Schmelztabletten

Olanzapin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Schmelztablette enthält 10 mg Olanzapin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Aspartam.

Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Schmelztabletten

56 Schmelztabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Die Tablette soll sich im Mund auflösen oder in einem Getränk aufgelöst werden. Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**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 LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tschechische Republik

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/592/003  
EU/1/09/592/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Olazax Disperzi 10 mg Schmelztabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Aluminium-Blisterpackungen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 10 mg Schmelztabletten

Olanzapin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF <DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG>  
UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 15 mg Schmelztabletten

Olanzapin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Schmelztablette enthält 15 mg Olanzapin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Aspartam.

Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Schmelztabletten

56 Schmelztabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Die Tablette soll sich im Mund auflösen oder in einem Getränk aufgelöst werden. Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**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 LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tschechische Republik

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/592/004  
EU/1/09/592/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Olazax Disperzi 15 mg Schmelztabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Aluminium-Blisterpackungen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 15 mg Schmelztabletten

Olanzapin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF <DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG>  
UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 20 mg Schmelztabletten

Olanzapin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Schmelztablette enthält 20 mg Olanzapin

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Aspartam.

Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Schmelztabletten

56 Schmelztabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Die Tablette soll sich im Mund auflösen oder in einem Getränk aufgelöst werden. Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**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 LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tschechische Republik

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/592/005  
EU/1/09/592/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Olazax Disperzi 20 mg Schmelztabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Aluminium-Blisterpackungen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olazax Disperzi 20 mg Schmelztabletten

Olanzapin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Olazax Disperzi 5 mg Schmelztabletten**  
**Olazax Disperzi 10 mg Schmelztabletten**  
**Olazax Disperzi 15 mg Schmelztabletten**  
**Olazax Disperzi 20 mg Schmelztabletten**

Olanzapin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme 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 bitte 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 Olazax Disperzi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Olazax Disperzi beachten?
3. Wie ist Olazax Disperzi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Olazax Disperzi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist Olazax Disperzi und wofür wird es angewendet?**

Olazax Disperzi enthält den Wirkstoff Olanzapin. Olazax Disperzi 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, irrgen 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 Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi beachten?**

**Olazax Disperzi darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch 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.
- 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 Olazax Disperzi einnehmen.
- Bei älteren Patienten mit Demenz wird die Anwendung von Olazax Disperzi nicht empfohlen, da schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können.
- Vergleichbare Arzneimittel können ungewöhnliche Bewegungen, vor allem des Gesichts oder der Zunge, auslösen. Falls dies während der Einnahme von Olazax Disperzi auftritt, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Bei Patienten, die Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi beginnen sowie regelmäßig während der Behandlung.
- 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.
- 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**

Olazax Disperzi ist nicht für Patienten unter 18 Jahren geeignet.

## **Einnahme von Olazax Disperzi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bitte nehmen Sie während der Behandlung mit Olazax Disperzi andere Arzneimittel nur dann ein, wenn Ihr Arzt es Ihnen erlaubt. Sie können sich benommen fühlen, wenn Sie Olazax Disperzi zusammen mit Antidepressiva oder Arzneimitteln gegen Angstzustände oder zum Schlafen (Tranquilizer) nehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

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 Olazax Disperzi Dosis zu ändern

#### **Einnahme von Olazax Disperzi zusammen mit Alkohol**

Trinken Sie keinen Alkohol, wenn Sie mit Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollten Sie unter einer Olazax Disperzi Behandlung nicht stillen.

Bei neugeborenen Babies von Müttern, die Olazax Disperzi 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 das Bedienen von Maschinen**

Es besteht die Gefahr, dass Sie sich benommen fühlen, wenn Ihnen Olazax Disperzi gegeben wurde. Wenn dies eintritt, führen Sie kein Fahrzeug und benutzen Sie keine Maschinen. Sagen Sie es Ihrem Arzt.

**Olazax Disperzi enthält Aspartam** Patienten, die Phenylalanin nicht einnehmen können, sollten beachten, dass Olazax Disperzi Aspartam enthält, woraus Phenylalanin gebildet wird. Das kann bei Personen mit Phenylketonurie schädlich sein.

### **3. Wie ist Olazax Disperzi 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 ganz sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Olazax Disperzi Tabletten und wie lange Sie diese einnehmen sollen. Die tägliche Olazax Disperzi Dosis beträgt zwischen 5 mg und 20 mg. Falls Ihre Symptome wieder auftreten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Hören Sie jedoch nicht auf Olazax Disperzi einzunehmen, es sei denn Ihr Arzt sagt es Ihnen.

Sie sollten Ihre Olazax Disperzi 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. Olazax Disperzi Schmelztabletten sind zum Einnehmen.

Sie können die Tablette auch in ein volles Glas oder eine volle Tasse mit Wasser oder einer geeigneten Flüssigkeit (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) geben und umrühren. Trinken Sie die Lösung sofort.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Olazax Disperzi eingenommen haben, als Sie sollten**

Patienten, die mehr Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi abbrechen**

Beenden Sie die Einnahme nicht, nur weil Sie sich besser fühlen. Es ist wichtig, dass Sie Olazax Disperzi so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt.

Wenn Sie plötzlich aufhören Olazax Disperzi 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, fragen Sie 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 allergische Reaktionen wie zum Beispiel durch Arzneimittel verursachter Hautausschlag mit einer Erhöhung der Zahl eosinophiler Granulozyten und weiteren systemischen Symptomen (DRESS). Bei DRESS kommt es anfangs zu grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht und anschließend zu einem sich ausbreitenden Ausschlag, erhöhte Temperatur, vergrößerten Lymphknoten, erhöhten Leberwerten und einer Erhöhung der Zahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), was in Blutuntersuchungen zu sehen ist.

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 Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi aufzubewahren?**

### **Bewahren Sie dieses Arzneimittel unzugänglich für Kinder auf.**

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar Bis/verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

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 Olazax Disperzi enthält**

- Der Wirkstoff ist Olanzapin.
- Jede Olazax Disperzi Tablette enthält 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg Olanzapin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph. Eur.) (E421), mikrokristalline Cellulose, Aspartam (E951), Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

### **Wie Olazax Disperzi aussieht und Inhalt der Packung**

Olazax Disperzi 5 mg:

Gelbe, runde, flache Schmelztabletten mit abgeschrägten Rändern und der Prägung ‚B‘ auf einer Seite.  
Olazax Disperzi 10 mg:

Gelbe, runde, flache Schmelztabletten mit abgeschrägten Rändern und der Prägung ‚OL‘ auf einer Seite und ‚D‘ auf der anderen Seite.

Olazax Disperzi 15 mg:

Gelbe, runde, flache Schmelztabletten mit abgeschrägten Rändern und der Prägung ‚OL‘ auf einer Seite und ‚E‘ auf der anderen Seite.

Olazax Disperzi 20 mg:

Gelbe, runde, flache Schmelztabletten mit abgeschrägten Rändern und der Prägung ‚OL‘ auf einer Seite und ‚F‘ auf der anderen Seite.

Olazax Disperzi 5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg Schmelztabletten sind in Aluminiumfolie-Blisterpackungen mit 28, 56 Schmelztabletten erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4

Tschechische Republik

### **Hersteller**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4

Tschechische Republik

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.**

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

#### **ANHANG IV**

#### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**



## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Olanzapin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Nach der Überprüfung von Fallberichten in der britischen Sentinel-Datenbank, der EudraVigilance-Datenbank und der Literaturrecherche wurde am 14. Februar 2019 von der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA: britischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte) ein Signal für Hypersalivation unter der Gabe von Olanzapin identifiziert und vom PRAC validiert.

Auf Grundlage der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Signalanalyse, einschließlich mechanistischer Plausibilität, der Anzahl der Fälle, bei denen das Arzneimittel abgesetzt bzw. ein erneuter Therapieversuch unternommen wurde (Dechallenge / Rechallenge-Fälle) und ein starker zeitlicher Zusammenhang festgestellt wurde, ist das PRAC der Ansicht, dass eine Hypersalivation mit Olanzapin in Verbindung gebracht werden kann, und die Nebenwirkung Hypersalivation in die Produktinformation aufgenommen werden sollte.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Olanzapin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Olanzapin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.