

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 2,5 mg überzogene Tabletten
ZYPREXA 5 mg überzogene Tabletten
ZYPREXA 7,5 mg überzogene Tabletten
ZYPREXA 10 mg überzogene Tabletten
ZYPREXA 15 mg überzogene Tabletten
ZYPREXA 20 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ZYPREXA 2,5 mg überzogene Tabletten

Jede überzogene Tablette enthält 2,5 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede überzogene Tablette enthält 102 mg Lactose-Monohydrat.

ZYPREXA 5 mg überzogene Tabletten

Jede überzogene Tablette enthält 5 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede überzogene Tablette enthält 156 mg Lactose-Monohydrat.

ZYPREXA 7,5 mg überzogene Tabletten

Jede überzogene Tablette enthält 7,5 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede überzogene Tablette enthält 234 mg Lactose-Monohydrat.

ZYPREXA 10 mg überzogene Tabletten

Jede überzogene Tablette enthält 10 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede überzogene Tablette enthält 312 mg Lactose-Monohydrat.

ZYPREXA 15 mg überzogene Tabletten

Jede überzogene Tablette enthält 15 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede überzogene Tablette enthält 178 mg Lactose-Monohydrat.

ZYPREXA 20 mg überzogene Tabletten

Jede überzogene Tablette enthält 20 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede überzogene Tablette enthält 238 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

überzogene Tablette

ZYPREXA 2,5 mg überzogene Tabletten

Runde, weiße überzogene Tabletten mit dem Aufdruck "ZYP" und der Kennnummer "2.5".

ZYPREXA 5 mg überzogene Tabletten

Runde, weiße überzogene Tabletten mit dem Aufdruck "ZYP" und der Kennnummer "5".

ZYPREXA 7,5 mg überzogene Tabletten

Runde, weiße überzogene Tabletten mit dem Aufdruck "ZYP" und der Kennnummer "7.5".

ZYPREXA 10 mg überzogene Tabletten

Runde, weiße überzogene Tabletten mit dem Aufdruck "ZYP" und der Kennnummer "10".

ZYPREXA 15 mg überzogene Tabletten

Elliptische, blaue überzogene Tabletten mit der Prägung "ZYP" und der Kennnummer "15".

ZYPREXA 20 mg überzogene Tabletten

Elliptische, rosa überzogene Tabletten mit der Prägung "ZYP" und der Kennnummer "20".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

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

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

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

Während der Behandlung einer Schizophrenie, einer manischen Episode und zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5 - 20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepasst werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen

Beurteilung und im Allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen. Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird. Bei einer Beendigung der Olanzapin-Behandlung sollte eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere

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

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

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

Raucher

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

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen. Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Demenz-assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA 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 hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Neutropenie

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

Absetzen der Behandlung

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

QT-Intervall

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

Thromboembolien

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

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

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

Krampfanfälle

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

Spätdyskinesien

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

Orthostatische Hypotonie

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

Plötzlicher Herztod

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

Kinder und Jugendliche

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Verminderte Bioverfügbarkeit

Aktivkohle vermindert die Bioverfügbarkeit von oralem Olanzapin um 50 - 60 % und sollte mindestens zwei Stunden vor oder nach Olanzapin eingenommen werden. Fluoxetin (ein CYP2D6 Hemmstoff), Einzeldosen von Antazida (Aluminium, Magnesium) oder Cimetidin haben keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Möglicher Einfluss von Olanzapin auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

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

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

QTc-Intervall

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

In einer Studie mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die 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, muss der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglyceridspiegel ^{2,5}	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich	Hypothermie ¹²	

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

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
	Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Licht- überempfind- lichkeits- reaktionen Alopezie		
				Arzneimittel- induzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittel- entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion bei Männern erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustver- größerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomas- tie/Brustver- größerung bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber ¹⁰			

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

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

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

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

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

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

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze. Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

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

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1 %. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger (> 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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 7 %) schien häufiger in der jugendlichen Population aufzutreten im Vergleich zu Erwachsenen mit ähnlicher Exposition. Das Ausmaß der Gewichtszunahme und der Anteil an jugendlichen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtszunahme entwickelten, war größer bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) als bei Kurzzeittherapie.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

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

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

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

Behandlung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten ($K_i < 100$ nMol) auf Serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ Dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerge Muskarinrezeptoren (M₁ - M₅); α_1 adrenerge und Histamin H₁-Rezeptoren. In 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 Ansprechrate 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 Ansprechrate in einem Test zur Erfassung "anxiolytischer" Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Positron Emissions Tomographie (PET) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren 5HT_{2A}- 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 bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 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

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: 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. Todesfälle traten nicht auf. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, Tachykardie, erschwerte Atmung, Miosis und Anorexie. Bei Affen führten orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht zu Erschöpfungszuständen und bei höheren Dosen zu Dämmerzuständen.

Chronische Toxizität

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

Hämatologische Toxizität

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

Reproduktionstoxizität

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

Mutagenität

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

Karzinogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Hyprolose
Crospovidon
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat

Tablettenfilm

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg und 10 mg überzogene Tabletten

Hypromellose
Farbmischung weiß (Hypromellose, Titandioxid E 171, Macrogol, Polysorbat 80)
Carnaubawachs

ZYPREXA 15 mg überzogene Tabletten

Hypromellose
Farbmischung hellblau (Titandioxid E 171, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Farbstoff Indigocarmin (E132))
Carnaubawachs

ZYPREXA 20 mg überzogene Tabletten

Hypromellose
Farbmischung rosa (Titandioxid E 171, Macrogol, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Eisen(III)-oxid (E172))
Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

ZYPREXA 2,5 mg überzogene Tabletten
2 Jahre.

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg überzogene Tabletten
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit kalt-gepressten Aluminiumblisterpackungen, 28, 35, 56, 70 oder 98 Tabletten pro Packung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/96/022/002 – ZYPREXA - 2,5 mg - überzogene Tabletten - 28 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/019 – ZYPREXA - 2,5 mg - überzogene Tabletten - 56 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/023 – ZYPREXA – 2,5 mg - überzogene Tabletten - 35 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/029 – ZYPREXA – 2,5 mg - überzogene Tabletten - 70 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/035 – ZYPREXA – 2,5 mg - überzogene Tabletten - 98 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/004 - ZYPREXA - 5 mg - überzogene Tabletten - 28 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/020 - ZYPREXA - 5 mg - überzogene Tabletten - 56 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/024 - ZYPREXA - 5 mg - überzogene Tabletten - 35 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/030 - ZYPREXA - 5 mg - überzogene Tabletten - 70 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/036 - ZYPREXA - 5 mg - überzogene Tabletten - 98 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/011 - ZYPREXA - 7.5 mg - überzogene Tabletten - 28 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/006 - ZYPREXA - 7.5 mg - überzogene Tabletten - 56 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/025 - ZYPREXA – 7.5 mg - überzogene Tabletten - 35 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/031 - ZYPREXA – 7.5 mg - überzogene Tabletten - 70 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/037 - ZYPREXA - 7.5 mg - überzogene Tabletten - 98 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/009 - ZYPREXA - 10 mg - überzogene Tabletten - 28 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/010 - ZYPREXA - 10 mg - überzogene Tabletten - 56 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/026 - ZYPREXA - 10 mg - überzogene Tabletten - 35 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/032 - ZYPREXA - 10 mg - überzogene Tabletten - 70 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/038 - ZYPREXA - 10 mg - überzogene Tabletten - 98 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/012 - ZYPREXA - 15 mg - überzogene Tabletten - 28 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/021 - ZYPREXA - 15 mg - überzogene Tabletten - 56 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/027 - ZYPREXA - 15 mg - überzogene Tabletten - 35 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/033 - ZYPREXA - 15 mg - überzogene Tabletten - 70 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/039 - ZYPREXA - 15 mg - überzogene Tabletten - 98 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/014 - ZYPREXA - 20 mg - überzogene Tabletten - 28 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/022 - ZYPREXA - 20 mg - überzogene Tabletten - 56 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/028 - ZYPREXA - 20 mg - überzogene Tabletten - 35 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/034 - ZYPREXA - 20 mg - überzogene Tabletten - 70 Tabletten in einer Packung.
EU/1/96/022/040 - ZYPREXA - 20 mg - überzogene Tabletten - 98 Tabletten in einer Packung.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. September 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. September 2006

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Olanzapin. Nach Zubereitung enthält jeder ml der Lösung 5 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Gelbes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist angezeigt zur schnellen Beherrschung von Agitiertheit und gestörtem Verhalten bei Patienten mit Schizophrenie oder manischen Episoden, wenn eine orale Therapie nicht geeignet ist. Die Behandlung mit ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte sobald als möglich beendet und mit der oralen Anwendung von Olanzapin begonnen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Zur intramuskulären Anwendung. Nicht intravenös oder subkutan anwenden. ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist nur für eine kurzzeitige Anwendung bestimmt, für nicht länger als an drei aufeinanderfolgenden Tagen.

Die Höchstdosis für Olanzapin (einschließlich aller Olanzapin Darreichungsformen) beträgt 20 mg.

Die empfohlene Initialdosis für eine Olanzapin Injektion beträgt 10 mg, als Einzeldosis intramuskulär injiziert. Entsprechend dem individuellen klinischen Zustand kann eine niedrigere Dosis (5 mg oder 7,5 mg) gegeben werden, wobei auch Arzneimittel berücksichtigt werden sollten, die bereits entweder zur Aufrechterhaltung der Besserung oder zur Akutbehandlung gegeben wurden (siehe Abschnitt 4.4). Eine zweite Injektion (5-10 mg) kann abhängig vom individuellen klinischen Zustand 2 Stunden nach der ersten Injektion, gegeben werden. Innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden dürfen nicht mehr als 3 Injektionen gegeben werden und die tägliche Höchstdosis von 20 mg Olanzapin (einschließlich aller Darreichungsformen) darf nicht überschritten werden.

ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte entsprechend der Empfehlung im Abschnitt 6.6 zubereitet werden.

Weitere Information zur Fortsetzung der Behandlung mit oralem Olanzapin (5 bis 20 mg täglich) siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu ZYPREXA Filmtabletten oder ZYPREXA VELOTAB Schmelztabletten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Bei älteren Patienten (> 60 Jahre) wird eine Anfangsdosis von 2,5 - 5 mg empfohlen. Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten (siehe Abschnitt 4.4) kann 2 Stunden nach der ersten Injektion eine zweite Injektion 2,5 - 5 mg, gegeben werden. Innerhalb von 24 Stunden dürfen nicht mehr als 3 Injektionen gegeben werden und die tägliche Höchstdosis von 20 mg Olanzapin (einschließlich aller Darreichungsformen) darf nicht überschritten werden.

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

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

Raucher

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

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen. Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern. ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

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

Die Wirksamkeit von IM Olanzapin wurde bei Patienten mit Agitiertheit und gestörtem Verhalten aufgrund von anderen Erkrankungen als einer Schizophrenie oder manischen Episoden nicht nachgewiesen.

Instabile internistische Zustände

IM Olanzapin darf bei Patienten mit instabilen Zuständen, wie akutem Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, schwerer Hypotonie und/oder Bradykardie, Sick Sinus Syndrom oder im Anschluss an eine Herzoperation nicht gegeben werden. Wenn die Vorgeschichte des Patienten in Bezug auf diese instabilen Zustände nicht herausgefunden werden kann, müssen Nutzen und Risiken von IM Olanzapin im Vergleich zu alternativen Behandlungen erwogen werden.

Gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen und anderen Arzneimitteln

Besondere Vorsicht ist notwendig bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, die einen ähnlichen Einfluss auf die Hämodynamik haben wie intramuskuläres Olanzapin einschließlich anderer Antipsychotika (oral und/oder intramuskulär) und Benzodiazepine (siehe Abschnitt 4.5). Sehr

selten (< 0,01 %) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit IM Olanzapin und Hypotonie, Bradykardie, Atemdepression und Todesfällen berichtet, insbesondere bei Patienten, die Benzodiazepine und/oder andere Antipsychotika erhielten. (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Injektion von intramuskulärem Olanzapin und einem parenteralen Benzodiazepin wird nicht empfohlen aufgrund der Möglichkeit für eine übermäßige Sedierung, kardiorespiratorische Depression und in sehr seltenen Fällen Tod (siehe Abschnitte 4.5 und 6.2). Wenn eine Behandlung des Patienten mit einem parenteralen Benzodiazepin für notwendig erachtet wird, sollte dieses nicht früher als eine Stunde nach der IM Olanzapin Injektion gegeben werden.

Wenn der Patient ein parenterales Benzodiazepin erhalten hat, darf die Gabe von IM Olanzapin nur nach sorgfältiger Begutachtung des klinischen Zustands in Betracht gezogen werden und der Patient muss sorgfältig hinsichtlich übermäßiger Sedierung und kardialer oder Atemdepression überwacht werden.

Hypotonie

Es ist äußerst wichtig, dass Patienten, die Olanzapin intramuskulär erhalten, engmaschig überwacht werden hinsichtlich Hypotonie, einschließlich orthostatischer Hypotonie, Bradyarrhythmie und/oder Hypoventilation, insbesondere während der ersten 4 Stunden nach der Injektion. Wenn es klinisch angezeigt ist, muss die engmaschige Überwachung danach fortgesetzt werden. Blutdruck, Puls, Atemfrequenz und Bewusstseinslage müssen regelmäßig überwacht werden und wenn notwendig, muss eine entsprechende Behandlung durchgeführt werden.

Wenn Patienten nach der Injektion schwindlig oder benommen sind, müssen sie solange liegen bleiben, bis durch Untersuchungen eine Hypotonie, einschließlich einer orthostatischen Hypotonie, eine Bradyarrhythmie und/oder eine Hypoventilation ausgeschlossen wurden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von IM Olanzapin wurde bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelvergiftung (sowohl durch verschriebene als auch durch illegale Arzneimittel) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

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 dopaminergem 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 eines Antiparkinson-Arzneimittels (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 ZYPREXA 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 ZYPREXA 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 mit oraler Anwendung 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 hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Neutropenie

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

Absetzen der Behandlung

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

QT-Intervall

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

Thromboembolien

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

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

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

Krampfanfälle

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

Spätdyskinesien

In vergleichenden Studien mit oraler Anwendung 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 abubrechen. Diese Symptome können sich zeitweilig verschlechtern oder auch erst nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Orthostatische Hypotonie

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

Plötzlicher Herztod

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

IM Olanzapin wurde bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelvergiftung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Alkohol konsumieren bzw. Arzneimittel erhalten, die eine Hypotonie, Bradykardie, Atemdepression oder Depression des Zentralnervensystems induzieren können (siehe Abschnitt 4.4).

Mögliche Interaktion nach intramuskulärer Injektion

In einer Studie mit einer einzelnen intramuskulären Dosis von 5 mg Olanzapin, die 1 Stunde vor 2 mg Lorazepam intramuskulär (metabolisiert durch Glukoronidierung) gegeben wurde, war die Pharmakokinetik beider Substanzen unverändert. Die Kombination verstärkte jedoch die mit beiden Arzneimitteln allein beobachtete Schläfrigkeit. Die gleichzeitige Injektion von Olanzapin und einem parenteralen Benzodiazepin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 6.2).

Mögliche Wechselwirkungen, die Olanzapin beeinflussen

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

Induktion von CYP 1A2

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

Hemmung von CYP 1A2

Für Fluvoxamin, einen spezifischen CYP 1A2 Hemmstoff, wurde eine signifikante Hemmung des Olanzapin Metabolismus gezeigt. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin C_{max} nach Fluvoxamin betrug bei weiblichen Nichtrauchern 54 % und bei männlichen Rauchern 77 %. Die durchschnittliche Zunahme der Olanzapin AUC betrug 52 % bzw. 108 %. Bei Patienten, die

Fluvoxamin oder einen anderen CYP 1A2 Hemmer wie Ciprofloxacin anwenden, muss eine niedrigere Anfangsdosis von Olanzapin in Betracht gezogen werden. Eine Reduzierung der Olanzapin-Dosis muss in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem CYP1A2 Hemmer begonnen wird.

Verminderte Bioverfügbarkeit

Aktivkohle vermindert die Bioverfügbarkeit von 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. (siehe Abschnitt 6.2).

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

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

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

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

QTc-Intervall

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

In einer Studie mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die 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, muss der Patient vor dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine häufige (1 - 10 %) unerwünschte Wirkung im Zusammenhang mit der Anwendung von intramuskulärem Olanzapin in klinischen Prüfungen war Schläfrigkeit.

Nach der Markteinführung wurden sehr selten im zeitlichen Zusammenhang mit einer IM Olanzapin Behandlung Fälle von Atemdepression, Hypotonie oder Bradykardie oder Todesfälle berichtet, im allgemeinen bei Patienten, die gleichzeitig Benzodiazepine und/oder andere Antipsychotika erhielten oder die mit höheren als den empfohlenen Olanzapin Dosen behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die folgende Tabelle basiert auf den unerwünschten Wirkungen und Laboruntersuchungen während der klinischen Prüfungen mit ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Herzerkrankungen <i>Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i> Bradykardie mit oder ohne Hypotonie oder Synkope <i>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):</i> Sinus Pause
Gefäßerkrankungen <i>Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i> Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
Respiratorische Funktionsstörungen <i>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):</i> Hypoventilation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i> Unbehagen an der Injektionsstelle

Die weiter unten aufgeführten unerwünschten Wirkungen wurden nach der oralen Anwendung und nach intramuskulärer Injektion mit verlängerter Freisetzung von Olanzapin beobachtet, können aber auch nach der Gabe von ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung auftreten.

Erwachsene

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $<$

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

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglyceridspiegel ^{2,5} Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ^{11, 13} Restless Legs Syndrom ¹¹	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7, 12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QT _c -Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Geblähtes Abdomen ⁹ Hypersalivation ¹¹	Pankreatitis ¹¹	
Leber- und Gallenerkrankungen				
	vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		7
				Arzneimittel-induzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittelent-

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
				zugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion bei Männern erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustver- größerungen Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomas- tie/Brustver- größerungen bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber ¹⁰			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmaprolaktin- spiegel ⁸	Erhöhte alkalische Phosphatase- Werte ¹⁰ Hohe Kreatinphospho- kinase(CK)- Werte ¹¹ Hohe Gamma- Glutamyltrans- ferase(GGT)- Werte ¹⁰ Hohe Harnsäure- Werte ¹⁰	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

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

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

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

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

⁵ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,69$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 2,26$ mmol/l) anstiegen.

Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,69$ mmol/l- $< 2,26$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 2,26$ mmol/l) waren sehr häufig.

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

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

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

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

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

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

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

¹³ Aufgelistete und beobachtete unerwünschte Effekte nach Verabreichung von oralem und LAIM Olanzapin, die möglicherweise auch nach einer Verabreichung von RAIM Olanzapin auftreten können.

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 Zunahme der mittleren Blutglukose-Werte ab.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze. Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

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

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1 %. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und

Lithium oder Valproat kam es häufiger (> 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 ≥ 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 ≥ 7 % gegenüber dem Ausgangswert verbunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

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

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Olanzapin.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (K_i ; < 100 nMol) auf Serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ Dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerge Muskarinrezeptoren (M₁ - M₅); α_1 adrenerge und Histamin H₁-Rezeptoren. In 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 Ansprechrate 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 Ansprechrate in einem Test zur Erfassung "anxiolytischer" Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Positron Emissions Tomographie (PET) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren 5HT_{2A}- 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 oralem Olanzapin bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.

In einer multinationalen, vergleichenden Doppelblindstudie bei Schizophrenie, schizoaffektiven und verwandten Störungen an 1481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich oral verabreichtes 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 nach oraler Gabe wirksamer als Placebo und Valproat seminatium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte nach oraler Gabe 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Pharmakokinetikstudie mit gesunden Probanden ergab eine 5 mg Dosis von ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung eine maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$), die etwa 5 mal so hoch war wie nach der Gabe einer gleich großen oralen Dosis. Die $C_{\max}$ tritt nach intramuskulärer Anwendung früher auf als nach oraler Anwendung (15 - 45 Minuten gegenüber 5 - 8 Stunden). Wie bei oraler Gabe sind $C_{\max}$ und Fläche unter der Kurve nach intramuskulärer Anwendung direkt proportional zur verabreichten Dosis. Für die gleiche Olanzapin-Dosis, intramuskulär und oral angewendet, sind die damit zusammenhängenden Flächen unter der Kurve, Halbwertszeiten, Clearance und die Verteilungsvolumina sehr ähnlich. Die Metabolisierung nach intramuskulärer und oraler Anwendung ist ähnlich.

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

Im folgenden werden zusätzliche pharmakokinetische Daten nach der oralen Verabreichung von Olanzapin beschrieben.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war nach oraler Gabe von Olanzapin 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, denen Olanzapin oral gegeben wurde, 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

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: Hypoaktivität, Koma, Tremor, 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. Todesfälle traten nicht auf. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, Tachykardie, erschwerte Atmung, Miosis und Anorexie. Bei Affen führten orale Einzeldosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht zu Erschöpfungszuständen und bei höheren Dosen zu Dämmerzuständen.

Chronische Toxizität

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

Hämatologische Toxizität

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

Reproduktionstoxizität

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

Mutagenität

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

Karzinogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Weinsäure, E334
Salzsäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten.

Olanzapin zur Injektion darf nicht in einer Spritze mit Diazepam zur Injektion kombiniert werden, da es zu Ausfällungen kommt, wenn diese Substanzen gemischt werden.

Lorazepam zur Injektion darf nicht zur Zubereitung von Olanzapin zur Injektion verwendet werden, da diese Kombination zu einer längeren Auflösungszeit führt.

Olanzapin zur Injektion darf nicht in einer Spritze mit Haloperidol zur Injektion gemischt werden, da der niedrigere pH-Wert dieser Mischung mit der Zeit zu einer Zersetzung von Olanzapin führt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver: 3 Jahre
Lösung (nach Zubereitung): 1 Stunde. Nicht einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für die Lagerungsbedingungen des zubereiteten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I, 5 ml Glas-Durchstechflasche. Eine Faltschachtel enthält 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bereiten Sie ZYPREXA mit Wasser für Injektionszwecke mittels aseptischer Standardtechniken für die Zubereitung parenteraler Produkte zu. Es dürfen keine anderen Lösungsmittel zum Auflösen verwendet werden. (Siehe Abschnitt 6.2).

1. Ziehen Sie 2,1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer sterilen Spritze auf. Injizieren Sie sie in die ZYPREXA Durchstechflasche.
2. Drehen Sie die Flasche solange, bis der Inhalt vollständig gelöst ist und eine gelb gefärbte Lösung vorliegt. Die Flasche enthält 11,0 mg Olanzapin als Lösung zu 5 mg/ml (1 mg Olanzapin bleibt in der Flasche zurück, so dass 10 mg Olanzapin angewendet werden können).
3. Die folgende Tabelle gibt das zu injizierende Volumen für die Gabe verschiedener Dosen Olanzapin an.

Dosis (mg)	zu injizierendes Volumen (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Injizieren Sie die Lösung intramuskulär. Nicht intravenös oder subkutan injizieren.
5. Entsorgen Sie die Spritze und nicht verwendete Lösung entsprechend geeigneter klinischer Praxis.
6. Verwenden Sie die Lösung innerhalb 1 Stunde nach Zubereitung.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu überprüfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/96/022/016- ZYPREXA- Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Durchstechflasche
EU/1/96/022/017- ZYPREXA- Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Durchstechflaschen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. September 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. September 2006

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

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

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 (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Überzogene Tabletten:

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Deutschland.

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

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

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

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Deutschland.

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

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

FALTSCHACHTEL ÜBERZOGENE TABLETTEN IN BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 2,5 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede überzogene Tablette enthält 2,5 mg Olanzapin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat, bitte beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 überzogene Tabletten
35 überzogene Tabletten
56 überzogene Tabletten
70 überzogene Tabletten
98 überzogene Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/022/002 28 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/023 35 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/019 56 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/029 70 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/035 98 überzogene Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ZYPREXA 2,5 mg

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

ZYPREXA 2,5 mg ÜBERZOGENE TABLETTEN: BLISTERFOLIENBESCHRIFTUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 2,5 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CHEPLAPHARM

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FALTSCHACHTEL MIT ÜBERZOGENEN TABLETTEN IN BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 5 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede überzogene Tablette enthält 5 mg Olanzapin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat, bitte beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 überzogene Tabletten
35 überzogene Tabletten
56 überzogene Tabletten
70 überzogene Tabletten
98 überzogene Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/022/004 28 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/024 35 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/020 56 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/030 70 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/036 98 überzogene Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ZYPREXA 5 mg

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

ZYPREXA 5 mg ÜBERZOGENE TABLETTEN: BLISTERFOLIENBESCHRIFTUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 5 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CHEPLAPHARM

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FALTSCHACHTEL MIT ÜBERZOGENEN TABLETTEN IN BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 7,5 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede überzogene Tablette enthält 7,5 mg Olanzapin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat, bitte beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 überzogene Tabletten
35 überzogene Tabletten
56 überzogene Tabletten
70 überzogene Tabletten
98 überzogene Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/022/011 28 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/025 35 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/006 56 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/031 70 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/037 98 überzogene Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ZYPREXA 7,5 mg

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

ZYPREXA 7,5 mg ÜBERZOGENE TABLETTEN: BLISTERFOLIENBESCHRIFTUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 7,5 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CHEPLAPHARM

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FALTSCHACHTEL MIT ÜBERZOGENEN TABLETTEN IN BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 10 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede überzogene Tablette enthält 10 mg Olanzapin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat, bitte beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 überzogene Tabletten
35 überzogene Tabletten
56 überzogene Tabletten
70 überzogene Tabletten
98 überzogene Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/022/009 28 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/026 35 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/010 56 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/032 70 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/038 98 überzogene Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ZYPREXA 10 mg

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

ZYPREXA 10 mg ÜBERZOGENE TABLETTEN: BLISTERFOLIENBESCHRIFTUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 10 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CHEPLAPHARM

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FALTSCHACHTEL MIT ÜBERZOGENEN TABLETTEN IN BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 15 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede überzogene Tablette enthält 15 mg Olanzapin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat, bitte beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 überzogene Tabletten
35 überzogene Tabletten
56 überzogene Tabletten
70 überzogene Tabletten
98 überzogene Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/022/012 28 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/027 35 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/021 56 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/033 70 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/039 98 überzogene Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ZYPREXA 15 mg

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**ZYPREXA 15 mg ÜBERZOGENE TABLETTEN: BLISTERFOLIENBESCHRIFTUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZYPREXA 15 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CHEPLAPHARM

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FALTSCHACHTEL MIT ÜBERZOGENEN TABLETTEN IN BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 20 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede überzogene Tablette enthält 20 mg Olanzapin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat, bitte beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 überzogene Tabletten
35 überzogene Tabletten
56 überzogene Tabletten
70 überzogene Tabletten
98 überzogene Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/022/014 28 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/028 35 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/022 56 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/034 70 überzogene Tabletten

EU/1/96/022/040 98 überzogene Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ZYPREXA 20 mg

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

ZYPREXA 20 mg ÜBERZOGENE TABLETTEN: BLISTERFOLIENBESCHRIFTUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 20 mg überzogene Tabletten
Olanzapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CHEPLAPHARM

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FALTSCHACHTEL MIT DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPREXA 10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Olanzapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Olanzapin. Nach Zubereitung enthält jeder ml der Lösung 5 mg Olanzapin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat, Weinsäure, Salzsäure, Natriumhydroxid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 1 Durchstechflasche
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung. Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Lösung innerhalb einer Stunde verwenden

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Spritze und nichtverwendete Lösung auf geeignete Weise entsorgen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/022/016 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 1 Durchstechflasche
EU/1/96/022/017 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 10 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ZYPREXA 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ZYPREXA 10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Olanzapin
Zur i.m. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Lösung innerhalb einer Stunde verwenden

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg Olanzapin pro Durchstechflasche

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zyprexa 2,5 mg überzogene Tabletten
Zyprexa 5 mg überzogene Tabletten
Zyprexa 7,5 mg überzogene Tabletten
Zyprexa 10 mg überzogene Tabletten
Zyprexa 15 mg überzogene Tabletten
Zyprexa 20 mg überzogene Tabletten
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 dieselben 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 ZYPREXA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZYPREXA beachten?
3. Wie ist ZYPREXA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZYPREXA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ZYPREXA und wofür wird es angewendet?

ZYPREXA enthält den Wirkstoff Olanzapin. ZYPREXA gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden, und wird zur Behandlung der folgenden Krankheitsbilder eingesetzt:

- Schizophrenie, einer Krankheit mit Symptomen wie Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht wirklich da sind, irrigen Überzeugungen, ungewöhnlichem Misstrauen und Rückzug von der Umwelt. Patienten mit dieser Krankheit können sich außerdem depressiv, ängstlich oder angespannt fühlen.
- mäßig schwere bis schwere manische Episoden, einem Zustand mit Symptomen wie Aufgeregtheit und Hochstimmung.

Es konnte gezeigt werden, dass ZYPREXA 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 ZYPREXA beachten?

ZYPREXA 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 ZYPREXA einnehmen.

- Bei älteren Patienten mit Demenz wird die Anwendung von ZYPREXA 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 ZYPREXA auftritt, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- 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.
- Bei Patienten, die ZYPREXA 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA beginnen sowie regelmäßig während der Behandlung.
- 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
- Salzverlust aufgrund 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

ZYPREXA ist nicht für Patienten unter 18 Jahren geeignet.

Einnahme von ZYPREXA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte nehmen Sie während der Behandlung mit ZYPREXA andere Arzneimittel nur dann ein, wenn Ihr Arzt es Ihnen erlaubt. Sie können sich benommen fühlen, wenn Sie ZYPREXA 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 ZYPREXA Dosis zu ändern.

Einnahme von ZYPREXA zusammen mit Alkohol

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

Bei neugeborenen Babies von Müttern, die ZYPREXA 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 ZYPREXA gegeben wurde. Wenn dies eintritt, führen Sie kein Fahrzeug und benutzen Sie keine Maschinen. Sagen Sie es Ihrem Arzt.

ZYPREXA enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist ZYPREXA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

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

Sie sollten Ihre ZYPREXA-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. ZYPREXA überzogene Tabletten sind zum Einnehmen. Bitte schlucken Sie ZYPREXA-Tabletten unzerkaut mit Wasser.

Wenn Sie eine größere Menge von ZYPREXA eingenommen haben, als Sie sollten

Patienten, die eine größere Menge ZYPREXA 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA abbrechen

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

Wenn Sie plötzlich aufhören ZYPREXA 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 schmerzhaftere 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, erhöhter 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel unzugänglich für Kinder auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

ZYPREXA in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

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 ZYPREXA enthält

- Der Wirkstoff ist Olanzapin. Jede ZYPREXA-Tablette enthält entweder 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg oder 20 mg des Wirkstoffs. Die genaue Menge steht auf Ihrer ZYPREXA-Tabletten Packung.
- Die sonstigen Bestandteile sind
 - (Tablettenkern) Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Croscopovidon, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat und
 - (Tablettenfilm) Hypromellose, Titandioxid (E171) und Carnaubawachs.
- Zusätzlich enthalten die verschiedenen ZYPREXA-Tablettenstärken die folgenden Bestandteile:

TABLETTENSTÄRKE

SONSTIGE BESTANDTEILE

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg und 10 mg Tabletten

(Tablettenfilm) Macrogol, Polysorbat 80

ZYPREXA 15 mg Tabletten

(Tablettenfilm) Triacetin und der Farbstoff Indigocarmin (E 132)

ZYPREXA 20 mg Tabletten

(Tablettenfilm) Macrogol und Eisen(III)-oxid (E 172)

Wie ZYPREXA aussieht und Inhalt der Packung

ZYPREXA 2,5 mg überzogene Tabletten sind weiß und bedruckt mit „ZYP“ und dem Identifikationscode „2.5“.

ZYPREXA 5 mg überzogene Tabletten sind weiß und bedruckt mit „ZYP“ und dem Identifikationscode „5“.

ZYPREXA 7,5 mg überzogene Tabletten sind weiß und bedruckt mit „ZYP“ und dem Identifikationscode „7.5“.

ZYPREXA 10 mg überzogene Tabletten sind weiß und bedruckt mit „ZYP“ und dem Identifikationscode „10“.

ZYPREXA 15 mg überzogene Tabletten sind blau mit der Prägung „ZYP“ und dem Identifikationscode „15“.

ZYPREXA 20 mg überzogene Tabletten sind rosa mit der Prägung „ZYP“ und dem Identifikationscode „20“.

ZYPREXA ist in Packungen mit 28, 35, 56, 70 oder 98 Tabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Fidelio Healthcare Limburg GmbH, Mundipharmastraße 2, 65549 Limburg an der Lahn, Deutschland

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

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

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ZYPREXA 10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Olanzapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist ZYPREXA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ZYPREXA beachten?
3. Wie ist ZYPREXA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZYPREXA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ZYPREXA und wofür wird es angewendet?

ZYPREXA enthält den Wirkstoff Olanzapin. ZYPREXA zur Injektion gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden, und wird angewendet zur Behandlung der Symptome Agitiertheit und gestörtes Verhalten, die bei den folgenden Krankheitsbildern auftreten können:

- Schizophrenie, einer Krankheit mit Symptomen wie Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht wirklich da sind, irrigen Überzeugungen, ungewöhnlichem Misstrauen und Rückzug von der Umwelt. Menschen mit dieser Krankheit können sich außerdem depressiv, ängstlich oder angespannt fühlen.
- Manie, einem Zustand mit Symptomen wie Aufgeregtheit und Hochstimmung.

ZYPREXA zur Injektion wird angewendet, wenn eine schnelle Behandlung von Agitiertheit und gestörtem Verhalten erforderlich ist und die Behandlung mit ZYPREXA Tabletten nicht angebracht ist. Ihr Arzt wird Ihre Behandlung sobald es angebracht ist in ZYPREXA Tabletten ändern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ZYPREXA beachten?

ZYPREXA 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, sollte ZYPREXA bei Ihnen nicht angewendet werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie ZYPREXA zur Injektion erhalten.

- Sagen Sie es dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, falls Sie sich nach der Injektion schwindlig oder ohnmächtig fühlen. Sie müssen sich wahrscheinlich hinlegen, bis Sie sich besser fühlen. Es könnte sein, dass der Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihren Blutdruck und den Puls messen möchte.
- Bei älteren Patienten mit Demenz (Verwirrtheit und Gedächtnisverlust) wird die Anwendung von ZYPREXA nicht empfohlen, da schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können.
- Vergleichbare Arzneimittel können ungewöhnliche Bewegungen, vor allem des Gesichts oder der Zunge, auslösen. Falls dies auftritt, nachdem Ihnen ZYPREXA gegeben wurde, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- 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. Sie werden keine weiteren Injektionen erhalten.
- Bei Patienten, die ZYPREXA 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 ZYPREXA einnehmen, wurden hohe Blutzuckerspiegel und hohe Blutfettwerte (Triglyzeride und Cholesterin) beobachtet. Ihr Arzt sollte Ihren Blutzucker- und bestimmte Blutfettspiegel überprüfen, bevor Sie mit der Anwendung von ZYPREXA beginnen sowie regelmäßig während der Behandlung.
- 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
- Wenn Sie kürzlich einen Herzanfall hatten, eine Herzkrankheit, einschließlich Sick Sinus Syndrom, instabiler Angina pectoris oder niedrigen Blutdruck haben.
- Diabetes
- Krampfanfälle
- Salzverlust aufgrund 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

ZYPREXA ist nicht für Patienten unter 18 Jahren geeignet.

Anwendung von ZYPREXA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Sie können sich benommen fühlen, wenn Sie ZYPREXA zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel einnehmen: Arzneimittel gegen Angstzustände oder zum Schlafen (Tranquilizer,

einschließlich Benzodiazepinen) und Antidepressiva. Bitte nehmen Sie während der Behandlung mit ZYPREXA andere Arzneimittel nur dann ein, wenn Ihr Arzt es Ihnen erlaubt.

Wenn Sie eine ZYPREXA-Injektion bekommen, wird die gleichzeitige Gabe einer Benzodiazepin-Injektion nicht empfohlen, da dies zu übermäßiger Schläfrigkeit führen und schwerwiegende Auswirkungen auf Ihre Herzfrequenz oder Ihre Atmung haben kann und in sehr seltenen Fällen zum Tod führen kann. Wenn Ihr Arzt dennoch eine Benzodiazepin-Injektion zur Behandlung Ihrer Beschwerden geben muss, sollte diese mindestens eine Stunde nach der ZYPREXA-Injektion erfolgen und Sie müssen nach der Gabe der Benzodiazepin-Injektion sorgfältig überwacht werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Sagen Sie Ihrem Arzt insbesondere, wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung der Parkinsonschen Erkrankung einnehmen.

Anwendung von ZYPREXA zusammen mit Alkohol

Trinken Sie keinen Alkohol, wenn Sie mit ZYPREXA 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 Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Da der Wirkstoff aus ZYPREXA in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollten Sie unter einer ZYPREXA Behandlung nicht stillen.

Bei neugeborenen Babies von Müttern, die ZYPREXA 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 ZYPREXA gegeben wurde. Wenn dies eintritt, führen Sie kein Fahrzeug und benutzen Sie keine Maschinen. Sagen Sie es Ihrem Arzt.

ZYPREXA enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

ZYPREXA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist ZYPREXA anzuwenden?

Ein abtrennbarer Abschnitt am Ende dieser Gebrauchsinformation enthält Informationen zur Zubereitung und Anwendung.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel ZYPREXA Sie brauchen und wie lange Sie es brauchen. Die Dosis für die erste Injektion beträgt normalerweise 10 mg, sie kann aber niedriger sein. Bis zu 20 mg können innerhalb von 24 Stunden gegeben werden. Die Dosis für Patienten im Alter über 65 Jahre beträgt 2,5 mg oder 5 mg.

ZYPREXA ist ein Pulver. Ihr Arzt oder die Schwester werden eine Lösung herstellen. Zyprexa zur Injektion ist zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Die korrekte Menge der Lösung wird in Ihren Muskel injiziert werden.

Wenn Ihnen eine größere Menge ZYPREXA gegeben wird, als Sie für richtig halten

Patienten, die eine größere Menge ZYPREXA erhalten 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. Teilen Sie Ihrem Arzt oder der Schwester Ihre Bedenken mit.

Es werden nur wenige Dosen ZYPREXA zur Injektion gebraucht. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie eine Dosis ZYPREXA zur Injektion brauchen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann ZYPREXA zur Injektion 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).

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) bei Zyprexa zur Injektion sind langsamerer oder schnellerer Herzschlag; Schläfrigkeit; niedriger Blutdruck; Unbehagen an der Injektionsstelle.

Einige Menschen können sich nach der Injektion schwindlig oder sich der Ohnmacht nahe fühlen (mit niedrigem Puls), besonders beim Aufstehen aus dem Liegen oder Sitzen. Dies gibt sich üblicherweise von selbst. Falls nicht, informieren Sie bitte sobald wie möglich Ihren Arzt oder eine Schwester.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen) sind langsamere Atmung und Herzrhythmusstörungen, die schwerwiegend sein können.

Zusätzlich traten die folgenden Nebenwirkungen auf, nachdem Patienten ZYPREXA eingenommen hatten.

Andere sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind Gewichtszunahme 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.

Andere 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; sexuelle Funktionsstörungen wie verminderter Sexualtrieb bei Männern und Frauen oder Erektionsstörungen bei Männern.

Andere gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen) sind Überempfindlichkeit (z. B. Schwellung im Mund und Hals, Juckreiz, Ausschlag); Entwicklung oder Verschlechterung einer Zuckerkrankheit, gelegentlich in Verbindung mit einer Ketoacidose (Ketonkörper im Blut und Urin) oder Koma; Krampfanfälle, eher bei einem Anfallsleiden (Epilepsie) in der Vorgeschichte; Muskelsteifheit oder Muskelkrämpfe (einschließlich Blickkrämpfe); Restless-Legs-Syndrom (Syndrom der ruhelosen Beine); Sprachstörungen; Stottern; langsamer Herzschlag; Empfindlichkeit gegen Sonnenlicht; Nasenbluten; geblähter Bauch; vermehrter Speichelfluss; Gedächtnisverlust oder Vergesslichkeit; Harninkontinenz; Unfähigkeit Wasser zu lassen; Haarausfall; Fehlen oder Abnahme der Regelblutungen sowie Veränderungen der Brustdrüse bei Männern und Frauen wie abnormale Bildung von Milch oder Vergrößerung.

Seltene Nebenwirkungen (können bis 1 von 1000 Personen betreffen) sind Erniedrigung der normalen Körpertemperatur; Herzrhythmusstörungen; plötzlicher ungeklärter Tod; Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die schwere Magenschmerzen, Fieber und Übelkeit verursacht; Lebererkrankungen mit Gelbfärbungen der Haut und der weißen Teile des Auges; Muskelerkrankung, die sich in Form von nicht erklärbaren Schmerzen zeigt, und verlängerte und/oder schmerzhaftere Erektion.

Sehr seltene Nebenwirkungen sind 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, erhöhter 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 ZYPREXA 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 ZYPREXA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Gebrauchen Sie ZYPREXA zur Injektion innerhalb von einer Stunde nach Zubereitung der Lösung. Frieren Sie die zubereitete Lösung nicht ein.

Verwerfen Sie nicht gebrauchte Lösung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ZYPREXA zur Injektion enthält

- Der Wirkstoff ist Olanzapin. Jede Durchstechflasche enthält 10 mg des Wirkstoffs.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Weinsäure, Salzsäure und Natriumhydroxid.

Wie ZYPREXA zur Injektion aussieht und Inhalt der Packung

ZYPREXA ist ein gelbes Pulver in einer Durchstechflasche. Eine Durchstechflasche ZYPREXA enthält 10 mg Olanzapin. Ihr Arzt oder die Schwester werden daraus eine Lösung zubereiten, die als Injektion gegeben wird.

ZYPREXA zur Injektion ist erhältlich in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Deutschland.

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

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

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

(Perforation zum Abtrennen der Information für das Pflegepersonal)

HINWEISE FÜR DAS PFLEGEPERSONAL

Zubereitung und Anwendung von ZYPREXA

Bereiten Sie ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung nur mit Wasser für Injektionszwecke zu.

ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung darf aufgrund von Inkompatibilitäten nicht in einer Spritze mit anderen im Handel erhältlichen Arzneimitteln gemischt werden. Siehe nachstehende Beispiele.

Olanzapin zur Injektion darf nicht in einer Spritze mit Haloperidol zur Injektion gemischt werden, da der niedrigere pH-Wert dieser Mischung mit der Zeit zu einer Zersetzung von Olanzapin führt.

Olanzapin zur Injektion darf weder in einer Spritze mit Benzodiazepinen gemischt werden noch darf es gemeinsam mit Benzodiazepinen verwendet werden.

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Bereiten Sie ZYPREXA mit Wasser für Injektionszwecke mittels aseptischer Standardtechniken für die Zubereitung parenteraler Produkte zu.

1. Ziehen Sie 2,1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer sterilen Spritze auf. Injizieren Sie sie in die ZYPREXA Durchstechflasche.
2. Drehen Sie die Durchstechflasche solange, bis der Inhalt vollständig gelöst ist und eine gelb gefärbte Lösung vorliegt.
Die Durchstechflasche enthält 11,0 mg Olanzapin als Lösung zu 5 mg/ml. Wenn 2,0 ml Lösung entnommen werden, bleibt 1 mg Olanzapin in der Durchstechflasche und Spritze, so dass 10 mg Olanzapin gegeben werden können.
3. Die folgende Tabelle gibt das zu injizierende Volumen für die Gabe verschiedener Dosen Olanzapin an.

Dosis (mg)	zu injizierendes Volumen (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Injizieren Sie die Lösung intramuskulär. Nicht intravenös oder subkutan injizieren.
5. Entsorgen Sie die Spritze und nicht verwendete Lösung entsprechend geeigneter klinischer Praxis.
6. Verwenden Sie die Lösung innerhalb 1 Stunde nach Zubereitung. Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu überprüfen.