

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYPADHERA 210 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
ZYPADHERA 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
ZYPADHERA 405 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ZYPADHERA 210 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Jede Durchstechflasche enthält Olanzapinpamoat 1 H₂O entsprechend 210 mg Olanzapin. Nach Zubereitung enthält 1 ml Suspension jeweils 150 mg Olanzapin.

ZYPADHERA 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Jede Durchstechflasche enthält Olanzapinpamoat 1 H₂O entsprechend 300 mg Olanzapin. Nach Zubereitung enthält 1 ml Suspension jeweils 150 mg Olanzapin.

ZYPADHERA 405 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Jede Durchstechflasche enthält Olanzapinpamoat 1 H₂O entsprechend 405 mg Olanzapin. Nach Zubereitung enthält 1 ml Suspension jeweils 150 mg Olanzapin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Pulver: gelber Feststoff

Lösungsmittel: klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die während einer akuten Behandlung hinreichend mit oralem Olanzapin stabilisiert wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg oder 405 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension darf nicht mit Olanzapin 10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung verwechselt werden.

Dosierung

Die Patienten müssen vor der Anwendung von ZYPADHERA zuerst mit oralem Olanzapin behandelt werden, um Verträglichkeit und Ansprechen festzustellen.

Zur Ermittlung der ersten ZYPADHERA Dosierung für alle Patienten, sollte das Schema in Tabelle 1 herangezogen werden.

Tabelle 1 Empfohlenes Dosierungsschema für ZYPADHERA im Vergleich zu oralem Olanzapin

Zieldosis von oralem Olanzapin	Empfohlene Anfangsdosis von ZYPADHERA	Erhaltungsdosis nach 2 Monaten einer ZYPADHERA Behandlung
10 mg/Tag	210 mg/2 Wochen oder 405 mg/4 Wochen	150 mg/2 Wochen oder 300 mg/4 Wochen
15 mg/Tag	300 mg/2 Wochen	210 mg/2 Wochen oder 405 mg/4 Wochen
20 mg/Tag	300 mg/2 Wochen	300 mg/2 Wochen

Dosisanpassung

Die Patienten müssen während der ersten ein bis zwei Behandlungsmonate sorgfältig auf Anzeichen eines Rückfalles überwacht werden. Während einer antipsychotischen Behandlung kann es einige Tage oder Wochen bis zur Verbesserung des klinischen Zustandes des Patienten dauern. Die Patienten sollten während dieser Phase genau überwacht werden. Während der Behandlung kann die Dosierung auf Grundlage des individuellen klinischen Zustandes angepasst werden. Nach klinischer Neubeurteilung kann die Dosis innerhalb des Bereiches 150 - 300 mg alle 2 Wochen oder 300 - 405 mg alle 4 Wochen angepasst werden. (Tabelle 1)

Zusatzmedikation

Eine Zusatzmedikation mit oralem Olanzapin war in den doppelblinden klinischen Studien nicht erlaubt. Wenn Zusatzmedikation mit oralem Olanzapin klinisch angezeigt ist, darf die addierte Gesamtdosis der beiden Darreichungsformen die maximal zugelassene Dosis für orales Olanzapin von 20 mg/Tag nicht überschreiten.

Umstellung auf andere Antipsychotika

Es existieren keine systematisch erfassten Daten speziell zur Umstellung von Patienten von ZYPADHERA auf andere Antipsychotika. Das Olanzapinpamoatsalz sorgt für eine langsame kontinuierliche Freisetzung von Olanzapin. Aufgrund der langsamen Auflösung des Olanzapinpamoatsalzes, ist bei Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum insbesondere in den ersten 2 Monaten eine Überwachung durch einen Arzt erforderlich und klinisch angemessen. Die Freisetzung von Olanzapin ist nach ca. 6 bis 8 Monaten nach der letzten Injektion vollständig.

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere

ZYPADHERA wurde nicht systematisch bei älteren Patienten (> 65 Jahren) untersucht. ZYPADHERA wird für die Therapie bei älteren Patienten nicht empfohlen, außer eine gut verträgliche und wirksame Dosierung mit oralem Olanzapin wurde erreicht. Eine niedrigere Anfangsdosis (150 mg/4 Wochen) ist nicht routinemäßig angezeigt, sollte aber für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, in Betracht gezogen werden, wenn weitere klinische Faktoren dies rechtfertigen. Es wird nicht empfohlen ZYPADHERA bei Patienten > 75 Jahren neu zu beginnen (siehe Abschnitt 4.4)

Beeinträchtigung der Nieren und/oder Leberfunktion

ZYPADHERA ist bei diesen Patienten nicht anzuwenden, es sei denn es besteht eine gut verträgliche und wirksame Dosierung mit oralem Olanzapin. Eine niedrigere Anfangsdosis (150 mg/4 Wochen) sollte für diese Patienten in Betracht gezogen werden. In Fällen mit einer mittelgradigen Leberinsuffizienz (Zirrhose, Child-Pugh Klasse A oder B), sollte die Anfangsdosis 150 mg/4 Wochen betragen und nur mit Vorsicht erhöht werden.

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Metabolisierung von Olanzapin kann durch Rauchen induziert werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis kann in Betracht gezogen werden, falls dies notwendig ist (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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZYPADHERA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

NUR ZUR INTRAMUSKULÄREN ANWENDUNG. NICHT INTRAVENÖS ODER SUBKUTAN ANWENDEN. (Siehe Abschnitt 4.4)

ZYPADHERA darf nur durch tiefe intramuskuläre gluteale Injektion von medizinischem Fachpersonal, das in der adäquaten Injektionstechnik geschult ist, angewendet werden. Die Injektion muss in einer Einrichtung appliziert werden, in der eine Überwachung nach der Injektion und Zugang zu geeigneter medizinischer Behandlung im Falle einer Überdosierung sichergestellt werden kann.

Nach jeder Injektion müssen die Patienten in einer medizinischen Einrichtung von angemessen qualifiziertem Personal für mindestens 3 Stunden auf Anzeichen und Symptome einer Olanzapin-Überdosierung beobachtet werden. Unmittelbar vor dem Verlassen der medizinischen Einrichtung muss sichergestellt werden, dass der Patient wach, orientiert und frei von jeglichen Zeichen und Symptomen einer Überdosierung ist. Wenn eine Überdosierung vermutet wird, muss eine eingehende medizinische Überwachung und Kontrolle weitergeführt werden bis eine Untersuchung bestätigt, dass die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Symptome einer Olanzapin-Überdosierung entwickeln, muss der 3-stündige Beobachtungszeitraum solange verlängert werden, wie es klinisch erforderlich ist.

Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

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

Besondere Sorgfalt muss auf eine sachgerechte Injektionstechnik gerichtet werden, um eine unbeabsichtigte intravaskuläre oder subkutane Injektion zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.6).

Anwendung bei Patienten in akut agitiertem oder schwer psychotischem Zustand

ZYPADHERA darf nicht zur Behandlung von Patienten mit Schizophrenie verwendet werden, die ein akut agitiertes oder schwer psychotisches Zustandsbild aufweisen, bei dem eine unmittelbare Symptomkontrolle angezeigt ist.

Postinjektionssyndrom

Während klinischer Studien vor der Zulassung, traten Ereignisse mit Symptomen passend zu einer Olanzapin-Überdosierung bei < 0,1 % der Injektionen und ungefähr 2 % der Patienten auf. Die meisten dieser Patienten entwickelten Symptome einer Sedierung (reichend von einem leichten Schweregrad bis zum Koma) und/oder Delirium (einschließlich Verwirrtheit, Desorientiertheit, Agitation, Angst und anderen kognitive Beeinträchtigungen). Andere berichtete Symptome waren extrapyramidale Symptome, Sprachstörungen, Ataxie, Aggression, Schwindel, Schwäche, Hypertension und Krampfanfälle. In den meisten Fällen traten die initialen Anzeichen und Symptome dieser Ereignisse innerhalb 1 Stunde nach der Injektion auf. In allen Fällen wurde ein vollständiges

Abklingen der Symptome innerhalb von 24 – 72 Stunden nach der Injektion berichtet. Die Ereignisse traten selten (< 1 von 1.000 Injektionen) zwischen 1 und 3 Stunden und sehr selten (< 1 von 10.000 Injektionen) nach 3 Stunden auf. Bei jeder Gabe von ZYPADHERA müssen die Patienten immer über dieses potenzielle Risiko und die Notwendigkeit einer Nachbeobachtung von 3 Stunden in einer medizinischen Einrichtung informiert werden. Berichte zum Postinjektionssyndrom nach Zulassung und Markteinführung von ZYPADHERA stimmen grundsätzlich mit dem überein, was in klinischen Studien beobachtet wurde.

Nach jeder Injektion müssen die Patienten in einer medizinischen Einrichtung durch angemessen geschultes Personal für mindestens 3 Stunden auf Anzeichen und Symptome passend zu einer Olanzapin-Überdosierung beobachtet werden.

Unmittelbar vor dem Verlassen der medizinischen Einrichtung muss sichergestellt werden, dass der Patient wach und orientiert ist und keine Symptome einer Überdosierung zeigt. Wenn eine Überdosierung vermutet wird, muss eine eingehende medizinische Überwachung und Kontrolle weitergeführt werden, bis eine Untersuchung nachweist, dass die Symptome abgeklungen sind. Bei Patienten, die Symptome einer Olanzapin-Überdosierung entwickeln, muss der 3-stündige Beobachtungszeitraum solange verlängert werden, wie es klinisch erforderlich ist.

Die Patienten müssen nachdrücklich darauf hingewiesen werden für den Rest des Tages auf Symptome einer Überdosierung infolge einer Injektionsnebenwirkung zu achten, und in der Lage zu sein, wenn nötig Hilfe zu erhalten sowie kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.7).

Wenn parenterale Benzodiazepine für die Behandlung von Nebenwirkungen nach der Injektion erforderlich sind, wird ein sorgfältiges Abwägen der klinischen Situation bezüglich einer übermäßigen Sedierung und kardiorespiratorischen Depression empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Nebenwirkungen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung an der Injektionsstelle war Schmerz. Der Schweregrad der Mehrzahl dieser Ereignisse wurde als „leicht“ bis „mäßig“ berichtet. Wenn eine Nebenwirkung an der Injektionsstelle auftritt, sollten angemessene Maßnahmen zur Behandlung getroffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Demenz-assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

Olanzapin wird für die Anwendung bei Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht ist. In Placebo-kontrollierten Studien (über 6-12 Wochen) bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz kam es bei mit oralem 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 oralem Olanzapin behandelten Patienten war die Inzidenz für Todesfälle unabhängig von diesen Risikofaktoren höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

In denselben klinischen Prüfungen wurden zerebrovaskuläre Nebenwirkungen (z.B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken), einschließlich solcher mit tödlichem Verlauf, berichtet. Bei mit oralem Olanzapin behandelten Patienten traten zerebrovaskuläre Ereignisse 3-mal häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten (1,3 % bzw. 0,4 %). Bei allen mit oralem 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 mit oralem Olanzapin wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Orales 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 orale 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 oralem 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 ZYPADHERA 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 ZYPADHERA 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 orales 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 Studien mit Olanzapin Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder mit ZYPADHERA war die Anwendung von Olanzapin nicht mit einer persistierenden Verlängerung des absoluten QT oder QT_c -Intervalls verbunden.

Jedoch ist Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QT_c -Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

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

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Da Olanzapin hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht angebracht. Da Olanzapin *in*

vitro einen Dopamin-Antagonismus zeigt, kann es die Wirkung von direkten oder indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

Krampfanfälle

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

Spätdyskinesien

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

Orthostatische Hypotonie

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

Plötzlicher Herztod

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

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung bei Älteren (> 75 Jahre)

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von ZYPADHERA bei Patienten > 75 Jahre vor. Aufgrund biochemischer und physiologischer Veränderungen und einer Reduktion der Muskelmasse, wird diese Formulierung in dieser Patientensubgruppe nicht empfohlen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält nach Rekonstitution 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.

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die eine Hypotonie oder Sedierung verursachen können.

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.

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

Möglicher Einfluss von Olanzapin auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

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

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

QTc-Intervall

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

In einer Studie mit oralem Olanzapin mit stillenden, gesunden Frauen wurde Olanzapin in der Muttermilch ausgeschieden. Die durchschnittliche vom Säugling aufgenommene Menge (mg/kg) wurde im Steady State mit ca. 1,8 % der mütterlichen Olanzapin-Dosis bestimmt. Den Patientinnen sollte geraten werden, ihr Kind nicht zu stillen, wenn sie Olanzapin einnehmen.

Fertilität

Die Auswirkungen auf die Fertilität sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3 zu 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 Führen von Kraftfahrzeugen.

Die Patienten müssen nach jeder Injektion aufgrund der Möglichkeit eines Postinjektionssyndroms, das zu Symptomen wie bei einer Olanzapin-Überdosierung führt, darauf hingewiesen werden, dass sie für den restlichen Tag nach jeder Injektion kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen. (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die mit ZYPADHERA beobachtet wurden

Postinjektionssyndrome sind mit ZYPADHERA aufgetreten und führen zu Symptomen wie bei einer Olanzapin-Überdosierung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Klinische Symptome waren u.a.: Symptome einer Sedierung (reichend von einem leichten Schweregrad bis zum Koma) und/oder Delirium (einschließlich Verwirrtheit, Desorientiertheit, Agitation, Angst und andere kognitive Beeinträchtigungen). Andere berichtete Symptome waren extrapyramidale Symptome, Sprachstörungen, Ataxie, Aggression, Schwindel, Schwäche, Hypertension und Krampfanfälle.

Andere Nebenwirkungen, die bei mit ZYPADHERA behandelten Patienten beobachtet wurden, waren ähnlich denen, die unter Behandlung mit oralem Olanzapin berichtet wurden. In klinischen Studien mit ZYPADHERA war Sedierung die einzige Nebenwirkung, die mit einer statistisch signifikant höheren Inzidenz in der ZYPADHERA-Gruppe als in der Placebo-Gruppe berichtet wurde (ZYPADHERA 8,2 %, Placebo 2,0 %). Bei allen mit ZYPADHERA behandelten Patienten, wurde Sedierung bei 4,7 % der Patienten berichtet.

In klinischen Studien mit ZYPADHERA betrug die Inzidenz von Nebenwirkungen an der Injektionsstelle etwa 8 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen an der Injektionsstelle waren Schmerzen (5 %). Folgende andere Nebenwirkungen an der Injektionsstelle wurden berichtet (in abnehmender Häufigkeit): knötchenartige Reaktionen, erythemartige Reaktionen, nicht spezifische Reaktionen an der Injektionsstelle, Irritationen, ödemartige Reaktionen, Bluterguss, Hämorrhagie und Taubheitsgefühl. Diese Ereignisse traten bei 0,1 bis 1,1 % der Patienten auf.

Bei einer Durchsicht der Sicherheitsdaten aus klinischen Studien und Spontanberichten nach der Markteinführung wurden selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) Abszesse an der Einstichstelle berichtet.

Nebenwirkungen, die mit Olanzapin beobachtet wurden

Die weiter unten aufgeführten unerwünschten Wirkungen wurden nach der Anwendung von Olanzapin beobachtet.

Erwachsene

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte 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	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ¹¹ Restless-Legs-Syndrom ¹¹	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7,12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QT _c -Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Gebälhtes 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	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		
				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				
				Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion bei Männern erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerung bei Männern	Priapismus ¹²	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber ¹⁰ Schmerzen an der Injektionsstelle		Abszesse an der Injektionsstelle	
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmaprolaktin-spiegel ⁸	Erhöhte alkalische Phosphatase-Werte ¹⁰ Hohe Kreatinphosphokinase(CK)-Werte ¹¹ Hohe Gamma-Glutamyltransferase(GGT)-Werte ¹⁰	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
	Hohe Harnsäure-Werte ¹⁰			

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

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

¹¹ Nebenwirkung, die aus Spontanberichten nach Markteinführung 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 auch Abschnitt 4.4). Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze. Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wenn Symptome einer Überdosierung vereinbar mit einem Postinjektionssyndrom beobachtet werden, müssen geeignete unterstützende Maßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Überdosierung bei parenteraler Gabe ist weniger wahrscheinlich als bei oralen Arzneimitteln, im Folgenden wird die Referenzinformation für eine orale Olanzapin-Überdosierung aufgeführt:

Anzeichen und Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit $> 10\%$) gehören Tachykardie, Agitation/Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewusstseinsstörungen, 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. Letale Ausgänge wurden bei akuten oralen Überdosierungen 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: N05AH03.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten ($K_i < 100$ nMol) auf Serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; Dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerge Muskarinrezeptoren (M₁ - M₅); α_1 -adrenerge und Histamin H₁-Rezeptoren. In Tierverhaltensstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungsprofilen 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.

In einer Positronen Emissions Tomographie (PET)-Studie, in der Patienten mit ZYPADHERA (300 mg/4 Wochen) behandelt wurden, war am Ende der 6-monatigen Behandlungsperiode die mittlere D₂-Rezeptor Besetzung 60 % oder höher. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem bei oraler Olanzapintherapie.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von ZYPADHERA in der Behandlung und in der Erhaltungstherapie der Schizophrenie entspricht der bewährten Wirksamkeit der oralen Formulierung von Olanzapin.

Insgesamt 1469 Patienten mit Schizophrenie wurden in 2 Zulassungsstudien eingeschlossen:

Die erste, eine 8-wöchige, placebokontrollierte Studie wurde bei erwachsenen Patienten (n=404) mit akuten psychotischen Symptomen durchgeführt. Die Patienten wurden auf ZYPADHERA 405 mg/4 Wochen, 300 mg/2 Wochen, 210 mg/2 Wochen, oder Placebo/2 Wochen randomisiert. Die zusätzliche Gabe von oralen Antipsychotika war nicht erlaubt. Der PANSS Gesamtwert (Positive and Negative Symptom Score) zeigte eine signifikante Verbesserung vom Ausgangswert (Ausgangswert: mittlerer PANSS Gesamtwert 101) zum Endpunkt (mittlere Veränderung -22,57, bzw. -26,32, -22,49) mit jeder Dosierung von ZYPADHERA (405 mg/4 Wochen, 300 mg/2 Wochen und 210 mg/2 Wochen) im Vergleich zu Placebo (mittlere Veränderung -8,51). Aufgeschlüsselt nach Visiten zeigten die mittleren Veränderungen des PANSS-Gesamtwertes vom Ausgangswert bis zum Endpunkt, ab dem 3. Tag für die Patienten in der 300 mg/2 Wochen und 405 mg/4 Wochen Behandlungsgruppe eine statistisch signifikant größere Reduktion des PANSS Gesamtwertes im Vergleich zu Placebo (-8,6, bzw. -8,2, und -5,2). Alle 3 ZYPADHERA-Behandlungsgruppen zeigten eine statistisch signifikant größere

Verbesserung als Placebo beginnend mit Ende der Woche 1. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit von ZYPADHERA für eine 8-wöchige Therapie und einen Wirkeintritt, der bereits 1 Woche nach Beginn der Therapie mit ZYPADHERA beobachtet wurde.

Bei der zweiten handelt es sich um eine Langzeitstudie mit klinisch stabilen Patienten (n=1065) (Ausgangswert: mittlerer PANSS Gesamtwert 54,33 – 57,75), die initial mit oralem Olanzapin für 4 bis 8 Wochen behandelt wurden. Anschließend wurde entweder die Therapie mit oralem Olanzapin fortgesetzt oder es erfolgte eine Umstellung auf ZYPADHERA für die Dauer von 24 Wochen. Die zusätzliche Gabe von oralen Antipsychotika war dabei nicht erlaubt. Die ZYPADHERA Behandlungsgruppen 150 mg und 300 mg/2 Wochen (die Dosierungen wurden für die Auswertung zusammengefasst) und 405 mg/4 Wochen waren den kombinierten Dosierungen von 10, 15 und 20 mg des oralen Olanzapin (die Dosierungen wurden für die Auswertung zusammengefasst) nicht unterlegen, gemessen anhand der Rate der Exazerbationen von Symptomen der Schizophrenie (entsprechende Exazerbations-Raten 10 %, 10 %, 7 %). Exazerbation war als Verschlechterung von Einzelwerten der BPRS Positive Skala, die von der PANSS abgeleitet wird, und der Hospitalisierungsrate aufgrund einer Verschlechterung der psychotischen Positivsymptome definiert. Die zusammengefasste Behandlungsgruppe mit 150 mg und 300 mg/2 Wochen war der Behandlungsgruppe mit 405 mg/4 Wochen (Exazerbationsrate 10 % für jede Gruppe) 24 Wochen nach der Randomisierung nicht unterlegen.

Kinder und Jugendliche

ZYPADHERA wurde in der pädiatrischen Population nicht untersucht. Kontrollierte Daten zur Wirksamkeit bei Jugendlichen (Alter 13-17 Jahre) sind begrenzt auf Kurzzeitstudien von oralem Olanzapin bei Schizophrenie (6 Wochen) und Manie assoziiert mit einer Bipolar-I-Erkrankung (3 Wochen). Weniger als 200 Jugendliche waren in klinischen Studien eingeschlossen. Orales Olanzapin wurde mit einer variablen Dosis beginnend mit 2,5 mg bis zu 20 mg/Tag eingesetzt. Während der Behandlung mit oralem 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 in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid. 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.

Nach einer einzelnen i.m. Injektion mit ZYPADHERA beginnt unmittelbar die langsame Auflösung des Olanzapinpamoatsalzes im Muskelgewebe und sorgt für eine langsame kontinuierliche Freisetzung von Olanzapin über mehr als 4 Wochen. Die Freisetzung nimmt innerhalb von acht bis zwölf Wochen nach und nach ab. Eine zusätzliche Gabe von Antipsychotika zu Beginn der ZYPADHERA-Behandlung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Das Freisetzungsprofil in Kombination mit dem Dosierungsschema (i.m. Injektion alle zwei oder vier Wochen) ergeben eine anhaltende Olanzapin Plasmakonzentration, die für mehrere Monate nach jeder ZYPADHERA Injektion messbar bleibt. Die Olanzapin-Halbwertszeit nach ZYPADHERA-Injektion beträgt 30 Tage verglichen mit 30 Stunden nach oraler Anwendung. Die Resorption und Ausscheidung sind ungefähr sechs bis acht Monate nach der letzten Injektion abgeschlossen.

Verteilung

Orales Olanzapin wird schnell verteilt. Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin im Konzentrationsbereich von etwa 7 bis 1.000 ng/ml beträgt ungefähr 93 %. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1 -saures Glykoprotein gebunden.

Nach wiederholten i.m. Injektionen mit ZYPADHERA 150 bis 300 mg/2 Wochen lag die 10te bis 90te Perzentile der Plasmakonzentrationen von Olanzapin im Steady State zwischen 4,2 und 73,2 ng/ml. Die Plasmakonzentrationen von Olanzapin, die bei den Dosierungsbereichen von 150 mg/4 Wochen bis zu 300 mg/2 Wochen gemessen wurde, zeigen mit zunehmender ZYPADHERA-Dosis eine höhere systemische Olanzapinexposition. Während der ersten drei Therapiemonate mit ZYPADHERA wurde eine Akkumulation von Olanzapin beobachtet. Allerdings gab es bei Patienten mit Injektionen bis zu 300 mg /2 Wochen keine zusätzliche Akkumulation während einer Langzeitanwendung (12 Monate).

Elimination

Die Plasma-Clearance von oralem Olanzapin ist bei Frauen niedriger (18,9 l/Std) als bei Männern (27,3 l/Std), und bei Nichtrauchern (18,6 l/Std) niedriger als bei Rauchern (27,7 l/Std). Vergleichbare pharmakokinetische Unterschiede zwischen Männern und Frauen und zwischen Rauchern und Nichtrauchern wurden in klinischen Studien mit ZYPADHERA beobachtet. Allerdings ist das Ausmaß der Bedeutung von Geschlecht oder Rauchen auf die Olanzapin Clearance gering im Vergleich zu der generellen individuellen Variabilität.

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Untersuchungen mit ZYPADHERA bei älteren Patienten durchgeführt. ZYPADHERA wird für die Therapie bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) nicht empfohlen, außer wenn eine gut verträgliche und wirksame Dosierung mit oralem Olanzapin bereits erreicht wurde. Bei gesunden älteren Personen (65 und älter) war jedoch die mittlere Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 versus 33,8 Stunden) und die Clearance verringert (17,5 versus 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 Dosierungen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.

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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden in Studien mit ZYPADHERA nicht untersucht. Daher wird empfohlen, dass diese Patienten auf eine gut verträgliche und wirksame Dosis mit oralem Olanzapin eingestellt werden, bevor eine Therapie mit ZYPADHERA begonnen wird (siehe Abschnitt 4.2).

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 %).

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung wurden mit ZYPADHERA nicht untersucht. Daher wird empfohlen, dass diese Patienten auf eine gut verträgliche und wirksame Dosis mit oralem Olanzapin eingestellt werden, bevor eine Therapie mit ZYPADHERA begonnen wird (siehe Abschnitt 4.2).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Olanzapinpamoat-Monohydrat wurden präklinische Sicherheitsstudien durchgeführt. Die wesentlichen Ergebnisse in Studien zur chronischen Toxizität (Ratte, Hund), in einer 2-Jahres Karzinogenitätsstudie (Ratten) und zur Toxizität in Reproduktionsstudien (Ratte, Kaninchen) waren auf Reaktionen an der Injektionsstelle beschränkt, für die kein NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) bestimmt werden konnte. Es wurden keine neuen toxischen Effekte in Folge der systemischen Exposition mit Olanzapin festgestellt. Jedoch waren die systemischen Konzentrationen in diesen Studien generell niedriger als die bei Effektsiegeln, die in den Studien mit oralem Olanzapin gemessen wurden.

Daher werden die Informationen zu oralem Olanzapin im Folgenden als Referenz angegeben.

Akute Toxizität nach Einmalgabe

Die in den Toxizitätsstudien nach oraler Gabe bei Nagern beobachteten Symptome entsprachen denen für potente antipsychotische Substanzen: Hypoaktivität, Koma, Tremor, klonische Krämpfe, Speichelfluss und verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die mittleren letalen Dosen lagen 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 orale *in vivo* Tests an Säugetierzellen einschlossen, nicht mutagen oder clastogen.

Karzinogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Keine

Lösungsmittel:

Carmellose-Natrium

Mannitol (Ph.Eur.)

Polysorbat 80

Wasser für Injektionszwecke

Salzsäure (zur pH Einstellung)

Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Zubereitung in der Durchstechflasche: 24 Stunden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, muss es zum Resuspendieren kräftig geschüttelt werden. Wenn aus der Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen, muss die Suspension unmittelbar verwendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der Suspension in den Durchstechflaschen wurde für 24 Stunden bei 20-25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Diese sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 20-25 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ZYPADHERA 210 mg Pulver: Typ I Glas-Durchstechflasche. Bromobutyl-Stopfen mit rostfarbenem Verschluss.

ZYPADHERA 300 mg Pulver: Typ I Glas-Durchstechflasche. Bromobutyl-Stopfen mit olivgrünem Verschluss.

ZYPADHERA 405 mg Pulver: Typ I Glas-Durchstechflasche. Bromobutyl-Stopfen mit stahlblauem Verschluss.

3 ml Lösungsmittel: Typ I Glas-Durchstechflasche. Butyl-Stopfen mit purpurfarbenem Verschluss.

Eine Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche mit Pulver und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel, eine 3 ml Spritze mit bereits aufgesetzter 19-Gauge x 38 mm Sicherheitskanüle, eine 19-Gauge x 38 mm Sicherheitskanüle und zwei 19-Gauge x 50 mm Sicherheitskanülen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

NUR ZUR TIEFEN INTRAMUSKULÄREN GLUTEALEN INJEKTION. NICHT INTRAVENÖS ODER SUBKUTAN ANWENDEN.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Zubereitung

SCHRITT 1: Vorbereiten der Materialien

Es wird empfohlen Schutzhandschuhe zu tragen, da ZYPADHERA die Haut reizen kann.

Bereiten Sie ZYPADHERA Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension nur mit dem der Packung beigelegten Lösungsmittel zu. Dabei müssen aseptische Standardtechniken für die Zubereitung parenteraler Produkte angewendet werden.

SCHRITT 2: Bestimmung des Volumens des Lösungsmittels

Diese Tabelle gibt die Lösungsmittelmenge an, die zur Zubereitung von ZYPADHERA Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension benötigt wird.

ZYPADHERA Durchstechflasche Stärke (mg)	beizufügendes Volumen des Lösungsmittels (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Bitte beachten Sie, dass die Durchstechflasche mehr Lösungsmittel enthält, als für die Zubereitung benötigt wird.

SCHRITT 3: Zubereitung von ZYPADHERA

1. Lockern Sie das Pulver durch leichtes Aufklopfen der Durchstechflasche.
2. Öffnen Sie die Verpackung der Spritze und der Kanüle mit der Schutzhülle. Nehmen Sie beides aus der sterilen Einmalverpackung heraus. Stecken Sie eine Kanüle (falls nicht bereits aufgesetzt) durch eine leichte Drehbewegung auf die Spritze. Befestigen Sie die Kanüle durch Drücken und eine Drehung im Uhrzeigersinn an der Spritze, ziehen Sie anschließend die Kanülenkappe gerade von der Kanüle ab. Wenn Sie diese Anleitung nicht beachten, kann dies eine Nadelstichverletzung zur Folge haben.
3. Ziehen Sie das zuvor in Schritt 2 bestimmte Volumen des Lösungsmittels in die Spritze auf.
4. Injizieren Sie das Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver.
5. Ziehen Sie Luft aus der Durchstechflasche, um einen Druckausgleich herzustellen.
6. Entfernen Sie die Kanüle. Halten Sie die Durchstechflasche aufrecht, um einen Lösungsmittelverlust zu vermeiden.
7. Sichern Sie die Kanüle mit der Schutzhülle. Die Kanüle mit einer Hand in die Hülle drücken. Eine einhändige Technik anwenden, indem die Hülle VORSICHTIG gegen eine flache Oberfläche gedrückt wird. DURCH AUFDRÜCKEN DER HÜLLE (Abb. 1) RASTET DIE KANÜLE FEST IN DIE HÜLLE EIN (Abb. 2).

8. Schauen Sie genau nach, ob die Kanüle vollständig in die Kanülenschutzhülle eingeschoben ist. Entfernen Sie die in der Schutzhülle eingerastete Kanüle nur dann von der Spritze, wenn dies aus speziellen medizinischen Gründen erforderlich ist. Fassen Sie hierzu die Schutzhülle mit Daumen und Zeigefinger an der Basis an, wobei Sie die freien Finger von der Nadelspitze fernhalten sollten (Abb. 3).

Abb. 1

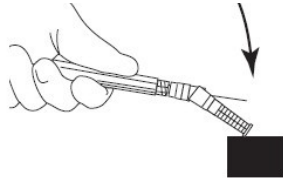


Abb. 2

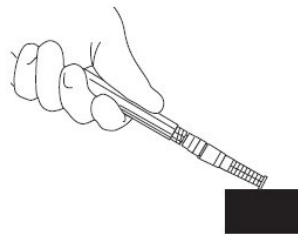
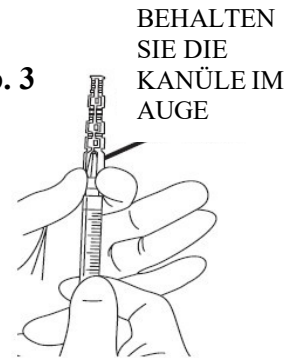


Abb. 3



9. Klopfen Sie die Durchstechflasche fest und wiederholt auf eine feste Unterlage bis kein Pulver mehr sichtbar ist. Polstern Sie vorher die Unterlage ab (siehe Abbildung A).



Abbildung A: Zum Mischen fest aufklopfen

10. Überprüfen Sie, ob in der Durchstechflasche noch Klumpen zu sehen sind. Nicht suspendiertes Pulver ist als hellgelbe trockene Klumpen zu erkennen, die an der Durchstechflasche haften. Ein erneutes Aufklopfen kann erforderlich sein, falls noch Klumpen vorhanden sind (siehe Abbildung B).



Nicht suspendiert: sichtbare Klumpen Suspendiert: keine Klumpen

Abbildung B: Kontrollieren auf nicht suspendiertes Pulver und wiederholtes Aufklopfen wenn erforderlich.

11. Schütteln Sie die Durchstechflasche energisch bis die Suspension eine gleichmäßige Farbe und Beschaffenheit zeigt. Das suspendierte Produkt ist gelb und undurchsichtig (siehe Abbildung C).



Abbildung C: Energisches Schütteln der Durchstechflasche

Wenn sich Schaum bildet, lassen Sie die Durchstechflasche stehen, bis der Schaum verschwindet. Wenn das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, muss es zum Resuspendieren energisch

geschüttelt werden. Zubereitetes ZYPADHERA ist bis zu 24 Stunden in der Durchstechflasche stabil.

Anwendung

SCHRITT 1: Injizieren von ZYPADHERA

Entnehmen Sie dieser Tabelle das endgültig zu injizierende Volumen der ZYPADHERA Suspension. Die Konzentration der Suspension beträgt 150 mg/ml Olanzapin.

Dosis (mg)	zu injizierendes Volumen (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Bestimmen Sie, welche Kanüle zur Verabreichung der Injektion für den Patienten verwendet wird.
Für adipöse Patienten wird die 50 mm Kanüle zur Injektion empfohlen:
 - Wenn die 50 mm Kanüle zur Injektion verwendet wird, stecken Sie die 38 mm Sicherheitskanüle auf die Spritze, um das benötigte Volumen der Suspension aufzuziehen.
 - Wenn die 38 mm Kanüle zur Injektion verwendet wird, nehmen Sie die 50 mm Sicherheitskanüle um das benötigte Volumen der Suspension aufzuziehen.
2. Ziehen Sie langsam die gewünschte Menge auf. Es verbleibt ein Rest an Suspension in der Durchstechflasche.
3. Sichern Sie die Kanüle mit der Schutzhülle und entfernen Sie die Kanüle von der Spritze.
4. Setzen Sie vor der Injektion die gewählte 50 mm oder 38 mm Sicherheitskanüle auf die Spritze. Sobald die Suspension einmal aus der Durchstechflasche aufgezogen ist, muss sie unverzüglich injiziert werden.
5. Wählen Sie die Injektionsstelle im Glutealbereich aus und bereiten Sie diese vor. NICHT INTRAVENÖS ODER SUBKUTAN INJIZIEREN.
6. Aspirieren Sie für einige Sekunden nach dem Einstechen der Kanüle, um zu gewährleisten, dass kein Blut erscheint. Wenn Blut in die Spritze gelangt ist, werfen Sie die Spritze samt Suspension und bereiten Sie das Arzneimittel erneut zu. Die Injektion soll mit einem stetigen, gleichmäßigen Druck durchgeführt werden.
MASSIEREN SIE DIE INJEKTIONSSTELLE NICHT.
7. Sichern Sie die Kanüle mit der Schutzhülle (Abb. 1 und 2).
8. Entsorgen Sie die Durchstechflaschen, die Spritze, die verwendeten sowie die extra Kanülen und nicht verwendetes Lösungsmittel sachgerecht. Die Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/479/001
EU/1/08/479/002
EU/1/08/479/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19/11/2008

Datum der letzten Verlängerung: 26/08/2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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