

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

Jede überzogene Tablette enthält 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg oder 20 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile: 102 mg, 156 mg, 234 mg, 321 mg, 178 mg oder 238 mg Lactose-Monohydrat pro überzogene Tablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

überzogene Tabletten

Runde, weiße überzogene Tabletten mit dem Aufdruck „Lilly“ und der Kennnummer „4112“, „4115“, „4116“ oder „4117“.

Elliptische, blaue überzogene Tabletten mit dem Aufdruck „Lilly“ und der Kennnummer „4415“

Elliptische, rosa überzogene Tabletten mit dem Aufdruck „Lilly“ und der Kennnummer „4420“

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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,**Art und Dauer der Anwendung**

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.

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern.

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

Patienten mit 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.

Geschlecht: Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Frauen im Vergleich zu Männern nicht verändert werden.

Raucher: Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden.

Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamten 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 auch Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinklglaukoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden sehr selten berichtet, gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger fataler Fälle. In einigen Fällen wurde eine vorherige Zunahme des Körpergewichts berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein könnte. Eine geeignete ärztliche Überwachung ist besonders bei Patienten mit Diabetes und Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes ratsam.

In plazebokontrollierten klinischen Studien wurden bei mit Olanzapin behandelten Patienten unerwünschte Veränderungen der Lipidwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Lipidveränderungen sind zu behandeln, wie es klinisch erforderlich ist.

Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden sehr selten (<0,01 %) akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet. Wird die Olanzapin-Behandlung beendet, sollte eine schrittweise Dosisreduktion erwogen werden.

Begleiterkrankungen: 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.

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminergischer Wirkung ausgelöste Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet. (Siehe auch 4.8 Nebenwirkungen). 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-Medikaments (Arzneimittel mit dopaminergischer Wirkung) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit der gleichen Dosis des gleichen Antiparkinson-Medikaments behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

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

zidenz 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.

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

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. Falls es während der Behandlung zu einer Erhöhung von ALT (GPT) und/oder AST (GOT) kommt, müssen Nachuntersuchungen durchgeführt und eine Dosisreduktion erwogen werden. In Fällen, in denen eine Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) diagnostiziert wurde, muss die Olanzapin-Therapie beendet werden.

Wie bei anderen Neuroleptika ist Vorsicht 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).

Es liegen nur wenige Daten zur gleichzeitigen Behandlung mit Lithium und Valproat vor (siehe Abschnitt 5.1). Zur gleichzeitigen Behandlung mit Olanzapin und Carbamazepin liegen keine klinischen Daten vor, es wurde jedoch eine pharmakokinetische Studie durchgeführt (siehe Abschnitt 4.5).

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

Olanzapin muss bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei die Krampfschwelle verändernden Zuständen vorsichtig angewendet werden. Das Auftreten von Krampfanfällen wurde selten 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.

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.

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

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. Jedoch ist, wie bei anderen Antipsychotika, 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.

Sehr selten (< 0,01 %) 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, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE, wie z. B. Immobilisation festgestellt und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Lactose: ZYPREXA Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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 Antizida (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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden 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.

Sehr selten gab es Spontanberichte über Zittern, Hypertonie, Lethargie und Schläfrigkeit bei Kindern deren Mütter während des 3. Trimenon der Schwangerschaft Olanzapin angewendet hatten.

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

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

Sehr häufige (> 10 %) unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in klinischen Prüfungen waren Schläfrigkeit und Gewichtszunahme. In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovasculären Ereignissen verbunden (siehe 4.4).

Sehr häufige (> 10 %) 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 (1–10 %) beobachtet.

In klinischen Prüfungen bei Patienten mit einer durch Arzneimittel mit dopaminergem Wirkung 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. Gelegentlich wurden Sprachstörungen 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.

Die folgende Tabelle unerwünschter Wirkungen beruht auf Berichten über unerwünschte Ereignisse und Ergebnissen klinisch-chemischer Untersuchungen während der klinischen Prüfungen.

<p>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Häufig (1–10 %):</i> Eosinophilie</p>
<p>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig (> 10 %):</i> Gewichtszunahme <i>Häufig (1–10 %):</i> Zunahme des Appetits, erhöhte Glukosespiegel (siehe Anmerkung 1 weiter unten). Erhöhte Triglyceridspiegel, erhöhte Cholesterinspiegel.</p>
<p>Erkrankungen des Nervensystems <i>Sehr häufig (> 10 %):</i> Schläfrigkeit <i>Häufig (1–10 %):</i> Schwindelgefühl, Akathisie, Parkinsonismus, Dyskinesie (siehe auch Anmerkung 2 weiter unten).</p>
<p>Herzerkrankungen <i>Gelegentlich (0,1–1 %):</i> Bradykardie mit oder ohne Hypotonie oder Synkope, QT-Verlängerung (siehe auch Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).</p>
<p>Gefäßerkrankungen <i>Häufig (1–10 %):</i> Orthostatische Hypotonie</p>

<p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <i>Häufig (1–10 %):</i> Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit.</p>
<p>Leber- und Gallenerkrankungen <i>Häufig (1–10 %):</i> Vorübergehende asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT,AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.4)</p>
<p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <i>Gelegentlich (0,1–1 %):</i> Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen</p>
<p>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Häufig (1–10 %):</i> Asthenie, Ödeme</p>
<p>Untersuchungen <i>Sehr häufig (> 10 %):</i> Erhöhte Plasmaprolaktinspiegel, damit zusammenhängende klinische Befunde (Gynäkomastie, Galaktorrhoe und Brustvergrößerung) waren jedoch selten. Bei den meisten Patienten normalisierten sich die Prolaktinspiegel, ohne dass die Behandlung abgebrochen wurde. <i>Gelegentlich (0,1–1 %):</i> Hohe Kreatin-Phosphokinase Werte.</p>

¹ In klinischen Prüfungen bei über 5000 Patienten mit nicht-nüchternen Ausgangsglukosekonzentrationen von $\leq 7,8$ mmol/l traten nicht-nüchterne Plasmaglukosekonzentrationen von ≥ 11 mmol/l (die auf einen Diabetes hinweisen) mit einer Häufigkeit von 1 % auf, im Vergleich zu 0,9 % unter Placebo. Nicht-nüchterne Plasmaglukosekonzentrationen von $\geq 8,9$ mmol/l und < 11 mmol/l (die auf eine Hyperglykämie hinweisen) traten mit einer Häufigkeit von 2 % auf, im Vergleich zu 1,6 % unter Placebo. Hyperglykämie wird auch als sehr seltenes (< 0,01 %) spontanes Ereignis berichtet.

² 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.

Die folgende Tabelle unerwünschter Wirkungen beruht auf Spontanberichten nach der Markteinführung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten (0,01–0,1 %): Leukopenie
Sehr selten (< 0,01 %):
Thrombozytopenie, Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten (< 0,01 %): Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktoide Reaktion, Angioödem, Juckreiz oder Nesselsucht).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten (< 0,01 %): Eine Hyperglykämie und/oder die Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden sehr selten spontan berichtet, gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger fataler Fälle (siehe auch Anmerkung 1 weiter oben und Abschnitt 4.4). Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie und Hypothermie.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten (0,01–0,1 %): Das Auftreten von Krampfanfällen wurde selten bei mit Olanzapin behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten dieser Fälle wurden Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet.

Sehr selten (< 0,01 %): Im Zusammenhang mit Olanzapin wurden als malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) berichtete Fälle erhalten (siehe auch Abschnitt 4.4). Parkinsonismus, Dystonie (einschließlich Blickkrämpfen), und tardive Dyskinesie wurden sehr selten im Zusammenhang mit Olanzapin berichtet. Sehr selten wurden akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet, wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde.

Herzkrankungen

Sehr selten (< 0,01 %): QT_c-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie/Fibrillation und plötzlichen Herztod (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Gefäßerkrankungen

Sehr selten (< 0,01 %): Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten (< 0,01 %): Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten (0,01–0,1 %): Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten (< 0,01 %): Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten (0,01–0,1 %): Ausschlag
Sehr selten (< 0,01 %): Alopezie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten (< 0,01 %): Schwierigkeiten beim Wasserlassen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten (< 0,01 %): Priapismus

Untersuchungen

Erhöhte Transaminasen.

Sehr selten (< 0,01 %): Erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Gesamtbilirubin

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 Überdosierung von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosierung von 1500 mg berichtet.

Behandlung bei Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Olanzapin. Das Herbeiführen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Standardverfahren zur Behandlung einer Überdosierung 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 beta-agonistischer 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: Neuroleptikum, ATC Code: N05A H03.

Olanzapin ist ein neuroleptischer antimancher 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); α₁ adrenerge und Histamin H₁-Rezeptoren. In Tierversuchsstudien mit Olanzapin zeigten sich se-

rotonerge, 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 Vermeidungs-Test, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung „anxiolytischer“ Effekte.

Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels 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 SPECT-Studie, dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D₂-Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Neuroleptika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

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, schizoaffectiven 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 Re-

duktion 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 Stimulanzstabilisator (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

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

Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die Bluthirnschranke nicht passiert. Die Cytochrome P450-CYP1A2 und P450-CYP2D6 tragen bei zur Bildung von N-Desmethyl und 2-Hydroxymethylmetaboliten, die beide in Tierversuchsmodellen signifikant weniger *in vivo* pharmakologische Wirkung als Olanzapin aufwiesen. Die pharmakologische Hauptwirkung wird unverändertem Olanzapin zugeschrieben. Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden), die Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std.). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrener 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.

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 ml/Std.). Eine Massenbilanzierungsstudie zeigte, dass etwa 57 % von radioaktiv markiertem Olanzapin im Urin ausgeschieden werden, vornehmlich als Metabolite.

Bei Rauchern mit leichter Leberfunktionseinschränkung waren die mittlere Eliminationshalbwertszeit (39,3 Std.) und die Clearance (18,0 l/Std.) im Vergleich mit nicht rauchenden, gesunden Probanden (48,8 Std. bzw. 14,1 l/Std.) verlängert bzw. verringert.

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

Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin betrug etwa 93 % über einen Konzentrationsbereich von etwa 7 bis etwa 1000 ng/ml. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1 -saureres Glykoprotein gebunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

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

Chronische Toxizität

In Studien an Mäusen (bis zu 3 Monaten) und an Ratten und Hunden (bis zu 1 Jahr) waren die vorherrschenden Wirkungen eine

zentralnervöse Dämpfung, anticholinerge Effekte und periphere hämatologische Störungen. Gegenüber der zentralnervösen Dämpfung entwickelte sich eine Toleranz. Bei hohen Dosen waren Wachstumsparameter verringert. Bei Ratten wurden als Folge erhöhter Prolaktinspiegel verringerte Gewichte der Ovarien und des Uterus sowie morphologische Veränderungen des vaginalen Epithels und der Brustdrüsen beobachtet. Diese Veränderungen waren reversibel.

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

Reproduktionstoxizität

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

Mutagenität

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

Karzinogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Crospovidon
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat

Tablettenfilm:
ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg und 10 mg:
Hypromellose
Farbmischung weiß (Hypromellose, Titandioxid E 171, Macrogol, Polysorbat 80)
Karnaubawachs
essbare blaue Tinte (Schellack, Macrogol, Propylenglykol, Indigocarmin E 132)

ZYPREXA 15 mg:
Hypromellose
Farbmischung hellblau (Titandioxid E 171, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Farbstoff Indigocarmin E 132)
Karnaubawachs

ZYPREXA 20 mg:
Hypromellose
Farbmischung rosa (Titandioxid E 171), Macrogol, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, synthetisches rotes Eisenoxid)
Karnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

ZYPREXA 2,5 mg: 2 Jahre

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit kalt-gepreßten Aluminiumblistern, 28, 35, 56 oder 70 Tabletten pro Packung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2,5 mg — überzogene Tabletten

EU/1/96/022/002 ZYPREXA

28 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/023 ZYPREXA

35 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/019 ZYPREXA

56 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/029 ZYPREXA

70 Tabletten in einer Packung

5 mg — überzogene Tabletten

EU/1/96/022/004 ZYPREXA

28 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/024 ZYPREXA

35 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/020 ZYPREXA

56 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/030 ZYPREXA

70 Tabletten in einer Packung

7,5 mg — überzogene Tabletten

EU/1/96/022/011 ZYPREXA

28 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/025 ZYPREXA

35 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/006 ZYPREXA

56 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/031 ZYPREXA

70 Tabletten in einer Packung

10 mg — überzogene Tabletten

EU/1/96/022/008 ZYPREXA

7 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/009 ZYPREXA
28 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/026 ZYPREXA
35 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/010 ZYPREXA
56 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/032 ZYPREXA
70 Tabletten in einer Packung

15 mg — überzogene Tabletten

EU/1/96/022/012 ZYPREXA

28 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/027 ZYPREXA

35 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/021 ZYPREXA

56 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/033 ZYPREXA

70 Tabletten in einer Packung

20 mg — überzogene Tabletten

EU/1/96/022/014 ZYPREXA

28 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/028 ZYPREXA

35 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/022 ZYPREXA

56 Tabletten in einer Packung

EU/1/96/022/034 ZYPREXA

70 Tabletten in einer Packung

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung:

27. September 1996

Datum der letzten Verlängerung:

13. September 2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2007

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin