ZYPREXA 10 mg-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Olanzapin.
Nach Zubereitung enthält jeder ml der Lösung 5 mg Olanzapin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
Gelbes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Zur intramuskulären Anwendung. Nicht intravenös oder subkutan anwenden. ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist nur für eine kurzzeitige Anwendung bestimmt, für nicht länger als an drei aufeinanderfolgenden Tagen.
Die Höchstdosis für Olanzapin (einschließlich aller Olanzapin Darreichungsformen) beträgt 20 mg.
Die empfohlene Initialdosis für eine Olanzapin Injektion beträgt 10 mg, als Einzeldosis intramuskulär injiziert. Entsprechend dem individuellen klinischen Zustand kann eine niedrigere Dosis (5 mg oder 7,5 mg) gegeben werden, wobei auch Arzneimittel berücksichtigt werden sollten, die bereits entweder zur Aufrechterhaltung der Besserung oder zur Akutbehandlung gegeben wurden (siehe Abschnitt 4.4). Eine zweite Injektion (5 – 10 mg) kann abhängig vom individuellen klinischen Zustand 2 Stunden nach der ersten Injektion, gegeben werden. Innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden dürfen nicht mehr als 3 Injektionen gegeben werden und die tägliche Höchstdosis von 20 mg Olanzapin (einschließlich aller Darreichungsformen) darf nicht überschritten werden.
ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte entsprechend der Empfehlung im Abschnitt 6.6 zubereitet werden.
Weitere Information zur Fortsetzung der Behandlung mit oralem Olanzapin (5 bis 20 mg täglich) siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu ZYPREXA Filmtabletten oder ZYPREXA VELOTAB Schmelztabletten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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.

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Olanzapin-Metabolisierung kann durch Rauchen beschleunigt werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis könnte, wenn nötig, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamen kann (weibliches Geschlecht, höheres Alter, Nichtraucher), muss überlegt werden, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen. Eine Dosiserhöhung muss, falls erforderlich, bei diesen Patienten vorsichtig durchgeführt werden.
(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Instabile internistische Zustände

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

Gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen und anderen Arzneimitteln

Besondere Vorsicht ist notwendig bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, die einen ähnlichen Einfluss auf die Hämodynamik haben wie intramuskuläres Olanzapin einschließlich anderer Antipsychotika (oral und/oder intramuskulär) und Benzodiazepine (siehe Abschnitt 4.5). Sehr selten (<0,01%) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit IM Olanzapin und Hypotonie, Bradykardie, Atemdepression und Todesfällen berichtet, insbesondere bei Patienten, die Benzodiazepine und/oder andere Antipsychotika erhielten. (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Injektion von intramuskulärem Olanzapin und einem parenteralen Benzodiazepin wird nicht empfohlen aufgrund der Möglichkeit für eine übermäßige Sedierung, kardiorespiratorische Depression und in sehr seltenen Fällen Tod (siehe Abschnitte 4.5 und 6.2). Wenn eine Behandlung des Patienten mit einem parenteralen Benzodiazepin für notwendig erachtet wird, sollte dieses nicht früher als eine Stunde nach der IM Olanzapin Injektion gegeben werden. Wenn der Patient ein parenterales Benzodiazepin erhalten hat, darf die Gabe von IM Olanzapin nur nach sorgfältiger Begutachtung des klinischen Zustands in Betracht gezogen werden und der Patient muss sorgfältig hinsichtlich übermäßiger Sedierung und kardialer oder Atemdepression überwacht werden.

Hypotonie

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

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

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

Demenz assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

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

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

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelösten Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson- Symptome und Halluzinationen berichtet. (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der Pati-

enten zu Beginn mit der niedrigsten wirksamen Dosis eines Antiparkinson-Arzneimitteln (Dopaminagonist) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit den gleichen Dosierungen der gleichen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

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

Hyperglykämie und Diabetes

Eine Hyperglykämie und/ oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden gelegentlich berichtet, mitunter begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.8.). In einigen Fällen wurde eine vorherige Zunahme des Körpergewichts berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein könnte. Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist ratsam, z.B. eine Bestimmung der Blutglukose zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in jährlichen Abständen. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich ZYPREXA behandelt werden, sollten hinsichtlich Symptomen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sollten regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung überwacht werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in vierteljährlichen Abständen.

Lipidveränderungen

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

Anticholinerge Wirkung

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

Leberfunktion

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

Neutropenie

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

Absetzen der Behandlung

Wenn Olanzapin plötzlich abgesetzt wurde, wurden selten (≥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 Milli-

sekunden [msec] zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem Ausgangswert QT_cF <500 msec). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei assoziierten kardialen Ereignissen. In klinischen Prüfungen mit ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung war Olanzapin nicht mit einer bleibenden Verlängerung der absoluten QT-Strecke oder der QT_c-Strecke assoziiert. Es ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Olanzapin zusammen mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, von denen bekannt ist, dass sie die QT_c-Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

Gelegentlich (≥0,1% und <1%) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Olanzapin Behandlung und venösen Thromboembolien (VTE) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und einer Olanzapin Behandlung wurde nicht nachgewiesen.

Da jedoch Patienten mit Schizophrenie häufig Risikofaktoren für venöse Thromboembolien entwickeln, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE, wie z. B. Immobilisation festzustellen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

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

Krampfanfälle

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

Spätdyskinesien

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

Orthostatische Hypotonie

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

Plötzlicher Herztod

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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

Mögliche Interaktion nach intramuskulärer Injektion

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

Mögliche Wechselwirkungen, die Olanzapin beeinflussen

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

Induktion von CYP 1A2

Der Metabolismus von Olanzapin kann durch Rauchen und Carbamazepin induziert werden. Dadurch kann es zu niedrigeren Olanzapin-Konzentrationen kommen. Beobachtet wurde nur eine leichte bis mäßige Zunahme der Olanzapin-Clearance. Die klinischen Konsequenzen sind wahrscheinlich gering, es wird jedoch

eine klinische Überwachung empfohlen. Falls erforderlich, kann eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hemmung von CYP 1A2

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

Verminderte Bioverfügbarkeit

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

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

Möglicher Einfluss von Olanzapin auf andere Arzneimittel

Olanzapin kann die Wirkung von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen. (siehe Abschnitt 6.2).

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

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

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

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

QTc-Intervall

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Nach der Markteinführung wurden sehr selten im zeitlichen Zusammenhang mit einer IM Olanzapin Behandlung Fälle von Atemdepression, Hypotonie oder Bradykardie oder Todesfälle berichtet, im allgemeinen bei Patienten, die gleichzeitig Benzodiazepine und/ oder andere Antipsychotika erhielten oder die mit höheren

als den empfohlenen Olanzapin Dosen behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Die folgende Tabelle basiert auf den unerwünschten Wirkungen und Laboruntersuchungen während der klinischen Prüfungen mit ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

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

Erwachsene

Die am häufigsten (≥1% der Patienten) berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olanzapin in klinischen Prüfungen waren Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Eosinophilie, erhöhte Prolaktin-, Cholesterin-, Glukose- und Triglyceridspiegel (siehe Abschnitt 4.4), Glukosurie, Zunahme des Appetits, Schwindel, Akathisie, Parkinsonismus, Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinerge Effekte, vorübergehende 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 (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥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 Immunsytems				
		Überempfindlichkeit[11]		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gewichtszunahme[1]	Erhöhte Cholesterinspiegel[2,3] Erhöhte Glukosespiegel[4] Erhöhte Triglyceridspiegel[2,5] Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4)[11]	Hypothermie[12]	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie[6] Parkinsonismus[6] Dyskinesie[6]	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden.[11] Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe)[11] Tardive Dyskinesie[11] Amnesie[9]	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)[12] Absetzsymptome[7,12]	

		Dysarthrie		
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QT_c-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4)[11]	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie[10]		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten[9]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Geblähtes Abdomen[9]	Pankreatitis[11]	
Leber- und Gallenerkrankungen				
	vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform)[11]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Arthralgie[9]		Rhabdomyolyse[11]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt Schwierigkeiten beim Wasserlassen[11]		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion bei Männern erniedrigte Libido bei Männern und Frauen	Amenorrhoe Brustvergrößerungen Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerungen bei Männern	Priapismus[12]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie			

	Müdigkeit Ödeme Fieber[10]			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmaprolaktinspiegel[8]	Erhöhte alkalische Phosphatase-Werte[10] Hohe Kreatinphospho-kinase(CK)-Werte[11] Hohe Gamma-Glutamyltrans-ferase(GGT)-Werte[10] Hohe Harnsäure-Werte[10]	Erhöhtes Gesamtbilirubin		

1 Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme wurde durchgängig bei allen Kategorien der Ausgangs-Body-Mass-Indices (BMI) beobachtet. Nach einer Kurzzeittherapie (mittlere Dauer 47 Tage) war eine Gewichtszunahme ≥7% des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig (22,2% der Patienten), ≥15% häufig (4,2%) und ≥25% gelegentlich (0,8%). Eine Gewichtszunahme ≥7%, ≥15% und ≥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 (<5,17mmol/l), die über die Normwerte anstiegen (≥6,2mmol/l).
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte (≥5,17 – <6,2mmol/l) zu hohen Werten (≥6,2mmol/l) waren sehr häufig.

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

5 Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte (<1,69mmol/l), die über die Normwerte (≥2,26mmol/l) anstiegen.
Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte (≥1,69mmol/l – <2,26mmol/l) zu hohen Werten (≥2,26mmol/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 Ausgangsprolaktinwert bei mehr als 30% der mit Olanzapin behandelten Patienten über den oberen Normbereich erhöht. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Werte im Allgemeinen leicht erhöht, und die Erhöhung blieb unterhalb des zweifachen oberen Normbereichs.

9 Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

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

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

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

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

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

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

In klinischen Prüfungen bei älteren Patienten mit Demenz war die Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr häufige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Olan-

zapin in dieser Patientengruppe waren abnormer Gang und Stürze. Pneumonie, erhöhte Körpertemperatur, Lethargie, Erythem, visuelle Halluzinationen und Harninkontinenz wurden häufig beobachtet.
In klinischen Prüfungen bei Patienten mit einer durch Arzneimittel (Dopaminagonist) ausgelösten Psychose im Zusammenhang mit einer Parkinsonschen Erkrankung wurde sehr häufig und häufiger als unter Placebo über eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet.
In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1%. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger (>10%) zu Zittern, Mundtrockenheit, größerem Appetit und Gewichtszunahme. Sprachstörungen wurden häufig (1% – 10%) berichtet. Während einer Behandlung mit Olanzapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex kam es bei 17,4% der Patienten während der Akutbehandlung (bis zu 6 Wochen) zu einer Zunahme des Körpergewichts von ≥7% gegenüber dem Ausgangswert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin (bis zu 12 Monate) zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen war bei 39,9% der Patienten mit einer Zunahme des Körpergewichts von ≥7% gegenüber dem Ausgangswert verbunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit >10%) gehören Tachykardie, Agitation / Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewusstseinsverminderungen, die von Sedierung bis hin zum Koma reichen.
Andere medizinisch relevante Folgeerscheinungen einer Überdosierung sind Delirium, Krampfanfälle, Koma, mögliches malignes neuroleptisches Syndrom, Atemdepression, Aspiration, Hypertonie oder Hypotonie, Herzarrhythmien (<2% der Fälle von Überdosierung) und Herz - Atemstillstand. Ein letaler Ausgang wurde bei einer akuten Überdosis von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosis von etwa 2 g oralem Olanzapin berichtet.

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Olanzapin ist ein neuroleptischer, antimanischer und stimmungsstabilisierender Wirkstoff, der mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen reagiert.
In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (K_i; <100 nMol) auf Serotonin $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$ Dopamin D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; cholinerge Muskarinrezeptoren (M_1 -M_5); α_1 adrenerge und Histamin H_1-Rezeptoren. In Tierverhaltensstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge, und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungs-Profilen konsistent sind. Olanzapin zeigte in vitro eine größere Affinität zu Serotonin $5HT_2$ als zu Dopamin D_2- Rezeptoren und eine größere $5HT_2$- als D_2-Aktivität in in vivo Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluss auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungstest, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung "anxiolytischer" Effekte.
Bei einer Untersuchung mit einer oralen Einzeldosis (10 mg) mittels Positron Emissions Tomographie (PET) an gesunden Probanden führte Olanzapin zu einer höheren $5HT_{2A}$- als Dopamin D_2-Rezeptor-Besetzung. Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer Single-Photon-Emissions-Computertomographie-Studie (SPECT), dass Patienten, die auf Olanzapin ansprachen, eine niedrigere striatale D_2-Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Antipsychotika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit
In zwei von zwei placebokontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz mit oralem Olanzapin bei insgesamt über 2900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Symptome aufwiesen, war Olanzapin mit einer statistisch signifikant größeren Besserung der negativen sowie auch der positiven Symptome verbunden.
In einer multinationalen, vergleichenden Doppelblindstudie bei Schizophrenie, schizoaffektiven und verwandten Störungen an 1481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich oral verabreichtes Olanzapin (-6,0) in einer prospektiven Analyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt (sekundäre Fragestellung) gegenüber Haloperidol (-3,1) als signifikant überlegen (p=0,001).
Olanzapin war bei Patienten mit manischen oder gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen nach oraler Gabe wirksamer als Placebo und Valproat seminatrium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte nach oraler Gabe eine mit Haloperidol vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden führte die zusätzliche Gabe von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.
In einer 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter Olanzapin zu einer Remission kam, randomisiert entweder Olanzapin oder Placebo zugeordnet. Olanzapin war hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs Placebo statistisch signifikant überlegen. Olanzapin zeigte auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer Manie oder einer Depression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.
In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; p=0,055).
In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs- definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien- der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Pharmakokinetikstudie mit gesunden Probanden ergab eine 5 mg Dosis von ZYPREXA Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung eine maximale Plasmakonzentration (C_{max}), die etwa 5 mal so hoch war wie nach der Gabe einer gleich großen oralen Dosis. Die C_{max} tritt nach intramuskulärer Anwendung früher auf als nach oraler Anwendung (15 - 45 Minuten gegenüber 5 - 8 Stunden). Wie bei oraler Gabe sind C_{max} und Fläche unter der Kurve nach intramuskulärer Anwendung direkt proportional zur verabreichten Dosis. Für die gleiche Olanzapin-Dosis, intramuskulär und oral angewendet, sind die damit zusammenhängenden Flächen unter der Kurve, Halbwertzeiten, Clearance und die Verteilungsvolumina sehr ähnlich. Die Metabolisierung nach intramuskulärer und oraler Anwendung ist ähnlich.
Im Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern (Männer und Frauen) war nach intramuskulärer Gabe von Olanzapin die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert (38,6 vs. 30,4 Std) und die Clearance verringert (18,6 vs. 27,7 l/Std).
Im folgenden werden zusätzliche pharmakokinetische Daten nach der oralen Verabreichung von Olanzapin beschrieben.
Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Olanzapin betrug etwa 93% über einen Konzentrationsbereich von etwa 7 bis etwa 1.000 ng/ml. Olanzapin wird überwiegend an Albumin und α_1-saures Glykoprotein gebunden.
Biotransformation
Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die 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.
Elimination
Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter), denen Olanzapin oral gegeben wurde, war die mittlere Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden), die

Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrenen Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.
Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war nach oraler Gabe von Olanzapin die mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert (36,7 vs. 32,3 Std), die Clearance war verringert (18,9 vs. 27,3 l/Std). Olanzapin (5 - 20 mg) zeigte jedoch ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei weiblichen (n=467) und männlichen (n=869) Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Raucher

Bei Rauchern mit leichter Leberfunktionseinschränkung waren nach oraler Gabe von Olanzapin 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.
Die Plasma-Clearance von Olanzapin ist bei älteren Personen verglichen mit jüngeren Personen, bei Frauen verglichen mit Männern, und bei Nichtrauchern verglichen mit Rauchern, geringer. Der Einfluss von Alter, Geschlecht oder Rauchen auf die Olanzapin-Clearance ist jedoch gering, verglichen mit der gesamten Schwankungsbreite zwischen einzelnen Personen.
In einer Untersuchung an Kaukasiern, Japanern und Chinesen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der pharmakokinetischen Parameter in diesen 3 Populationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

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

Chronische Toxizität

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

Hämatologische Toxizität

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

Reproduktionstoxizität

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

Mutagenität

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

Karzinogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Weinsäure, E334
Salzsäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten.
Olanzapin zur Injektion darf nicht in einer Spritze mit Diazepam zur Injektion kombiniert werden, da es zu Ausfällungen kommt, wenn diese Substanzen gemischt werden.
Lorazepam zur Injektion darf nicht zur Zubereitung von Olanzapin zur Injektion verwendet werden, da diese Kombination zu einer längeren Auflösungszeit führt.
Olanzapin zur Injektion darf nicht in einer Spritze mit Haloperidol zur Injektion gemischt werden, da der niedrigere pH-Wert dieser Mischung mit der Zeit zu einer Zersetzung von Olanzapin führt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I, 5 ml Glas-Durchstechflasche.
Eine Faltschachtel enthält 1 oder 10 Durchstechflaschen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

7. Inhaber der Zulassung

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Niederlande

8. Zulassungsnummer

EU/1/96/022/016-017

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

2. Juli 2001 / 27. September 2006

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.