Zalasta 7,5 mg-Schmelztabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Schmelztablette enthält 7,5 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 0,75 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Schmelztablette

Die Schmelztabletten sind, runde, leicht bikonvexe, gelb marmorierte Tabletten mit einzelnen Flecken.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

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

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

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

Während der Behandlung einer Schizophrenie, einer manischen Episode und zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5 – 20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepasst werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im Allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen. Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird. Bei einer Beendigung der Olanzapin Behandlung sollte eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Zalasta Schmelztablette sollte in den Mund genommen werden. Sie wird sich schnell im Speichel auflösen, so dass sie leicht geschluckt werden kann. Das Herausnehmen der intakten Schmelztablette aus dem Mund ist schwierig. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie unmittelbar nach Öffnen des Blisters eingenommen werden. Alternativ dazu kann sie unmittelbar vor der Einnahme in einem Glas Wasser gelöst werden.

Olanzapin Schmelztabletten sind mit Olanzapin Filmtabletten – bei einer bzgl. Geschwindigkeit und Menge vergleichbaren Resorption – bioäquivalent. Dosierung und Häufigkeit der Einnahme bleiben im Vergleich zu Olanzapin Filmtabletten unverändert. Olanzapin Schmelztabletten können als Alternative zu Olanzapin Filmtabletten angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

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.

Raucher

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

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

(Siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Demenz assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

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

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

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelösten Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der Patienten zu Beginn mit der niedrigsten wirksamen Dosis von Antiparkinson-Arzneimitteln (Dopaminagonist) stabil ist und die Patienten während der gesamten Studie mit den gleichen Dosierungen der gleichen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden. Die Olanzapin-Behandlung wurde mit 2,5 mg/Tag begonnen und entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes auf höchstens 15 mg/Tag titriert.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

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

Hyperglykämie und Diabetes

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

zapin-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 Zalasta behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend alle 5 Jahre.

Anticholinerge Wirkung

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

Leberfunktion

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

Neutropenie

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

Absetzen der Behandlung

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

QT Intervall

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

Thromboembolien

Gelegentlich (≥0.1% und <1%) wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Olanzapin Behandlung und venösen Thromboembolien (VTE) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und einer Olanzapin Behandlung wurde nicht nachgewiesen.

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

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

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

Krampfanfälle

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

Spätdyskinesien

In vergleichenden Studien von einer Dauer bis zu einem Jahr war die Behandlung mit Olanzapin mit einer statistisch signifikant geringeren Inzidenz von Dyskinesien assoziiert. Das Risiko einer Spätdyskinesie nimmt

jedoch während einer Langzeitbehandlung zu. Wenn bei einem mit Olanzapin behandelten Patienten Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, sollte daher überlegt werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Diese Symptome können sich zeitweilig verschlechtern oder auch erst nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Orthostatische Hypotonie

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

Plötzlicher Herztod

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

Kinder und Jugendliche

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

Aspartam

Zalasta Schmelztabletten enthalten Aspartam, woraus Phenylalanin gebildet wird. Kann bei Personen mit Phenylketonurie schädlich sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Induktion von CYP 1A2: Der Metabolismus von Olanzapin kann durch Rauchen und Carbamazepin induziert werden. Dadurch kann es zu niedrigeren Olanzapin-Konzentrationen kommen. Beobachtet wurde nur eine leichte bis mäßige Zunahme der Olanzapin-Clearance. Die klinischen Konsequenzen sind wahrscheinlich gering, es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen. Falls erforderlich , kann eine Erhöhung der Olanzapin-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Möglicher Einfluss von Olanzapin auf andere Arzneimittel Olanzapin kann die Wirkung von direkten und indirekten Dopamin-Agonisten abschwächen.

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

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

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

Allgemeine Wirkung auf das Zentralnervensystem

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

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

QTc-Intervall

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Die Patientinnen soll-

ten 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

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	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)[12] Absetzsymptome[7],	

		Krampfanfälle berichtet wurden.[11] Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe)[11] Tardive Dyskinesie[11] Amnesie[9] Dysarthrie	[12]	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QT_c-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) [11]	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie[10]		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
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 Lebertrans- aminasen (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 Brustvergrößerung Galaktorrhoe bei Frauen Gynäkomastie/ Brustvergrößerung 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 Kreatinphosphokinase (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 (<5,17 mmol/l), die über die Normwerte anstiegen (≥6,2 mmol/l). Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte (≥5,17-<6,2 mmol/l) zu hohen Werten (≥6,2 mmol/l) waren sehr häufig.

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

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

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

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

8 In klinischen Studien bis zu einer Dauer von 12 Wochen, waren die Plasmaprolaktinkonzentrationen bei normalem 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 als häufig beobachtet in der Olanzapin-Gesamtdatenbank aufgezeigt wurde.

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 bis 12 Monate lang behandelt wurden, nahm nach 6 Monaten das Ausmaß der Zunahme der mittleren Blutglukose-Werte ab.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

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

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

Kinder und Jugendliche

Olanzapin ist nicht angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, die konzipiert waren um Jugendliche mit Erwachsenen zu vergleichen, wurden die Daten von Studien mit Kindern mit denen aus Erwachsenen-Studien verglichen.
Die folgende Tabelle fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer größeren Häufigkeit bei jugendlichen Patienten (13-17 Jahre) als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden oder Nebenwirkungen, die nur bei Kurzzeit-Studien bei jugendlichen Patienten auftraten. Eine klinisch signifikante Gewichtszunahme (≥7%) schien häufiger in der jugendlichen Population aufzutreten im Vergleich zu Erwachsenen mit ähnlicher Exposition. Das Ausmaß der Gewichtszunahme und der Anteil an jugendlichen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtszunahme entwickelten, war größer bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) als bei Kurzzeittherapie.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.
Die angegebenen Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10).

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

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

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

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

[16] Erhöhte Plasmaprolaktinspiegel wurden bei 47,4% der jugendlichen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den sehr häufigen Symptomen einer Überdosierung (Häufigkeit >10%) gehören Tachykardie, Agitation / Aggressivität, Dysarthrie, verschiedene extrapyramidale Symptome und Bewusstseinsverminderungen, die von Sedierung bis hin zum Koma reichen.
Andere medizinisch relevante Folgeerscheinungen einer Überdosierung sind Delirium, Krampfanfälle, Koma, mögliches malignes neuroleptisches Syndrom, Atemdepression, Aspiration, Hypertonie oder Hypotonie, Herzarrhythmien (<2% der Fälle von Überdosierung) und Herz-Atemstillstand. Ein letaler Ausgang wurde bei

einer akuten Überdosis von nicht mehr als 450 mg, ein Überleben jedoch auch nach einer akuten Überdosis von etwa 2 g oralem Olanzapin berichtet.

Behandlung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten (Ki; <100 nMol) auf Serotonin $5H_{T2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$ 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 D2-Aktivität in in vivo Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluss auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungstest, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung "anxiolytischer" Effekte.

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

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

Olanzapin war bei Patienten mit manischen oder gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen wirksamer als Placebo und Valproat seminatrium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte eine mit Haloperidol vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden führte die zusätzliche Gabe von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.

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

In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei

denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; p=0,055).
In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs- definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien- der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Olanzapin Schmelztabletten sind mit Olanzapin Filmtabletten - bei einer bzgl. Geschwindigkeit und Menge vergleichbaren Resorption - bioäquivalent. Olanzapin Schmelztablette kann als Alternative zu Olanzapin Filmtabletten angewendet werden.

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.
Bei gesunden älteren Personen (65 Jahre und älter) war die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin im Vergleich zu jüngeren Personen verlängert (51,8 vs. 33,8 Std), die Clearance war verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std). Die pharmakokinetische Variabilität lag bei älteren Personen im gleichen Bereich wie bei jüngeren. Bei 44 schizophrenen Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag erhielten, wurde kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil festgestellt.
Bei weiblichen Personen, verglichen mit männlichen Personen, war die mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert (36,7 vs. 32,3 Std), die Clearance war verringert (18,9 vs. 27,3 l/Std). Olanzapin (5 – 20 mg) zeigte jedoch ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei weiblichen (n=467) und männlichen (n=869) Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Raucher

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.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (Alter 13 - 17 Jahre): Die Pharmakokinetik von Olanzapin war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. In klinischen Studien war die durchschnittliche Verfügbarkeit von Olanzapin bei Jugendlichen ca. 27% höher. Demographische Unterschiede zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen schlossen ein niedrigeres Durchschnittskörpergewicht und einen geringeren Raucheranteil bei Jugendlichen ein. Diese Faktoren haben möglicherweise zur höheren durchschnittlichen Verfügbarkeit beigetragen, die bei Jugendlichen beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität nach Einmalgabe

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

Chronische Toxizität

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

Hämatologische Toxizität: Es traten bei allen Tierarten Wirkungen auf hämatologische Parameter auf, einschließlich dosisabhängiger Verminderung der zirkulierenden Leukozyten bei Mäusen und unspezifischer Verringerung der zirkulierenden Leukozyten bei Ratten; es wurden jedoch keine Anzeichen für eine Knochenmarkstoxizität gefunden. Bei einigen Hunden, die mit 8 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (die Gesamtmenge Olanzapin [AUC] ist 12 bis 15fach 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

Mannitol,
Mikrokristalline Cellulose,
Crospovidon,
Hyprolose (5.0 – 16.0% Hydroxypropoxy-Gruppen),
Aspartam,
Calciumtrimetasilicat,
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Al/OPA/ Al/PVC): 14, 28, 35, 56 oder 70 Tabletten in einer Faltschachtel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

KRKA, d.d.,
Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Slovenia

8. Zulassungsnummer

EU/1/07/415/037-041

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. September 2007 / 26. Juli 2012

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.