Olanzapin Actavis 10 mg-Schmelztabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Schmelztablette enthält 10 mg Olanzapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 5,6 mg Aspartam (E951) pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Schmelztablette.

Olanzapin Actavis 5 mg Schmelztabletten:

Runde, bikonvexe, gelbe Tablette mit Orangengeschmack, einem Durchmesser von 6 mm und der Kennzeichnung „O“ auf einer Seite.

Olanzapin Actavis 10 mg Schmelztabletten:

Runde, bikonvexe, gelbe Tablette mit Orangengeschmack, einem Durchmesser von 8 mm und der Kennzeichnung „O1“ auf einer Seite.

Olanzapin Actavis 15 mg Schmelztabletten:

Runde, bikonvexe, gelbe Tablette mit Orangengeschmack, einem Durchmesser von 9 mm und der Kennzeichnung „O2“ auf einer Seite.

Olanzapin Actavis 20 mg Schmelztabletten:

Runde, bikonvexe, gelbe Tablette mit Orangengeschmack, einem Durchmesser von 10 mm und der Kennzeichnung „O3“ auf einer Seite.

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

Dosierung

Erwachsene:

Schizophrenie

Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag.

Manische Episode

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, ist die Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs mit derselben Dosis fortzusetzen. Falls erneut eine manische, gemischte oder depressive Episode auftritt, ist die Olanzapin- Behandlung fortzusetzen (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 soll 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 ist eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht zu ziehen.

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:

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).

Ältere Patienten

Eine niedrigere Anfangsdosis (5 mg/Tag) wird üblicherweise nicht notwendig sein, ist jedoch bei über 65-Jährigen, wenn klinische Gründe dafür sprechen, in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

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

Geschlecht

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

Raucher

Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern nicht verändert werden. Die Verstoffwechselung von Olanzapin kann bei Rauchern verändert sein. Eine klinische Überwachung wird empfohlen; falls erforderlich, kann eine Dosissteigerung vorgenommen 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.

In Fällen, in denen Dosiserhöhungen von 2,5 mg für notwendig gehalten werden, sind Olanzapin-Filmtabletten anzuwenden (siehe auch Abschnitte 4.5 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Schmelztablette wird in den Mund genommen. Sie löst sich schnell im Speichel auf, so dass sie leicht geschluckt werden kann. Das Herausnehmen der intakten Schmelztablette aus dem Mund ist schwierig. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, soll sie unmittelbar nach Öffnen der Blisterpackung eingenommen werden. Alternativ dazu kann sie unmittelbar vor der Einnahme in einem Glas Wasser oder einem anderen geeigneten Getränk (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) gelöst werden.

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 sind daher während dieser Zeit engmaschig zu überwachen.

Demenz-assoziierte Psychosen und/oder Verhaltensstörungen

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

Parkinson'sche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelöste Psychosen bei Patienten mit Parkinson'scher 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 Neuroleptika einschließlich Olanzapin abgesetzt werden.

Hyperglykämie und Diabetes

Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden gelegentlich berichtet, gelegentlich begleitet von Ketoazidose 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. Messung des Blutzuckerspiegels vor Behandlungsbeginn, 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Olanzapin und danach jährlich. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Olanzapin Actavis Schmelztabletten behandelt werden, müssen hinsichtlich Symptomen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sind regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung zu überwachen. Das Gewicht soll regelmäßig kontrolliert werden, z.B. vor Behandlungsbeginn, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Olanzapin Actavis und danach vierteljährlich.

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 Olanzapin Actavis Schmelztabletten behandelt werden, sollen in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden, z.B. zu Beginn der Therapie, 12Wochen 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. Jedoch ist 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 erworbene Risikofaktoren für venöse Thromboembolien aufweisen, 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, soll 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 dem in 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. Die Langzeitprognose, die mit diesen Ereignissen verbunden ist, wurde bisher nicht untersucht und ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Phenylalanin

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam, als Quelle für Phenylalanin. Es kann für Personen mit Phenylketonurie schädlich sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Mögliche Wechselwirkungen mit Einfluss auf Olanzapin

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

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 oralem Olanzapin um 50 – 60% und soll mindestens 2 Stunden vor oder nach Olanzapin eingenommen werden.

Fluoxetin (ein CYP 2D6-Hemmer), Einzeldosen von Antazida (Aluminium, Magnesium) oder Cimetidin haben keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Olanzapin.

Mögliche Wechselwirkungen von Olanzapin mit Einfluss 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 CYP-2D6-Weg), Warfarin (CYP 2C9), Theophyllin (CYP 1A2) oder Diazepam(CYP 3A4 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 Parkinson'scher Erkrankung und Demenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

QT_c-Intervall

Vorsicht ist angebracht, wenn Olanzapin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QT_c-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 sollen 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 sollen Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Die Auswirkungen auf die Fertilität sind nicht bekannt (präklinische Daten siehe Abschnitt 5.3).

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), alkalischer Phosphatase, Gamma-GT, erhöhte Harnsäurewerte, erhöhte Kreatinphosphokinase, Ausschlag, Asthenie, Ermüdung, Fieber, Gelenkschmerzen, und Ödeme.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die 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 bis <1/10)
Gelegentlich: (≥1/1.000 bis <1/100)
Selten: (≥1/10.000 bis <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				
		Allergische Reaktion[11,d]		
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 Ketoazidose oder Koma, einschließlich einiger Todesfälle (siehe Abschnitt 4.4)[11]	Hypothermie[12]	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindelgefühl Akathisie[6] Parkinsonismus[6] Dyskinesie[6]	Krampfanfälle, meist mit Krampfanfällen in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle[11] Dystonie (einschließlich Blickkrämpfen)[11] Tardive Dyskinesie[11] Amnesie[9] Dysarthrie	Malignes Neuroleptika-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)[12] Absetzsymptome[7,12]	Restless-Legs-Syndrom[d]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[d]				
		Epistaxis[9]		
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern Plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4)[11]	
Gefäßerkrankungen				
Orthostatische Hypotonie[10,d]		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Völlegefühl[9]	Pankreatitis[11]	
Leber- und Gallenerkrankungen				

	Vorübergehende asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		Hepatitis (einschließlich hepatozellulärer oder cholestatischer Leberschädigung oder Mischform)[11]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Exanthem	Photosensibilitätsreaktion Alopezie		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Arthralgie[9,d]		Rhabdomyolyse[11],	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz Harnverhalt Verzögerter Miktionsbeginn[11]		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion beim Mann Verringerte Libido bei Mann und Frau	Amenorrhö Brustvergrößerung Galaktorrhö bei der Frau Gynäkomastie/ Brustvergrößerung beim Mann	Priapismus[12]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Asthenie Müdigkeit Ödeme Fieber[10]			
Untersuchungen				
Erhöhte Plasmaprolaktinspiegel[8]	Erhöhte alkalische Phosphatase[10] Hohe Kreatinphosphokinasewerte Hohe Gamma-GT-Werte[10] Hohe Harnsäurewerte[10]	Erhöhtes Gesamtbilirubin		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen[d]				
				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)

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 zurzeit 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] Nebenwirkung aus klinischen Studien in der integrierten Datenbank von Olanzapin.[d]

[10] Aus Messwerten von klinischen Studien in der integrierten Datenbank von Olanzapin.[d]

[11] Nebenwirkung aus Spontanmeldungen nach Markteinführung, Häufigkeit bestimmt unter Verwendung der integrierten Datenbank von Olanzapin.[d]

[12] Nebenwirkung aus Spontanmeldungen nach Markteinführung, angegebene Häufigkeit entspricht der Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls unter Verwendung der integrierten Datenbank von Olanzapin.[d]

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 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 Parkinson'schen 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.

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, 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 Nervensystems
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 nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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), Herz- und 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 sollen 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 soll bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine
ATC-Code: N05AH03
Pharmakodynamische Wirkungen
Olanzapin ist ein antipsychotischer, antimanischer und stimmungsstabilisierender Wirkstoff, der über eine Reihe von Rezeptorsystemen ein breites pharmakokinetisches Profil aufweist.
In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptoraffinitäten (Ki; <100 nMol) zu Serotonin- ($5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$), Dopamin- (D_1, D_2, D_3, D_4, D_5) und cholinergen Muskarinrezeptoren (m_1-m_5) sowie auf α_1-adrenerge und H_1-Histamin-Rezeptoren. Tierverhaltensstudien mit Olanzapin zeigten 5HT-, Dopamin-

und cholinerge Antagonismen, die mit dem Rezeptorenbindungs-Profil übereinstimmen. Olanzapin zeigte in vitro eine höhere Affinität für Serotonin-$5HT_2$- als für Dopamin-D_2-Rezeptoren und in In vivo-Modellen eine stärkere $5HT_2$- als D_2-Aktivität. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es geringe Wirkung auf die striatalen (A9) Leitungen hat, die an motorischen Funktionen beteiligt sind. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten Vermeidungstest, einem Test, der auf eine antipsychotische Aktivität hinweist, und zwar bei geringeren Dosen als denen, die eine Katalepsie hervorriefen, eine Wirkung, die auf motorische Nebenwirkungen hinweist. Im Gegensatz zu einigen anderen antipsychotischen Wirkstoffen erhöht Olanzapin die Ansprechrate in einem Test zur Erfassung „anxiolytischer" Effekte.
In einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Studie mit gesunden Freiwilligen und der Gabe von oralen Einzeldosen (10 mg) führte Olanzapin zu einer höheren $5HT_{2A}$- als Dopamin-D_2-Rezeptoren-Besetzung. Zusätzlich zeigte sich bei schizophrenen Patienten in einer SPECT-Bildgebungsstudie (Single-Photon-Emissions-Computertomographie), dass Patienten, die auf Olanzapin ansprechen, eine niedrigere striatale D_2-Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Neuroleptika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei von zwei Placebo-kontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz mit insgesamt über 2.900 schizophrenen Patienten, die sowohl positive als auch negative Beschwerden 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 1.481 Patienten mit depressiven Begleitsymptomen unterschiedlichen Schweregrades (Ausgangswert durchschnittlich 16,6 auf der Montgomery-Asberg-Depressionsskala) erwies sich Olanzapin (-6,0) in einer prospektiven Sekundäranalyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt 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 Valproatseminatrium (Divalproex) bzgl. Besserung der manischen Symptome über einen Zeitraum von 3 Wochen. Olanzapin zeigte eine mit Haloperidol vergleichbare Wirksamkeit im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit einer symptomatischen Remission der Manie und Depression nach 6 und 12 Wochen. In einer Studie mit der Kombinationstherapie, in der Patienten mindestens zwei Wochen mit Lithium oder Valproat behandelt wurden führte die zusätzliche Gabe von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren Reduktion der manischen Symptome als die Monotherapie mit Lithium oder Valproat nach 6 Wochen.
In einer 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter Olanzapin zu einer Remission kam, randomisiert entweder Olanzapin oder Placebo zugeordnet. Olanzapin war hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs Placebo statistisch signifikant überlegen. Olanzapin zeigte auch hinsichtlich des Wiederauftretens einer Manie oder einer Depression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.
In einer zweiten 12-monatigen Studie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen Episoden, bei denen es unter einer Kombination von Olanzapin und Lithium zu einer Remission kam, randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die entweder nur Olanzapin oder nur Lithium bekam. Hinsichtlich des primären Endpunkts eines bipolaren Rezidivs war Olanzapin Lithium statistisch nicht unterlegen (Olanzapin 30,0%, Lithium 38,3%; $p=0,055$).
In einer 18-monatigen Kombinationsstudie zur Phasenprophylaxe wurden Patienten mit manischen oder gemischten Episoden zunächst mit Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator (Lithium oder Valproat) stabilisiert. Die Langzeitbehandlung mit Olanzapin und Lithium oder Valproat war hinsichtlich der Verzögerung eines bipolaren Rezidivs- definiert entsprechend syndromaler diagnostischer Kriterien- der alleinigen Behandlung mit Lithium oder Valproat nicht statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

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

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 Einnahme gut absorbiert; Spitzenwerte der Plasmakonzentration werden innerhalb von 5 bis 8 Stunden erreicht. Die Resorption wird durch Mahlzeiten nicht beeinflusst. Die absolute orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zur intravenösen Verabreichung 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 α1-saures Glykoprotein gebunden.
Biotransformation:
Olanzapin wird in der Leber durch Konjugation und Oxidation metabolisiert. Der hauptsächlich zirkulierende Metabolit ist das 10-N-Glukuronid, das die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Die Cytochrome P450-CYP 1A2 und P450-CYP 2D6 tragen zur Bildung von N-Desmethyl und 2-Hydroxymethyl-Metaboliten bei; beide wiesen bei Tierstudien in vivo eine signifikant geringere pharmakologische Wirkung auf als Olanzapin. Die pharmakologische Hauptwirkung wird durch die Muttersubstanz Olanzapin erzielt.
Elimination:
Nach oraler Gabe variierte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Olanzapin bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.
Bei gesunden älteren Probanden (65 Jahre und älter) war die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zu jüngeren Probanden verlängert (51,8 vs. 33,8 Stunden) und die Clearance verringert (17,5 vs. 18,2 l/Std.). Die beobachtete pharmakokinetische Variabilität bei älteren Personen lag im gleichen Bereich wie die von jüngeren. Bei 44 Patienten mit Schizophrenie, die älter als 65 Jahre waren, wurde bei einer Dosierung von 5 – 20 mg/Tag 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 Metaboliten.
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
Bei Nagern waren die beobachteten Symptome oraler Toxizität charakteristisch für potente Antipsychotika: Hypoaktivität, Koma, Tremor, klonische Krämpfe, Speichelfluss und verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die mediane 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 ohne Todesfälle. Klinische Symptome waren Sedierung, Ataxie, Tremor, erhöhte Pulszahl, erschwerte Atmung, Miosis und Appetitmangel. 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 Ge-

wichte 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 [Fläche unter der Kurve(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 Effekte. 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. Bei Nachkommen von Ratten, denen Olanzapin gegeben wurde, zeigte sich eine verzögerte fetale Entwicklung und eine vorübergehend verminderte Aktivität der Nachkommen.

Mutagenität

Olanzapin wirkte in den Standarduntersuchungen, die bakterielle Mutationstests und in vitro und in vivo Tests an Säugetierzellen einschlossen, nicht mutagen oder klastogen.

Karzinogenität

Basierend auf den Studienergebnissen mit Mäusen und Ratten kann geschlossen werden, dass Olanzapin nicht karzinogen wirkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat
L-Methionin
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hydroxypropylzellulose (gering substituiert)
Crospovidon
Aspartam (E951)
Mikrokristalline Cellulose
Guar-Gummi
Magnesiumcarbonat, schwer basisch
Orangenaroma Silesia

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Al/Al) mit Durchdrückfolie.
Blisterpackung (Al/Al) mit Abziehfolie.

Packungsgrößen:

Blisterpackungen zum Durchdrücken: 7, 14, 28, 30, 56 und 100 Schmelztabletten
Blisterpackungen zum Abziehen: 7, 14, 28, 30, 56 und 100 Schmelztabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Fassen Sie die Schmelztabletten nicht mit feuchten Händen an, da die Tabletten auseinander brechen könnten.

Hinweise zur Handhabung der Abziehblisterpackung:

1. Halten Sie den Blisterstreifen an den Rändern, und trennen Sie eine Blisterzelle vom Rest des Streifens, indem Sie vorsichtig entlang der Perforation ziehen.
2. Ziehen Sie die Rückseite vorsichtig ab.
3. Drücken Sie die Tablette heraus.

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

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78

220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer

1–28395

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. Juli 2009

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten