

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olanzapin Genericon 5 mg Schmelztabletten
Olanzapin Genericon 10 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Olanzapin Genericon 5 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 5 mg Olanzapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 2,8 mg Aspartam (E 951).

Olanzapin Genericon 10 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 10 mg Olanzapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 5,6 mg Aspartam (E 951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette.

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

Olanzapin ist angezeigt zur Behandlung von Schizophrenie.

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

Olanzapin ist angezeigt zur Behandlung einer mäßigen bis schweren manischen Episode.

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 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, soll die Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs mit derselben Dosis fortgesetzt werden. Falls erneut eine manische, gemischte oder depressive Episode auftritt, soll 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 soll nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im Allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Olanzapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch die Nahrung nicht beeinflusst wird.

Bei einer Beendigung der Olanzapin-Behandlung soll eine schrittweise Verminderung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Die Olanzapin Genericon Schmelztablette ist in den Mund zu nehmen. 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, ist sie unmittelbar nach Öffnen der Blisterpackung einzunehmen. Alternativ dazu kann sie unmittelbar vor der Einnahme in einem Glas Wasser oder einem anderen geeigneten Getränk (Orangensaft, Apfelsaft, Milch oder Kaffee) gelöst werden.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere

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

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

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

Raucher

Anfangsdosis und Dosisbereich 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.

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).

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 für Engwinkelglaukom.

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

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

Parkinsonsche Erkrankung

Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelösten Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen. In klinischen Prüfungen wurden sehr häufig und häufiger als unter Placebo eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen berichtet. (siehe Abschnitt 4.8). Olanzapin war dabei in der Behandlung der psychotischen Symptome nicht wirksamer als Placebo. In diesen Prüfungen war vorausgesetzt, dass der Zustand der 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 Kreatininphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, oder unklares hohes Fieber bekommt ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS müssen alle 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 *Olanzapin Genericon* behandelt werden, sind hinsichtlich der Symptome einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) zu beobachten. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes sind regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung zu überwachen. Das Gewicht ist regelmäßig zu kontrollieren, z.B. zu Beginn der Therapie, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Olanzapin-Behandlung und anschließend in vierteljährlichen Abständen.

Lipidveränderungen

In plazebokontrollierten 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 Genericon Schmelztabletten behandelt werden, sind in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte zu überwachen, 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 ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) akute Symptome wie Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit oder Erbrechen berichtet.

QT-Intervall

In klinischen Prüfungen wurden bei mit 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 QT_{cF} -Strecke verlängern, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit angeborener Verlängerung der QT-Strecke, Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut.

Thromboembolien

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

Allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem

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

Krampfanfälle

Olanzapin muss bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei der 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, ist daher zu überlegen, 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).

Phenylalanin

Olanzapin Genericon Schmelztabletten enthalten Aspartam, woraus Phenylalanin gebildet wird. 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 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 soll 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).

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, ist Olanzapin in der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

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

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 soll 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, ist der Patient vor dem Bedienen von Maschinen zu warnen, dies gilt auch für das Autofahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Eosinophilie Leukopenie ¹⁰ Neutropenie ¹⁰		Thrombozytopenie ¹¹	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit ¹¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				

Gewichtszunahme ¹	Erhöhte Cholesterinspiegel ^{2,3} Erhöhte Glukosespiegel ⁴ Erhöhte Triglyceridspiegel ^{2,5} Glukosurie Zunahme des Appetits	Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schläfrigkeit	Schwindel Akathisie ⁶ Parkinsonismus ⁶ Dyskinesie ⁶	Krampfanfälle, wobei in den meisten dieser Fälle Krampfanfälle in der Anamnese oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet wurden. ¹¹ Dystonie (einschließlich Blickkrämpfe) ¹ ¹ Tardive Dyskinesie ¹¹ Amnesie ⁹ Dysarthrie Stottern ¹¹ Restless-Legs-Syndrom	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ¹² Absetzsymptome ^{7,12}	
Herzerkrankungen				
		Bradykardie QT _c -Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	Ventrikuläre Tachykardie/Fibrillation, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) ¹¹	
Gefäßerkrankungen				

Orthostatische Hypotonie ¹⁰		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombose) (siehe Abschnitt 4.4)		
Atem-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen				
		Nasenbluten ⁹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	Leichte, vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Verstopfung und Mundtrockenheit	Gebälhtes Abdomen ⁹ Hyper-salivation	Pankreatitis ¹¹	
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (ALT, AST), besonders zu Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)		Hepatitis (einschließlich einer hepatozellulären oder cholestatischen Leberschädigung oder einer Mischform) ¹¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag	Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen Alopezie		
				Arzneimittel-induzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Harninkontinenz, Harnverhalt, Schwierigkeiten beim Wasserlassen ¹¹		

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				
				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-Glutamyltransferase(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 $\geq 7\%$ des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig (22,2 % der Patienten), $\geq 15\%$ häufig (4,2 %) und $\geq 25\%$ gelegentlich (0,8 %). Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 25\%$ des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen) sehr häufig (64,4 %, 31,7 % und 12,3 %).

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

³ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,17$ mmol/l), die über die Normwerte anstiegen ($\geq 6,2$ mmol/l).

Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 6,2$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁴ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 5,56$ mmol/l), die über die Normwerte (≥ 7 mmol/l) anstiegen.

Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Glukose-Werte ($\geq 5,56$ mmol/l - < 7 mmol/l) zu hohen Werten (≥ 7 mmol/l) waren sehr häufig.

⁵ Beobachtet wurden normale Nüchtern-Ausgangswerte ($< 1,69$ mmol/l), die über die Normwerte ($\geq 2,26$ mmol/l) anstiegen.

Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Triglycerid-Werte ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 2,26$ mmol/l) waren sehr häufig.

⁶ In klinischen Studien war die Häufigkeit von Parkinsonismus und Dystonie bei mit Olanzapin behandelten Patienten numerisch größer, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Bei mit Olanzapin behandelten Patienten war die Häufigkeit von Parkinsonismus, Akathisie und Dystonie geringer als bei denen, die titrierte Dosen Haloperidol erhielten. Da keine genauen Informationen über individuelle akute oder späte extrapyramidale Bewegungsstörungen in der Anamnese vorliegen, kann 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 Ausgangs prolaktinwert bei mehr als 30 % der mit Olanzapin behandelten Patienten über den oberen Normbereich erhöht. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Werte im Allgemeinen leicht erhöht, und die Erhöhung blieb unterhalb des zweifachen oberen Normbereichs.

⁹ Aus klinischen Studien aufgezeigte Nebenwirkung in der Olanzapindatenbank.

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

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

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

Langzeitgabe (mindestens 48 Wochen)

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

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientenpopulationen

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

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

In einer klinischen Prüfung bei Patienten mit bipolarer Manie betrug bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat und Olanzapin die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1 %. Möglicherweise haben hohe Valproat-Plasmaspiegel dazu beigetragen. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es häufiger (> 10 %) zu Zittern, Mundtrockenheit, größerem Appetit und Gewichtszunahme. Sprachstörungen wurden häufig (1 % - 10 %) berichtet. Während einer Behandlung mit Olanzapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex kam es bei 17,4 % der Patienten während der Akutbehandlung (bis zu 6 Wochen) zu einer Zunahme des Körpergewichts von ≥ 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, < 1/10).

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

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

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

¹⁵ Veränderungen normaler Nüchtern-Gesamtcholesterin-Ausgangswerte ($< 4,39$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) wurden häufig beobachtet.

Veränderungen grenzwertiger Ausgangs-Nüchtern-Gesamtcholesterin-Werte ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) zu hohen Werten ($\geq 5,17$ mmol/l) waren sehr häufig.

¹⁶ Erhöhte Plasmapolaktinspiegel wurden bei 47,4 % der jugendlichen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das 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 Bewusstseinsvermindierungen, 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 ist eine symptomatische Behandlung und Überwachung der lebenswichtigen Organfunktionen einzuleiten, 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 ist bis zur Erholung des Patienten fortzusetzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

In präklinischen Studien zeigte Olanzapin eine Reihe von Rezeptor-Affinitäten ($K_i < 100$ nMol) auf Serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ Dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinerge Muskarinrezeptoren (M₁ - M₅); α_1 adrenerge und Histamin H₁-Rezeptoren. In Tierverhaltensstudien mit Olanzapin zeigten sich serotonerge, dopaminerge und cholinerge antagonistische Wirkungen, die mit den Rezeptor-Bindungs- Profilen konsistent sind. Olanzapin zeigte in vitro eine größere Affinität zu Serotonin 5HT₂ als zu Dopamin D₂- Rezeptoren und eine größere 5HT₂- als D₂- Aktivität in in vivo Modellen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin selektiv die Reizübertragung von mesolimbischen (A10) dopaminergen Neuronen verringert, während es wenig Einfluss auf die striatalen (A9) Leitungen der motorischen Funktionen nimmt. Olanzapin verringerte die Ansprechrate in einem konditionierten 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 D₂-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 D₂-Besetzung aufwiesen als Patienten, die auf einige andere Antipsychotika und Risperidon ansprachen. Diese war jedoch vergleichbar mit der bei Patienten, die auf Clozapin ansprachen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei von zwei placebokontrollierten Studien und zwei von drei Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz mit insgesamt über 2.900 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 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 Analyse der Depressionsscore-Änderung vom Ausgangspunkt zum Endpunkt (sekundäre Fragestellung) gegenüber Haloperidol (-3,1) als signifikant überlegen ($p=0,001$).

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

von 10 mg Olanzapin (gleichzeitig mit Lithium oder Valproat) zu einer größeren 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 oder zur Langzeitsicherheit vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Informationen zur Langzeitsicherheit sind vor allem auf unkontrollierte Open-Label-Daten begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Olanzapin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 5 - 8 Stunden. Die Resorption wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst. Die absolute orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zur 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine kleine Studie zur Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion mit 6 Patienten mit klinisch signifikanter (Child-Pugh-Score A (n = 5) und B (n = 1)) Leberzirrhose zeigte einen geringen Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Olanzapin (2,5 – 7,5 mg Einzeldosis): Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung hatten eine leicht erhöhte systemische Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit verglichen mit den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (n = 3). Es waren mehr Raucher unter den Patienten mit Leberzirrhose (4 von 6; 67 %) als unter den Patienten ohne Leberfunktionsstörung (0 von 3; 0 %).

Rauchen

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 Kaukasiern, 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 [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 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 den Studienergebnissen bei 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 (E 951)
Mikrokristalline Cellulose
Guar-Gummi
Magnesiumcarbonat, schwer basisch
Orangenaroma Silesia

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen: 2 Jahre.
Tablettenbehältnisse (HDPE): 18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen:

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

Tablettenbehältnisse:

In der Originalverpackung aufbewahren. Das Tablettenbehältnis fest verschlossen halten, 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.
Tablettenbehältnis (HDPE) mit drückbarem, manipulationssicherem Verschluss (LDPE) und Trockenmittel.

Packungsgrößen:

Blisterpackungen zum Durchdrücken: 7, 10, 14, 28, 30, 56 und 100 Schmelztabletten

Blisterpackungen zum Abziehen: 7, 10, 14, 28, 30, 56 und 100 Schmelztabletten

Tablettenbehältnis: 30 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

Die Schmelztabletten nicht mit feuchten Händen anfassen, 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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz
genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-28398

1-28399

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23/07/2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.