

Houten, 8 maart 2004

**Betreft: Belangrijke Veiligheidsinformatie over olanzapine en het risico van sterfte en beroerte bij oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen.**

Geachte collega,

In overeenstemming met het Comité voor Farmaceutische Specialiteiten (CPMP) van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de Inspectie voor de Gezondheidszorg, schrijft Eli Lilly and Company u, om u te informeren over belangrijke nieuwe veiligheidsinformatie aangaande olanzapine en het gebruik daarvan bij *oudere patiënten met dementie*. **Olanzapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze specifieke patiëntengroep.**

**Bij oudere patiënten die behandeld worden met olanzapine voor aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen dient de behandeling opnieuw bekeken te worden en besproken te worden met henzelf en/of hun behandelaars/verzorgers.**

Deze veiligheidsinformatie is verkregen uit klinische onderzoeken en is van belang voor oudere patiënten met dementie die behandeld worden met olanzapine. Er zijn twee aspecten aan deze veiligheidsinformatie:

- 1) Een tweevoudige toename van de mortaliteit vergeleken met placebo
- 2) Een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo

Deze informatie is gebaseerd op een geïntegreerde beoordeling en analyse van 5 placebo-gecontroleerde onderzoeken (N=1662; olanzapine n=1184, placebo n=478) uitgevoerd door Eli Lilly met olanzapine bij oudere patiënten met dementie (ziekte van Alzheimer, vasculair, en gemengd). Werkzaamheid van olanzapine bij de behandeling van psychose en/of gedragsstoornissen in deze patiëntengroep werd in deze studies niet vastgesteld.

De nieuwe veiligheidsgegevens zijn ingediend bij de CPMP (het Europese wetenschappelijke comité voor geneesmiddelen die zijn goedgekeurd voor de Europese markt, zoals Zyprexa) en de volgende aanbevelingen zijn gedaan voor de herziening van de Samenvatting van de Productkenmerken (IB-tekst) en de Bijsluiter voor alle formuleringen en vormen van Zyprexa en Zyprexa Velotab.

De volgende aanpassingen zijn doorgevoerd in de IB-tekst:

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*Olanzapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze specifieke groep van patiënten, vanwege een toename van sterfte en een toename van het risico op een CVA (cerebrovasculair accident). In placebo-gecontroleerde klinische studies (met een duur van 6-12 weken) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen, was er een tweevoudige toename van de incidentie van sterfte bij patiënten behandeld met olanzapine in vergelijking tot patiënten behandeld met placebo (respectievelijk 3,5% versus 1,5%). De hogere incidentie van sterfte was niet afhankelijk van de dosis olanzapine (gemiddelde dagelijkse dosis 4,4 mg) of de duur van de behandeling. Risicofactoren die in deze patiëntenpopulatie kunnen predisponeren voor verhoogde mortaliteit zijn leeftijd ouder dan 65 jaar, dysfagie, sedatie, ondervoeding en uitdroging, longaandoeningen (bijvoorbeeld pneumonie, met of zonder aspiratie) of gelijktijdig gebruik van benzodiazepines. Onafhankelijk van deze risicofactoren was de incidentie van sterfte hoger bij met olanzapine behandelde patiënten dan bij patiënten die placebo kregen.*

*In dezelfde klinische studies werden cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld beroerte, transient ischemic attack), met inbegrip van die met fatale afloop, gemeld. Er was een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten behandeld met olanzapine in vergelijking tot patiënten behandeld met placebo (respectievelijk 1,3% versus 0,4%). Alle met olanzapine en placebo behandelde patiënten en cerebrovasculaire bijwerkingen, hadden reeds bestaande risicofactoren. Een leeftijd van >75 jaar en vasculaire/gemengde dementie bleken risicofactoren te zijn voor cerebrovasculaire bijwerkingen door behandeling met olanzapine. Werkzaamheid van olanzapine werd niet vastgesteld in deze studies.*

#### 4.8 Bijwerkingen

*In klinische studies bij oudere patiënten met dementie, stond behandeling met olanzapine in verband met een hogere incidentie van sterfte en cerebrovasculaire bijwerkingen vergeleken met placebo (zie ook 4.4). Zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen die in verband staan met het gebruik van olanzapine in deze patiëntengroep waren abnormaal looppatroon en vallen. Pneumonie en urine-incontinentie werden vaak (1-10%) waargenomen.*

De volgende aanpassingen zijn doorgevoerd in de bijsluiter:

2. *Pas goed op met ZYPREXA:*

- *Het gebruik van ZYPREXA bij oudere patiënten met dementie wordt niet aanbevolen aangezien er ernstige bijwerkingen kunnen optreden.*

*Als u lijdt aan een van de volgende ziekten, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts:*

- *beroerte of “kleine” beroerte*

*Indien u lijdt aan dementie, dient u of uw verzorger/familie aan uw arts te vertellen of u ooit een beroerte of “kleine” beroerte hebt gehad.*

4. *Mogelijke bijwerkingen*

*Tijdens olanzapine-behandeling, hebben oudere patiënten met dementie een verhoogde kans op een beroerte, longontsteking, urine-incontinentie, en kunnen ze vallen en problemen ondervinden met lopen. Er zijn enkele fatale gevallen gemeld bij deze specifieke patiëntengroep.*

U kunt meewerken aan het bewaken van de veiligheid van Zyprexa/Zyprexa Velotab door bijwerkingen te melden, welke gestuurd dienen te worden naar Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, tel. 030 - 602 58 00 of naar de Stichting LAREB. U kunt daarbij gebruik maken van het meldingsformulier dat u kunt vinden op internet (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas.

De EMEA heeft een verklaring opgesteld met betrekking tot deze veiligheidsinformatie en deze verklaring zal op 9 maart vanaf 14.00 uur (CET) beschikbaar zijn op hun website (<http://www.emea.eu.int/>). Hierin wordt aanvullende informatie gegeven over de bevindingen van de EMEA en diens wetenschappelijke comité, de CPMP, over deze zaak.

Indien u nog vragen of problemen hebt met betrekking tot deze belangrijke veiligheidsinformatie, neemt u dan contact op met de medische afdeling van Eli Lilly Nederland B.V. op telefoonnummer 030 – 602 58 00.

Met vriendelijke groet,  
Lilly Nederland BV



Dr. Rudolf W. van Olden  
Medisch Directeur