FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olanzapina MABO 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olanzapina MABO 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olanzapina MABO 7,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Olanzapina MABO 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olanzapina MABO 2,5 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 2,5 mg de olanzapina.
Excipiente:
Lactosa 58,3 mg
Lecitina soja (E322) 0,064mg

Olanzapina MABO 5 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 5 mg de olanzapina.
Excipiente:
Lactosa 116,6 mg
Lecitina soja (E322) 0,128mg

Olanzapina MABO 7,5 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 7,5 mg de olanzapina.
Excipiente:
Lactosa 174,9 mg
Lecitina soja (E322) 0,192mg

Olanzapina MABO 10 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 10 mg de olanzapina.
Excipiente:
Lactosa 233,2 mg
Lecitina soja (E322) 0,256 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Olanzapina MABO 2,5 mg: comprimidos de color blanco, redondos y biconvexos, con el marcado ‘OL 2.5’ en una cara.
Olanzapina MABO 5 mg: comprimidos de color blanco, redondos y biconvexos, con el marcado ‘OL 5’ en una cara
Olanzapina MABO 7,5 mg: comprimidos de color blanco, redondos y biconvexos, con el marcado ‘OL7.5’ en una cara
Olanzapina MABO 10 mg: comprimidos de color blanco, redondos y biconvexos, con el marcado ‘OL 10’ en una cara

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.
  Olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial.

- Olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco moderado o grave.
  Olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Esquizofrenia
La dosis inicial recomendada de olanzapina es 10 mg/día.

Episodio maníaco
La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg al día en el tratamiento de combinación (ver sección 5.1).

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar
La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día. En los pacientes que han estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco se debe continuar con la misma dosis en el tratamiento para la prevención de las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), con un tratamiento complementario para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, la dosis diaria podría ajustarse posteriormente, basándose en el estado clínico del paciente, dentro del rango de 5 a 20 mg/día. Solo se recomienda un aumento a una dosis mayor que la dosis recomendada de inicio tras una reevaluación clínica adecuada y se debe realizar, en general, a intervalos no menores de 24 horas. Olanzapina puede ser administrada con o sin comidas ya que los alimentos no afectan su absorción. Se debe considerar una disminución gradual de la dosis a la hora de abandonar el tratamiento con olanzapina.

Niños
No hay experiencia en niños.

Ancianos
Una dosis inicial inferior (5 mg/día) no está indicada habitualmente, pero debe ser considerada en personas de 65 años o más cuando los factores clínicos lo requieran (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Debe considerarse la dosis inicial inferior (5 mg) en este tipo de pacientes. En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis de inicio debe ser 5 mg y solo se debe aumentar con precaución.

Sexo
En las mujeres no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los hombres.

Fumadores
En los no fumadores no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Cuando esté presente más de un factor que pueda resultar en el enlentecimiento del metabolismo (sexo femenino, edad avanzada, no fumadores), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

(Ver secciones 4.5 y 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En muy raras ocasiones se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o empeoramiento de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace fatal. En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado especialmente de los pacientes diabéticos y pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

Se han notificado, muy raramente (< 0,01%), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente. Debe considerarse una reducción gradual de la dosis al retirar el tratamiento con olanzapina.

Enfermedades concomitantes: aunque olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica *in vitro*, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de acontecimientos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes con hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis asociada a agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se ha notificado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones muy frecuentemente y con mayor frecuencia que con placebo (ver sección 4.8), y olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con el mismo medicamento antiparkinsoniano y la misma dosis a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, no recomendándose su uso en este grupo particular de pacientes debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (6-12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5%, respectivamente). La mayor incidencia de muerte no estuvo asociada con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un incremento en la mortalidad incluyen, edad > 65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej., neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiacepinas. Sin embargo, la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej., ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3% vs 0,4%, respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad mayor de 75 años y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes durante este periodo.

Frecuentemente, se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las transaminasas hepáticas, alanina transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones en pacientes con ALT y/o AST elevadas; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con una enfermedad previa asociada con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Se debe hacer un seguimiento y considerar la reducción de la dosis cuando se produzca durante el tratamiento una elevación de ALT y/o AST. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Como con otros neurolépticos, se deben tomar precauciones en pacientes con recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofília o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado frecuentemente casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato (ver sección 4.8).

Existen pocos datos referentes al uso conjunto con litio o valproato (ver sección 5.1). No hay datos disponibles referentes al uso de olanzapina y carbamazepina como terapia conjunta, sin embargo se ha realizado un estudio farmacocinético (ver sección 4.5).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): el SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con los medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos, identificados como SNM, en asociación con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, alteración del estado mental y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Los signos adicionales pueden incluir un incremento en la creatin-fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluso olanzapina.

Olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. Se ha notificado que en raras ocasiones aparecen convulsiones en pacientes tratados con olanzapina. En la mayoría de estos casos se notificaron antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía: en estudios comparativos de un año de duración o menos, olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Estos síntomas pueden empeorarse temporalmente o incluso aparecer después de la suspensión del tratamiento.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Teniendo en cuenta los efectos primarios de olanzapina sobre el SNC, se recomienda prudencia cuando se combine este medicamento con otros de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Durante los ensayos clínicos con olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Como con otros antipsicóticos, se recomienda medir la presión arterial periódicamente en pacientes mayores de 65 años.

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier tiempo posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, no existiendo diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que se sabe que aumentan el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipocalemia o hipomagnesemia.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado, que los pacientes, tratados con medicamentos antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo para el TEV, se deben identificar estos factores antes y durante el tratamiento con Olanzapina MABO y adoptar medidas preventivas.

Este medicamento contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que pueden producir depresión del sistema nervioso central.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

- Ya que olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de olanzapina.
    - *Inducción del CYP1A2:* el tabaco y carbamazepina pueden inducir el metabolismo de olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y considerar, si fuera necesario, un incremento de la dosis de olanzapina (ver sección 4.2).
    - *Inhibición del CYP1A2*: fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, ha demostrado inhibir significativamente el metabolismo de olanzapina. El incremento medio de la C_{max} de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores. El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes en tratamiento con fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.
- Disminución de la biodisponibilidad: el carbón activo reduce la biodisponibilidad de olanzapina oral de un 50 a un 60 % y se debe tomar al menos dos horas antes o después de olanzapina.
- No se ha hallado un efecto significativo en la farmacocinética de olanzapina con fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o cimetidina.

Riesgo de que olanzapina afecte a otros medicamentos

- Olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 in vitro (p.ej., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).
- Olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.
- La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de olanzapina en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, olanzapina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.
Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluido Olanzapina MABO) durante el tercer trimestre de embarazo, pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La media de exposición en equilibrio (mg/kg) del lactante se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que olanzapina puede producir somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

4.8. Reacciones adversas

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 - < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 - < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 - < 1/1.000
Muy raras	≤ 1/10.000, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia y aumento de peso.

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina estuvo asociado con una mayor incidencia de muertes y accidentes cerebrovasculares comparados con placebo (ver también sección 4.4). Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron frecuentemente neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson, se ha notificado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, muy frecuentemente, y con mayor frecuencia que con placebo.

En un ensayo clínico realizado con pacientes con manía bipolar, el tratamiento combinado de valproato con olanzapina dió lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; los niveles plasmáticos elevados de valproato podrían ser un factor potencialmente asociado. Olanzapina administrada con litio o valproato dio lugar a unos niveles aumentados (> 10%) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados frecuentemente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato se produjo un incremento ≥ 7% de los valores iniciales del peso corporal en el 17,4% de los pacientes, durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento con olanzapina durante un largo periodo de tiempo (más de 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de ≥ 7% del peso, desde el valor inicial del peso corporal, en el 39,9% de los pacientes.

La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado en base a las reacciones adversas notificadas y a las pruebas analíticas de los ensayos clínicos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	eosinofilia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	aumento de peso
Frecuentes:	aumento del apetito, niveles de glucosa elevados (ver nota 1), niveles de triglicéridos elevados
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	somnolencia
Frecuentes:	mareo, acatisia, parkinsonismo, discinesia (ver también nota 2 a continuación)
Poco frecuentes	síndrome de piernas inquietas
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes:	bradicardia con o sin hipotensión o síncope, prolongación del intervalo QT (ver también sección 4.4)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	hipotensión ortostática
Desconocida: tromboembolismo venoso incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda	
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca
Poco frecuentes:	hipersecreción salival
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	aumentos asintomático y transitorio de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver también sección 4.4.)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	reacciones de fotosensibilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	astenia, edema
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	
Frecuencia desconocida: síndrome de abstinencia neonatal *(ver sección 4.6).*	
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	aumento de los niveles plasmáticos de prolactina, muy raramente asociados a manifestaciones clínicas (por ejemplo, ginecomastia, galactorrea y aumento del tamaño de las mamas). En la mayoría de los pacientes, los niveles volvieron a sus valores normales sin que fuese necesario interrumpir el

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	tratamiento
Poco frecuentes:	niveles elevados de creatinfosfoquinasa

1. En ensayos clínicos con olanzapina en más de 5.000 pacientes sin ayunar que presentaban niveles basales de glucosa en sangre ≤ 7,8 mmol/l, la incidencia de niveles de glucosa en sangre ≥ 11 mmol/l (indicadores de diabetes) fue del 1,0% en comparación con el 0,9% observado con placebo. La incidencia de niveles de glucosa en sangre sin ayunar ≥ 8.9 mmol/l pero ≤ 11 mmol/l (indicadores de hiperglucemia) fue del 2,0%, en comparación con el 1,6% observada con placebo. Se ha notificado hiperglucemia como un acontecimiento espontáneo en muy escasas ocasiones.

2. En ensayos clínicos la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente mayor pero sin diferencia estadísticamente significativa con la de placebo. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de parkinsonismo, acatisia y distonía en comparación con dosis correspondientes de haloperidol. En ausencia de información detallada de antecedentes individuales sobre alteraciones del movimiento de tipo extrapiramidal, agudas y tardías, en la actualidad no se puede llegar a la conclusión de que olanzapina produzca menos discinesia tardía y/u otros síndromes extrapiramidales tardíos.

La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado en base a las comunicaciones espontáneas después de la comercialización.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras:	leucopenia
Muy raras:	trombocitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras:	reacción alérgica (p.ej. reacción anafiláctica, angioedema, prurito o urticaria)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras:	en muy raras ocasiones se ha notificado espontáneamente hiperglucemia y/o aparición o empeoramiento de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace fatal (ver también nota 1 antes mencionada y sección 4.4.) Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipotermia
Trastornos del sistema nervioso	
Raras:	se ha notificado la aparición de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina en raras ocasiones. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones
Muy raras:	se han recogido casos, identificados como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), en asociación con olanzapina (ver también sección 4.4). Se han comunicado, muy raramente, parkinsonismo, distonía y discinesia tardía con olanzapina. Se han comunicado, muy raramente, síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente
Trastornos cardíacos	
Muy raras:	prolongación del intervalo QTc, taquicardia ventricular/fibrilación y muerte súbita (ver también sección 4.4.)
Trastornos vasculares	
Muy raras:	tromboembolismo (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)
Trastornos gastrointestinales	
Muy raras:	pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras:	hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raras:	rash
Frecuencia desconocida:	Síndrome de Reacción a Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *Muy raras:* rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios *Muy raras:* dificultad para iniciar la micción
Trastornos del aparato reproductor y de la mama *Muy raras:* priapismo
Exploraciones complementarias Aumento de las transaminasas *Muy raras:* aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina total

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (Website: www.notificaram.es)

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas
Entre los síntomas muy comunes de la sobredosis (con una incidencia ≥ 10%) se encuentran taquicardia, agitación / agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma.

Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas son delirium, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (< del 2% de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Se han notificado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades bajas, por ejemplo 450 mg, aunque también se han notificado casos de supervivencia tras sobredosis agudas de 1.500 mg.

Tratamiento de la sobredosis
No hay un antídoto específico para olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Para el tratamiento de la sobredosis se pueden utilizar procedimientos estándar (por ejemplo lavado gástrico, administración de carbón activo). La administración concomitante de carbón activo reduce la biodisponibilidad oral de olanzapina en un 50 a 60 %.

Se debe instaurar un tratamiento sintomático y monitorizar las funciones vitales según la situación clínica, con tratamiento de la hipotensión y el colapso circulatorio además de soporte de la función respiratoria. No se debe utilizar epinefrina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad agonista beta, puesto que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión. Es necesario hacer una monitorización cardiovascular para detectar posibles arritmias. Es necesario que el paciente continúe con una estrecha supervisión y monitorización clínica hasta su recuperación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipsicótico; Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas.
Código ATC: N05A H03

Olanzapina es un agente antipsicótico, antimaníaco y estabilizador del ánimo que ha demostrado un amplio perfil farmacológico a través de un número de sistemas receptores.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En estudios preclínicos, olanzapina mostró una gama de afinidades (Ki; < 100 nM) por los receptores de serotonina $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; receptores de dopamina D_1, D_2, D_3, D_4 y D_5; receptores muscarínicos colinérgicos (m_1-m_5); receptores α_1-adrenérgicos y receptores de histamina H_1. Los estudios de comportamiento con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, colinérgico y dopaminérgico concordante con el perfil de unión al receptor. Olanzapina demostró una afinidad in vitro mayor sobre los receptores de serotonina $5HT_2$ que en los receptores de dopamina D_2 y mayor actividad en vivo en los modelos de $5HT_2$ que en los de D_2. Estudios electrofisiológicos demostraron que olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. Olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras. Al contrario que algunos agentes antipsicóticos, olanzapina aumenta la respuesta en un test "ansiolítico".

En un estudio de tomografía por emisión de positrones (TEP) de dosis única (10 mg) en voluntarios sanos, olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5 HT_{2A} mayor que la de los receptores de dopamina D_2. Además, un estudio de imagen por tomografía computerizada por emisión simple de fotones (SPECT) en pacientes esquizofrénicos reveló que los pacientes con respuesta a olanzapina presentaban una ocupación de receptores D_2 en estriado menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.

Olanzapina se asoció con mayores mejorías de forma estadísticamente significativa, tanto en síntomas positivos como en negativos, en los dos ensayos controlados con placebo y en 2 de tres ensayos controlados con un comparador activo en más de 2.900 pacientes esquizofrénicos que presentaban tanto síntomas positivos como negativos.

En un estudio comparativo, doble ciego, multinacional de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos relacionados que incluía 1.481 pacientes con diferentes grados de síntomas depresivos asociados (puntuación media basal en la escala de Montgomery-Asberg de valoración de la depresión de 16,6), un análisis secundario prospectivo del cambio en la puntuación desde la basal hasta el punto final en dicha escala, demostró una mejoría estadísticamente significativa (p=0,001) que favorecía a olanzapina (-6,0) en comparación con haloperidol (-3,1).

Olanzapina demostró una eficacia superior a placebo y valproato semisódico a la hora de reducir los síntomas maníacos más allá de las tres semanas, en pacientes con episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar. Olanzapina también demostró unos resultados de eficacia comparables a haloperidol en términos de la proporción de pacientes en la remisión de los síntomas de manía y depresión a las 6 y 12 semanas. En un estudio de tratamiento de combinación con pacientes tratados con litio o valproato durante al menos dos semanas, la adición de 10 mg de olanzapina (tratamiento en combinación con litio o valproato) dio lugar, después de 6 semanas, a una mayor reducción de los síntomas de manía que litio o valproato en monoterapia.

En un estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes con episodio maníaco que alcanzaron la remisión con olanzapina y después fueron aleatorizados a olanzapina o placebo, la olanzapina demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en el criterio principal de valoración de la recaída en el trastorno bipolar. Olanzapina también mostró una ventaja estadísticamente significativa frente a placebo en lo referente tanto a la recaída al episodio maníaco como a la recaída al episodio depresivo.

En un segundo estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes con episodio maníaco que alcanzaron la remisión con una combinación de olanzapina y litio y fueron luego aleatorizados a olanzapina o a litio en monoterapia, olanzapina no fue estadísticamente inferior a litio en el criterio principal de valoración de la recaída (olanzapina 30,0 %, litio 38,3%; p = 0,055).

En un estudio de prevención de recaídas con tratamiento de combinación de 18 meses de duración en pacientes con episodio maníaco o mixto estabilizados con olanzapina y estabilizadores del ánimo (litio o valproato), el tratamiento de combinación de larga duración con olanzapina y litio o valproato no tuvo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

superioridad estadísticamente significativa a litio o valproato en monoterapia atendiendo al criterio sindrómico (diagnóstico) de retraso de la recaída en el trastorno bipolar.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Olanzapina se absorbe bien después de su administración oral; la concentración plasmática máxima se alcanza en un plazo de 5 a 8 horas. Su absorción no se modifica con la ingesta de alimentos. No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta relacionada con la administración intravenosa.

Olanzapina se metaboliza en el hígado a través de reacciones de conjugación y oxidación. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, que no traspasa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la síntesis de los metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo, ambos mostraron una actividad farmacológica in vivo significativamente menor que olanzapina en estudios en animales. La actividad farmacológica predominante deriva del fármaco progenitor olanzapina. Después de la administración oral, la media terminal de la semivida de eliminación de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el sexo.

En sujetos sanos de edad avanzada (65 años o más) en comparación con sujetos más jóvenes, la media de la semivida de eliminación estaba prolongada (51,8 frente a 33,8 horas) y el aclaramiento estaba reducido (17,5 frente a 18,2 litros/hora). La variabilidad farmacocinética observada en los sujetos de edad avanzada está comprendida en el rango de los no ancianos. En 44 pacientes con esquizofrenia, mayores de 65 años, la dosis de 5 a 20 mg/día no se asoció con ningún perfil diferenciado de reacciones adversas.

En mujeres, comparando con los resultados en hombres, la media de la semivida de eliminación estaba prolongada en cierta medida (36,7 frente a 32,3 horas) y el aclaramiento se redujo (18,9 frente a 27,3 l/hora). Sin embargo, olanzapina (5-20 mg) presentó un perfil de seguridad comparable tanto en mujeres (n = 467) como en hombres (n = 869).

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) comparados con pacientes sanos, no hubo diferencia significativa ni en la media de la semivida de eliminación (37,7 frente a 32,4 horas) ni en el aclaramiento (21,2 frente a 25,0 l/hora). Un estudio de balance de masas ha demostrado que aproximadamente el 57% de olanzapina radiactiva se elimina en la orina, principalmente en forma de metabolitos.

En fumadores con disfunción hepática leve, se prolongó la semivida de eliminación (39,3 horas) y se redujo el aclaramiento (18,0 l/hora) de manera similar a pacientes sanos no fumadores (48,8 h y 14,1 l/hora, respectivamente).

En sujetos no fumadores, comparados con sujetos fumadores (mujeres y hombres) estaba prolongada la media de la semivida de eliminación (38,6 frente a 30,4 horas) y reducido el aclaramiento (18,6 frente a 27,7 litros /hora).

El aclaramiento plasmático de olanzapina es menor en ancianos que en sujetos jóvenes, en mujeres que en hombres y en no fumadores que en fumadores. Sin embargo, la magnitud del impacto de la edad, el sexo o el tabaco sobre el aclaramiento y la semivida de olanzapina es pequeña en comparación con la variabilidad global inter-individual.

En un estudio realizado con sujetos caucasianos, japoneses y chinos, no se encontraron diferencias entre los parámetros farmacocinéticos de las tres poblaciones.

La unión de olanzapina a las proteínas plasmáticas representa aproximadamente un 93%, dentro del intervalo de concentración de 7 hasta aproximadamente 1.000 ng/ml. Olanzapina se une preferentemente a la albúmina y a la α_1-glucoproteína ácida.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda (dosis únicas)
Los signos de la toxicidad oral en los roedores son característicos de los compuestos neurolépticos potentes: hipoactividad, coma, temblores, convulsiones clónicas, salivación y reducción del aumento de peso. La mediana de las dosis letales fue aproximadamente 210 mg/kg (ratones) y 175 mg/kg (ratas). Los perros toleraron una dosis oral única de hasta 100 mg/kg sin sufrir mortalidad. Los signos clínicos consistieron en sedación, ataxia, temblores, aumento de la frecuencia cardiaca, respiración lenta, miosis y anorexia. En los monos, las dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg causaron un estado de postración y las dosis mayores, de semi-inconsciencia.

Toxicidad de las dosis múltiples
Durante los estudios de hasta 3 meses de duración realizados en ratones y de hasta 1 año en ratas y perros, los efectos predominantes consistieron en depresión del SNC y efectos anticolinérgicos así como alteraciones hematológicas periféricas. Los animales desarrollaron tolerancia a la depresión del SNC. Las dosis altas redujeron los parámetros del crecimiento. Entre los efectos reversibles consecuentes al aumento de la prolactina en ratas se encontraban la disminución del peso de los ovarios y del útero y los cambios morfológicos en el epitelio de la vagina y en la glándula mamaria.

Toxicidad hematológica
En todas las especies se observaron cambios en los parámetros hematológicos, incluidas una reducción dosis-dependiente de los leucocitos circulantes en ratones, y una reducción inespecífica en los leucocitos circulantes en ratas; sin embargo, no se hallaron signos de citotoxicidad medular. Algunos perros tratados con 8 ó 10 mg/kg/día desarrollaron neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibles (la exposición total a olanzapina (AUC) es de 12 a 15 veces superior que la de un hombre que reciba una dosis de 12 mg). En los perros con citopenia no se advirtieron efectos adversos sobre las células progenitoras o células proliferativas de la médula ósea.

Toxicidad sobre la función reproductora
Olanzapina no presenta efectos teratógenos. El estado de sedación modificó la conducta de apareamiento en las ratas macho. Los ciclos menstruales en ratas se alteraron con dosis de 1,1 mg/kg (3 veces la dosis máxima en humanos) y los parámetros de la función reproductora, con dosis de 3 mg/kg (9 veces la dosis máxima en humanos). La descendencia de las ratas tratadas con olanzapina mostró un retraso en el desarrollo fetal así como una disminución transitoria en el grado de actividad.

Mutagenicidad
Olanzapina no ha presentado actividad mutagénica ni tampoco actividad clastogénica en una amplia serie de pruebas normalizadas, entre otras, ensayos de mutación bacteriana y ensayos in vitro e in vivo con mamíferos.

Carcinogénesis
Olanzapina no es carcinogénica de acuerdo con los estudios llevados a cabo en ratas y ratones.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Lactosa
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Polivinil alcohol

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Dióxido de titanio E171
Talco
Lecitina soja E322
Goma xanthan E415

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Olanzapina Mabo 2,5 mg 5 mg, 7,5 mg y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase blister de OPA /Alu/PVC – Alu.

Olanzapina MABO Comprimidos recubiertos con película se presenta en envases de 28 y 56 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA S.A.
Calle Vía de los Poblados, 3,
Edificio 6, 28033 Madrid,
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Olanzapina MABO 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG Nº Registro: 71331
Olanzapina MABO 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG Nº Registro: 71333
Olanzapina MABO 7,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG Nº Registro: 71334
Olanzapina MABO 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG Nº Registro: 71335

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Agosto 2009
Fecha de la última renovación: Noviembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2021

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS