

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olanzapina Flas Viatris 5 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Olanzapina Flas Viatris 10 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Olanzapina Flas Viatris 15 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable contiene 5 mg de olanzapina.  
Cada comprimido bucodispersable contiene 10 mg de olanzapina.  
Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de olanzapina.

#### Excipiente con efectos conocidos

Cada comprimido bucodispersable de 5 mg contiene 1,975 mg de aspartamo.  
Cada comprimido bucodispersable de 10 mg contiene 3,950 mg de aspartamo.  
Cada comprimido bucodispersable de 15 mg contiene 5,925 mg de aspartamo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Comprimidos de color amarillento a amarillo entre liso y moteado, redondos, con caras planas y borde biselado, marcados con "M" en una cara y "OE1" en la otra.

Comprimidos de color amarillento a amarillo entre liso y moteado, redondos, con caras planas y borde biselado, marcados con "M" en una cara y "OE2" en la otra.

Comprimidos de color amarillento a amarillo entre liso y moteado, redondos, con caras planas y borde biselado, marcados con "M" en una cara y "OE3" en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos

Olanzapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia.

Olanzapina consigue mantener eficazmente la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación en los pacientes que han mostrado una respuesta inicial al tratamiento.

Olanzapina está indicada para el tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves.

En los pacientes con un episodio maníaco que haya respondido al tratamiento con olanzapina, olanzapina está indicada para la prevención de recidivas en pacientes con trastorno bipolar (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos

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

Episodio maníaco: la dosis inicial es de 15 mg en forma de una sola dosis diaria en monoterapia o 10 mg al día en tratamiento combinado (ver sección 5.1).

Prevención de recidivas en el trastorno bipolar: La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día. Los pacientes que hayan recibido olanzapina para el tratamiento de un episodio maníaco, continuarán el tratamiento a la misma dosis para la prevención de recidivas. Si se produce un nuevo episodio, maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar el tratamiento con olanzapina (con optimización de la dosis si es preciso) y añadir un tratamiento complementario para los síntomas del estado anímico, según la indicación clínica.

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, los episodios maníacos y la prevención de recidivas en el trastorno bipolar, la dosis diaria se puede ir ajustando, en función del estado clínico del paciente, dentro del intervalo de 5-20 mg/día. Un aumento de la dosis superior a la dosis inicial recomendada solo está aconsejado después de una revaluación clínica adecuada y, por lo general, debe realizarse a intervalos de no menos de 24 horas.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

No está indicada de forma sistemática una dosis inicial menor (5 mg/día), pero se debe considerar para pacientes mayores de 65 años cuando los factores clínicos lo justifiquen (ver sección 4.4).

#### Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

Se debe considerar una dosis inicial menor (5 mg) para estos pacientes. En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, clase Child-Pugh A o B), la dosis inicial debe ser de 5 mg y solo debe aumentarse con precaución.

#### Fumadores

No es necesario modificar de forma sistemática la dosis inicial y el intervalo de dosis en los pacientes no fumadores respecto a los fumadores.

Fumar puede inducir el metabolismo de la olanzapina. Es recomendable realizar un seguimiento clínico y se puede sopesar, en caso necesario, aumentar la dosis de olanzapina (ver sección 4.5).

Cuando esté presente más de un factor que pueda ralentizar el metabolismo (sexo femenino, edad avanzada, no fumador), se debe considerar una reducción de la dosis inicial. El aumento de la dosis, cuando esté indicado, debe ser prudente en dichos pacientes.

Si se consideran necesarios incrementos de la dosis de 2,5 mg, debe utilizarse olanzapina en comprimidos recubiertos (ver secciones 4.5 y 5.2).

#### Población pediátrica

No se recomienda el uso de olanzapina en menores de 18 años, ya que no se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia. En estudios a corto plazo realizados en pacientes adolescentes se ha notificado un mayor grado de aumento de peso y de alteraciones lipídicas y prolactínicas que en los estudios en pacientes adultos (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

### Forma de administración

Vía oral.

Olanzapina se puede administrar con independencia de las comidas, ya que la absorción no se ve afectada por los alimentos. Al suspender el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una reducción gradual de la dosis.

Los comprimidos de olanzapina se rompen fácilmente, por lo que deben manipularse con cuidado. Los comprimidos han de manipularse con las manos secas, de lo contrario podrían disolverse. En el caso de blísteres con líneas perforadas, se debe sujetar la tira del blíster por los bordes y separar una celda del resto de la tira cortando suavemente por las líneas perforadas que la rodean. Despegue la parte posterior con cuidado. En el caso de blísteres sin líneas perforadas, tenga cuidado de no despegar la parte posterior de los comprimidos adyacentes. A continuación, y con cuidado, empuje el comprimido hacia fuera.

Los comprimidos bucodispersables de olanzapina deben colocarse en la boca, donde se disuelven rápidamente con la saliva y pueden tragarse con facilidad. Retirar intacto el comprimido bucodispersable de la boca es complicado. Puesto que el comprimido bucodispersable es frágil, debe tomarse inmediatamente después de abrir el blíster. De manera alternativa, puede disolverse el comprimido en un vaso lleno de agua u otra bebida indicada (zumo de naranja, zumo de manzana, leche o café) inmediatamente antes de tomarlo.

Olanzapina en comprimidos bucodispersables es bioequivalente a olanzapina en comprimidos recubiertos, con una velocidad y un grado de absorción similares. También presenta la misma posología y frecuencia de administración que olanzapina en comprimidos recubiertos. Olanzapina comprimidos bucodispersables puede utilizarse como alternativa a olanzapina comprimidos recubiertos.

#### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1. Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo cerrado.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejora del estado clínico del paciente puede llevar de varios días hasta algunas semanas. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente durante este periodo.

##### Psicosis relacionada con la demencia y/o trastornos de la conducta

Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia ni los trastornos de la conducta, y no se recomienda su uso en este grupo particular de pacientes debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6-12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (media de edad 78 años) con psicosis relacionada con demencia y/o alteraciones conductuales, la incidencia de muerte en el grupo tratado con olanzapina fue el doble que en el grupo de pacientes tratados con placebo (3,5% frente a 1,5%, respectivamente). Esta mayor incidencia de muerte no se asoció con la dosis de olanzapina (dosis media diaria 4,4 mg) ni con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a una mayor mortalidad son: edad > 65 años, disfagia, sedación, desnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej., neumonía con o sin aspiración), o uso concomitante de benzodiacepinas. Sin embargo, la incidencia de muerte fue superior en los pacientes tratados con olanzapina que en los tratados con placebo, con independencia de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos se notificaron efectos adversos cerebrovasculares (ACV, p. ej., accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio), e incluso fallecimientos. Se observaron el triple de ACV en pacientes tratados con olanzapina en comparación con los que recibieron placebo (1,3% frente a 0,4%, respectivamente). Todos los pacientes, tanto tratados con olanzapina como con placebo, que sufrieron un accidente cerebrovascular presentaban previamente factores de riesgo. La edad > 75 años y la demencia de tipo vascular/mixta se identificaron como factores de riesgo de ACV asociados al tratamiento con olanzapina. No se determinó la eficacia de olanzapina en dichos estudios.

##### Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina en el tratamiento de la psicosis asociada a los agonistas dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson. En ensayos clínicos se han notificado muy frecuentemente un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones con mayor frecuencia que en el grupo con placebo (ver sección 4.8). Además, olanzapina no fue más eficaz que el placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. Al inicio de dichos ensayos se requirió que los pacientes se mantuvieran estables con la dosis mínima eficaz de los medicamentos antiparkinsonianos (agonistas dopaminérgicos) y que siguieran recibiendo el mismo tipo de antiparkinsoniano y la misma dosis durante todo el estudio. Se inició el tratamiento con olanzapina con una dosis de 2,5 mg/día y se ajustó hasta un máximo de 15 mg/día, a criterio del investigador.

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

El SNM es un trastorno potencialmente mortal asociado a los antipsicóticos. También se han notificado casos raros de SNM asociados al uso de olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son: hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental e indicios de inestabilidad autónoma (pulso o tensión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Otros signos pueden ser: aumento de la creatina fosfoquinasa, miogloburia (rabdomíolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente presenta signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre elevada de causa desconocida sin otras manifestaciones clínicas de SNM, se debe suspender el tratamiento con olanzapina y cualquier otro antipsicótico.

#### Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado hiperglucemia y/o diabetes o exacerbación de la misma, ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluso algunos casos mortales (ver sección 4.8). En algunos casos, se ha notificado un aumento previo de peso, que podría ser un factor de predisposición. Se recomienda una correcta monitorización clínica, de conformidad con las directrices de los antipsicóticos utilizados, p.ej., determinación de la glucemia en el periodo basal, 12 semanas después del inicio del tratamiento con olanzapina y, a partir de entonces, una vez al año.

Los pacientes tratados con olanzapina, o cualquier otro antipsicótico, deben vigilarse para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus deben ser monitorizados regularmente para detectar un posible empeoramiento del control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma periódica, p.ej., en el periodo basal, 4, 8 y 12 semanas después del inicio del tratamiento con olanzapina y, a continuación, una vez cada tres meses.

#### Alteraciones lipídicas

En ensayos clínicos controlados con placebo se han observado alteraciones lipídicas adversas en pacientes tratados con olanzapina (ver sección 4.8). Las alteraciones lipídicas se manejarán según sea clínicamente pertinente, especialmente en pacientes con dislipidemia y pacientes con factores de riesgo para desarrollar trastornos lipídicos. Los pacientes tratados con olanzapina, o cualquier otro antipsicótico, deben ser monitorizados periódicamente para detectar alteraciones lipídicas de conformidad con las directrices de los antipsicóticos utilizados, p.ej., en el periodo basal, 12 semanas después del inicio del tratamiento con olanzapina y, a partir de entonces, una vez cada 5 años.

#### Actividad anticolinérgica

Si bien olanzapina presentó actividad anticolinérgica in vitro, durante los ensayos clínicos se apreció una baja incidencia de episodios relacionados. Sin embargo, dado que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es reducida, se recomienda precaución cuando se prescriba a pacientes con hipertrofia prostática, o íleo paralítico y afecciones relacionadas.

#### Función hepática

A menudo se han observado elevaciones transitorias y asintomáticas de las aminotransferasas hepáticas ALT y AST, especialmente en las primeras fases del tratamiento. Es preciso proceder un seguimiento con cautela en pacientes con concentraciones elevadas de ALT y/o AST, signos y síntomas de insuficiencia hepática, enfermedades preexistentes asociadas a una reserva funcional hepática reducida y en pacientes que estén tomando medicamentos con potencial hepatotóxico. Si se diagnostica una hepatitis (ya sea daño hepatocelular, colestásico o mixto), se debe suspender el tratamiento con olanzapina.

### Neutropenia

Se debe proceder con cautela en pacientes con cifras bajas de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier causa, en pacientes que tomen medicamentos que pueden producir neutropenia, en pacientes con antecedentes de mielodepresión/mielotoxicidad inducida por fármacos, con mielodepresión causada por una enfermedad concomitante, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con síndrome hipereosinofílico o enfermedad mieloproliferativa. Con frecuencia se ha notificado neutropenia durante el uso concomitante de olanzapina y valproato (ver sección 4.8).

### Suspensión del tratamiento

En casos raros ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ) se han notificado síntomas agudos, tales como, sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos, tras la interrupción brusca del tratamiento con olanzapina.

### Intervalo QT

En ensayos clínicos, las prolongaciones clínicamente relevantes del intervalo QTc (corrección de Fridericia del QT [QTcF]. 500 milisegundos [ms] en cualquier momento post basal en pacientes con QTcF basal  $< 500$  ms) fueron poco frecuentes (0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin diferencias significativas en los episodios cardíacos asociados en comparación con placebo. No obstante, al igual que con otros antipsicóticos, se debe proceder con precaución cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que puedan aumentar el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

### Tromboembolia

Se ha notificado de forma poco frecuente ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ) una asociación temporal entre el tratamiento con olanzapina y la tromboembolia venosa. No se ha establecido una relación causal entre la aparición de la tromboembolia venosa y el tratamiento con olanzapina. Sin embargo, dado que los pacientes esquizofrénicos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolia venosa, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de tromboembolia venosa, TVE, p. ej., inmovilización de los pacientes, y adoptar medidas preventivas.

### Actividad general del SNC

Los efectos primarios de olanzapina sobre el SNC exigen un uso prudente cuando se toma en combinación con otros medicamentos que actúan sobre el SNC y con alcohol. Debido a su antagonismo dopaminérgico in vitro, olanzapina puede inhibir los efectos de los agonistas directos e indirectos de la dopamina.

### Convulsiones

Olanzapina se debe usar con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones o con factores que puedan disminuir el umbral convulsivo. Se han notificado con poca frecuencia convulsiones en pacientes tratados con olanzapina. En la mayoría de estos casos, se notificaron antecedentes o factores de riesgo de convulsiones.

### Discinesia tardía

En estudios de comparación de un año o menos de duración, olanzapina se asoció a una incidencia significativamente menor de discinesia surgida durante el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición prolongada y, por tanto, si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía en un paciente con olanzapina, debe considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar de forma temporal o incluso aparecer después de la suspensión del tratamiento.

### Hipotensión postural

La hipotensión postural se ha observado con poca frecuencia en pacientes de edad avanzada en ensayos clínicos con olanzapina. Al igual que con otros antipsicóticos, se aconseja medir periódicamente la tensión arterial en los pacientes mayores de 65 años.

### Muerte cardíaca súbita

En informes de olanzapina post-comercialización, se han notificado casos de muerte cardíaca súbita en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional y retrospectivo, el riesgo de posible muerte cardíaca súbita en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes sin tratamiento antipsicótico. En el estudio, el riesgo con olanzapina fue comparable al riesgo con los antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis conjunto.

#### Población pediátrica

Olanzapina no está indicada para el tratamiento de niños y adolescentes. En estudios realizados en pacientes de 13 a 17 años se observaron reacciones adversas como aumento de peso, alteraciones en parámetros metabólicos y aumento de la concentración de prolactina. Los desenlaces a largo plazo asociados a estos acontecimientos no se han estudiado y se desconocen (ver secciones 4.8 y 5.1).

#### Excipientes

Olanzapina Flas Viatris contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. El aspartamo se hidroliza en el tubo gastrointestinal cuando se ingiere oralmente. Uno de los principales productos de la hidrólisis es la fenilalanina. Puede ser dañino para los pacientes que padecen fenilcetonuria (FCU), una afección genética poco frecuente en la que la fenilalanina se acumula porque el cuerpo no puede eliminarla adecuadamente.

Olanzapina Flas Viatris contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido bucodispersable, por lo que se puede considerar que no contiene sodio.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Possibles interacciones con olanzapina

Puesto que olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, es posible que las sustancias que inducen o inhiben de forma específica esta isoenzima alteren la farmacocinética de olanzapina.

#### Inducción del CYP1A2

El tabaquismo y las carbamazepinas podrían inducir el metabolismo de olanzapina, lo cual disminuiría las concentraciones del fármaco. Sólo se ha observado un aumento de leve a moderado del aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas probablemente sean reducidas, pero se recomienda la monitorización clínica y aumentar la dosis de olanzapina si se considera necesario (ver sección 4.2).

#### Inhibición del CYP1A2

Fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, ha mostrado inhibir significativamente el metabolismo de olanzapina. El aumento medio de la Cmáx de olanzapina tras la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores. El aumento medio del AUC de olanzapina fue del 52% y del 108%, respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial menor de olanzapina en pacientes que estén utilizando fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2, como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia el tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

#### Disminución de la biodisponibilidad

El carbón activado reduce la biodisponibilidad de olanzapina oral en un 50%-60% y debe tomarse, como mínimo, dos horas antes o después de olanzapina.

No se ha observado que fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio o magnesio) ni cimetidina alteren significativamente la farmacocinética de la olanzapina.

#### Possibles interacciones de olanzapina con otros fármacos

Olanzapina puede inhibir los efectos de los agonistas directos e indirectos de la dopamina.

Olanzapina no inhibe las principales isoenzimas del CYP450 in vitro (p. ej., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 y 3A4). Por tanto, no se prevé ninguna interacción en particular, como se ha verificado en estudios in vivo, donde no se observó inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (representan principalmente la vía del CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

No se observó ninguna interacción de olanzapina cuando se administró con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas de valproato no indica que sea necesario ajustar la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina concomitante.

#### Actividad general del SNC

Es preciso proceder con cautela en los pacientes que consuman alcohol o que tomen medicamentos que puedan deprimir el sistema nervioso central.

No se recomienda el uso concomitante de olanzapina con antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia (ver sección 4.4).

#### Intervalo QTc

Se debe proceder con cautela si olanzapina se administra de forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el intervalo QTc (ver sección 4.4).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de olanzapina en mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las pacientes que avisen a su médico si se quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. No obstante, debido a la limitada experiencia en humanos, olanzapina sólo debe utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios justifican el posible riesgo para el feto.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina, entre otros) durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de padecer reacciones adversas (como síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia) que pueden variar en gravedad y duración, después del parto. Se han notificado agitación, hipertonia, hipotonía, temblores, somnolencia, disnea o trastornos de la alimentación. Por lo tanto, los neonatos deben ser estrechamente monitorizados.

#### Lactancia

En un estudio sobre la lactancia en mujeres sanas, olanzapina se excretó en la leche materna. Se estimó que la exposición media del lactante (mg/kg) en estado estacionario fue de un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg).

No es recomendable el uso de olanzapina si está en periodo de lactancia.

#### Fertilidad

Se desconocen los efectos en la fertilidad (ver sección 5.3 para obtener información preclínica).

### **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.

Olanzapina puede producir somnolencia y mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan somnolencia o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

## 4.8. Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

#### Adultos

Las reacciones adversas asociadas al uso de olanzapina, notificadas con mayor frecuencia (observadas en el 1% de los pacientes) en ensayos clínicos fueron: somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de la concentración de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos (ver sección 4.4.), glucosuria, mayor apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver sección 4.4), discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, elevación transitoria y asintomática de las aminotransferasas hepáticas (ver sección 4.4), exantema, astenia, fatiga fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

Tabla de las reacciones adversas

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas y las alteraciones analíticas notificadas de forma espontánea y en ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los términos de frecuencia enumerados se definen del siguiente modo:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10\%$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia Neutropenia		Trombocitopenia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
		Hipersensibilidad		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Aumento de la concentración de colesterol <sup>2,3</sup> Aumento de la concentración de glucosa <sup>4</sup> Aumento de la concentración de triglicéridos <sup>2,5</sup> Glucosuria Aumento del apetito	Diabetes o exacerbación de la diabetes, ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algunos casos mortales (ver sección 4.4) <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Somnolencia	Mareos Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	Convulsiones: en la mayoría de los casos se notificaron antecedentes o factores de riesgo de convulsiones <sup>11</sup>  Distonía (incluido giro ocular) <sup>11</sup> Discinesia tardía <sup>11</sup> Amnesia <sup>9</sup> Disartria Tartamudeo <sup>11</sup> Síndrome de piernas inquietas <sup>11</sup>	Síndrome Neuroléptico Maligno (ver sección 4.4) <sup>12</sup> Síndrome de abstinencia <sup>7, 12</sup>	
<b>Trastornos cardíacos</b>				
		Bradicardia Prolongación del QTc (ver sección 4.4)	Taquicardia/fibrilación ventricular, muerte súbita (ver sección 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolia (como embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, entre otras) (ver sección 4.4)		
<b>Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
	Efectos anticolinérgicos leves y transitorios, como estreñimiento y xerostomía	Distensión abdominal <sup>9</sup> Hipersecreción salival <sup>11</sup>	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
	Elevación transitoria y asintomática de las aminotransferasas hepáticas (ALT y AST), especialmente al inicio del tratamiento (ver sección 4.4)		Hepatitis (con daño hepatocelular colestásico o mixto) <sup>11</sup>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		Síndrome de Reacción a Fármaco con

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
				Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiólisis <sup>11</sup>	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
		Incontinencia urinaria retención urinaria Disuria inicial <sup>11</sup>		
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>				
				Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				
	Disfunción eréctil en los hombres  Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea  Aumento de pecho  Galactorrea en mujeres  Ginecomastia / aumento de pecho en los hombres	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
	Astenia Fatiga Edema Fiebre			
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Aumento de la concentración plasmática de prolactina <sup>8</sup>	Aumento de la fosfatasa alcalina <sup>10</sup> Niveles elevados de creatinfosfoquinas a <sup>11</sup> Gamma glutamil transferasa alta <sup>10</sup> Ácido úrico elevado <sup>10</sup>	Aumento de la bilirrubina total		
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>				
				Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)

<sup>1</sup> El aumento de peso clínicamente relevante se observó en todas las categorías basales del Índice de masa corporal (IMC). Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), un aumento de peso ≥ 7% del peso basal fue muy frecuente (22,2%); ≥ 15 % frecuente (4,2%) y ≥ 25% poco frecuente (0,8%). Los pacientes que aumentaron ≥ 7%, ≥ 15% y ≥ 25% su peso basal con la exposición prolongada (mínimo 48 semanas) fueron muy frecuentes (64,4%, 31,7% y 12,3%, respectivamente).

<sup>2</sup> La media del aumento de los valores lipídicos en ayunas (colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos) fue mayor en pacientes sin indicios de alteración lipídica basal.

<sup>3</sup> Con concentraciones basales normales en ayunas (< 5,17 mmol/l) que aumentaron hasta ser elevadas ( $\geq$  6,2 mmol/l). Los cambios en la concentración basal de colesterol total en ayunas desde valores limítrofes ( $\geq$  5,17 - < 6,2 mmol/l) hasta valores elevados ( $\geq$  6,2 mmol/l) fueron muy frecuentes.

<sup>4</sup> Con concentraciones basales normales en ayunas (< 5,56 mmol/l) que aumentaron hasta ser elevadas ( $\geq$  7 mmol/l). Los cambios en la concentración basal de glucosa en ayunas desde valores limítrofes ( $\geq$  5,56 - < 7 mmol/l) hasta valores elevados ( $\geq$  7 mmol/l) fueron muy frecuentes.

<sup>5</sup> Con concentraciones basales normales en ayunas (< 1,69 mmol/l) que aumentaron hasta ser elevadas ( $\geq$  2,26 mmol/l). Los cambios en la concentración basal de triglicéridos en ayunas desde valores limítrofes ( $\geq$  1,69 mmol/l - < 2,26 mmol/l) hasta valores elevados ( $\geq$  2,26 mmol/l) fueron muy frecuentes.

<sup>6</sup> En ensayos clínicos, la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente superior, pero la diferencia con respecto al placebo no fue estadísticamente significativa. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de parkinsonismo, acatisia y distonía, en comparación con las dosis ajustadas de haloperidol. Al no disponer de información detallada sobre los antecedentes individuales de trastornos motores extrapiramidales agudos y tardíos, por el momento no puede concluirse que olanzapina produzca menos discinesia tardía ni otros síndromes extrapiramidales tardíos.

<sup>7</sup> Se han notificado síntomas agudos como sudoración, insomnio, temblores, ansiedad, náuseas y vómitos, cuando se interrumpe bruscamente el tratamiento con olanzapina.

<sup>8</sup> En ensayos clínicos de un máximo de 12 semanas, la concentración plasmática de prolactina sobrepasó el límite superior de la normalidad en aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con olanzapina que presentaban valores basales normales. En la mayoría de estos pacientes el aumento fue, por lo general, leve y permaneció por debajo del doble del límite superior de la normalidad.

<sup>9</sup> Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

<sup>10</sup> Según la evaluación de los valores medidos en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

<sup>11</sup> Reacciones adversas identificadas a partir de notificaciones espontáneas post comercialización con una frecuencia determinada utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

<sup>12</sup> Reacciones adversas identificadas a partir de informes espontáneos post comercialización con una frecuencia estimada en el límite superior del intervalo de confianza del 95% utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

#### Exposición prolongada (mínimo 48 semanas)

El porcentaje de pacientes que presentó alteraciones clínicamente significativas en cuanto a ganancia de peso, glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el paso del tiempo. En pacientes adultos que completaron 9-12 meses de tratamiento, la velocidad de aumento de la glucemia media se ralentizó al cabo de aproximadamente 6 meses.

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció a una mayor incidencia de muerte y de reacciones adversas cerebrovasculares que con placebo (ver sección 4.4). Las reacciones adversas asociadas al uso de olanzapina muy frecuentes en este grupo de pacientes fueron marcha anormal y caídas. A menudo se observaron neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados con pacientes que presentaban psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson, el empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y de las alucinaciones se notificó con mucha frecuencia, y ésta fue mayor que en el grupo de pacientes con placebo.

En un ensayo clínico en pacientes con manía bipolar, la combinación terapéutica de valproato y olanzapina resultó en una incidencia de neutropenia del 4,1%; un posible factor contribuyente pudo ser la elevada concentración plasmática de valproato. Olanzapina administrada con litio o valproato aumentó la frecuencia ( $\geq 10\%$ ) de temblores, xerostomía, aumento del apetito y aumento de peso. También se notificaron con frecuencia trastornos del habla. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o ácido valproico, se produjo un aumento  $\geq 7\%$  respecto al peso corporal basal en el 17,4% de los pacientes durante el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas). El tratamiento prolongado con olanzapina (hasta 12 meses) para la prevención de recidivas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un aumento  $\geq 7\%$  respecto al peso corporal basal en el 39,9% de los pacientes.

#### *Población pediátrica*

Olanzapina no debe usarse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Aunque no se han llevado a cabo estudios clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, los datos de los ensayos en adolescentes se han comparado con los de adultos.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (edad 13-17 años) que en los adultos o reacciones adversas únicamente identificadas durante los ensayos clínicos a corto plazo en pacientes adolescentes. Parece ser que el aumento de peso clínicamente relevante ( $\geq 7\%$ ) es más frecuente en la población adolescente que en la adulta, con exposiciones comparables. El grado de aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes con un aumento de peso clínicamente relevante fueron mayores con la exposición prolongada (mínimo 24 semanas) que con la exposición a corto plazo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Los términos de frecuencia enumerados se definen del siguiente modo: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ).

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

*Muy frecuentes:* Aumento de peso<sup>13</sup>, elevación de la concentración de triglicéridos<sup>14</sup>, aumento del apetito.

*Frecuentes:* Aumento de la concentración de colesterol<sup>15</sup>.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

*Muy frecuentes:* Sedación (incluidos: hipersomnio, letargo, somnolencia).

#### **Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* Xerostomía.

#### **Trastornos hepatobiliares**

*Muy frecuentes:* Elevación de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST; ver sección 4.4).

#### **Exploraciones complementarias**

*Muy frecuentes:* Reducción de la bilirrubina total, aumento de la GGT, elevación de la concentración plasmática de prolactina<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> Despues del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), un aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso basal (kg) fue muy frecuente (40,6%);  $\geq 15\%$ , frecuente (7,1%) y  $\geq 25\%$ , poco frecuente (2,5%). Con la exposición prolongada (mínimo 24 semanas), el 89,4% aumentó  $\geq 7\%$ , el 55,3% aumentó  $\geq 15\%$  y el 29,1% aumentó  $\geq 25\%$  con respecto a su peso corporal basal.

<sup>14</sup> Con concentraciones basales normales en ayunas ( $< 1,016 \text{ mmol/l}$ ) que aumentaron hasta niveles elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ) y cambios en los triglicéridos basales en ayunas desde valores límitrofes ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$ ) hasta valores elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>15</sup> Los cambios en la concentración basal de colesterol total en ayunas desde valores normales ( $< 4,39 \text{ mmol/l}$ ) hasta valores elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ) se observaron con frecuencia. Los cambios en la concentración basal de colesterol total en ayunas desde valores límitrofes ( $\geq 4,39 - < 5,17 \text{ mmol/l}$ ) hasta valores elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ) fueron muy frecuentes.

<sup>16</sup> En el 47,4% de los pacientes adolescentes se notificaron concentraciones plasmáticas elevadas de prolactina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

#### Signos y síntomas

Los síntomas de sobredosis muy frecuentes (incidencia > 10%) son taquicardia, agitación/agresividad, disartria, diversos síntomas extrapiramidales y pérdida de la conciencia que va desde la sedación hasta el coma.

Otras secuelas médica mente relevantes de la sobredosis son: delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (< 2% de los casos de sobredosis) y parada cardiorrespiratoria. Se han notificado muertes por sobredosis agudas con sólo 450 mg, pero también se han notificado casos de supervivencia tras sobredosis aguda con aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

#### Tratamiento

No existe un antídoto específico para olanzapina. No se recomienda provocar el vómito. Están indicados los procedimientos ordinarios para el tratamiento de las sobredosis (esto es, lavado gástrico y administración de carbón activado). La administración concomitante de carbón activado reduce la biodisponibilidad oral de olanzapina entre un 50% y 60%.

El tratamiento sintomático y la monitorización de la función de los órganos vitales se deben implementar según el cuadro clínico, lo cual incluye, entre otros, el tratamiento de la hipotensión y del colapso circulatorio y la respiración asistida. No debe utilizarse epinefrina, dopamina, ni ningún otro simpaticomimético con actividad beta-agonista, ya que dicha estimulación puede empeorar la hipotensión. La monitorización cardiovascular es necesaria para detectar posibles arritmias. La supervisión médica y la monitorización estrecha deben proseguir hasta que el paciente se recupere.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas, código ATC: N05A H03.

#### Efectos farmacodinámicos

Olanzapina es un antipsicótico, antimanicólico y estabilizador del estado de ánimo que muestra un amplio perfil farmacológico en varios sistemas de receptores.

En estudios preclínicos, se observó afinidad de olanzapina por diversos receptores ( $K_i < 100 \text{ nM}$ ): de serotonina 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores muscarínicos colinérgicos M<sub>1-M5</sub>; adrenérgicos y receptores H<sub>1</sub> de histamina. Los estudios de conducta animal realizados con olanzapina mostraron un antagonismo de 5HT, dopamina y acetilcolina, que concuerda con el perfil de unión a receptores. Olanzapina presentó una mayor afinidad por los receptores de serotonina 5HT<sub>2</sub> que por los D<sub>2</sub> de dopamina *in vitro* y la actividad 5HT<sub>2</sub> fue superior a la D<sub>2</sub> en modelos *in vivo*. Estudios electrofisiológicos mostraron que olanzapina redujo de forma selectiva la descarga de las neuronas dopamínergicas mesolímbicas (A10), mientras que tuvo poco efecto sobre las vías estriadas (A9) implicadas en la función motora. Olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, una prueba indicativa de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, un efecto indicativo

de efectos secundarios motores. A diferencia de otros antipsicóticos, olanzapina aumenta la respuesta en una prueba "ansiolítica".

En un estudio de dosis oral única (10 mg) por tomografía de emisión de positrones (PET) realizado en voluntarios sanos, olanzapina produjo una ocupación mayor del receptor 5HT2A que del receptor D2 de dopamina. Además, un estudio por la imagen realizado con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes esquizofrénicos mostró que los pacientes que respondían a olanzapina presentaban una menor ocupación de los receptores D2 del cuerpo estriado que algunos pacientes que respondían a otros antipsicóticos y a risperidona, mientras que dicha ocupación fue comparable a la que presentaron pacientes que respondían a clozapina.

#### Eficacia clínica y seguridad

En dos de dos ensayos controlados con placebo y en dos de tres ensayos controlados con un fármaco comparador realizados con más de 2.900 pacientes esquizofrénicos que presentaban síntomas tanto positivos como negativos, olanzapina se asoció a mejoras estadísticamente superiores tanto en los síntomas positivos como negativos.

En un estudio comparativo, multinacional y a doble ciego en esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y afines, que incluyó 1.481 pacientes con diversos grados de síntomas depresivos asociados (media basal de 16,6 en la escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg), un análisis secundario prospectivo del cambio de la puntuación del estado de ánimo desde el inicio hasta el criterio de valoración mostró una mejora estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ ) favorable a olanzapina (-6,0) frente a haloperidol (-3,1).

En pacientes con un episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar, olanzapina mostró una eficacia superior al placebo y a valproato semisódico (ácido valproico) en la reducción de los síntomas maníacos a lo largo de 3 semanas. Olanzapina también mostró resultados de eficacia comparables a haloperidol en términos de la proporción de pacientes con remisión sintomática de la manía y la depresión al cabo de 6 y 12 semanas. En un estudio de tratamiento combinado en pacientes con litio o valproato durante un mínimo de 2 semanas, la adición de olanzapina 10 mg (concomitante con litio o valproato) resultó en una mayor reducción de los síntomas de manía que la monoterapia con litio o valproato tras 6 semanas.

En un estudio de prevención de las recidivas de 12 meses en pacientes con un episodio de manía que lograron una remisión con olanzapina y que, a continuación, fueron aleatorizados para recibir olanzapina o placebo, olanzapina mostró una superioridad estadísticamente significativa frente al placebo con respecto al criterio principal de valoración de la recidiva bipolar. Olanzapina también mostró una ventaja estadísticamente significativa frente al placebo en términos de prevención de las recidivas de manía o depresión.

En un segundo estudio de prevención de las recidivas de 12 meses en pacientes con un episodio de manía que lograron una remisión con una combinación de olanzapina y litio y que, a continuación, fueron aleatorizados para recibir sólo olanzapina o sólo litio, olanzapina no fue estadísticamente inferior a litio con respecto al criterio principal de valoración de la recidiva bipolar (olanzapina 30,0%; litio 38,3%;  $p = 0,055$ ).

En un estudio de tratamiento combinado de 18 meses de duración, en pacientes con episodios maníacos o mixtos y estabilizados con olanzapina más un estabilizador del estado de ánimo (litio o valproato), el tratamiento combinado a largo plazo con olanzapina más litio o valproato no fue significativamente superior a litio o a valproato en monoterapia en el retraso de la recidiva bipolar, definida según criterios sindrómicos (diagnósticos).

#### Población pediátrica

Los datos de eficacia controlada en adolescentes (de 13 a 17 años) se limitan a estudios de corta duración en esquizofrenia (6 semanas) y manía asociada al trastorno bipolar I (3 semanas), con menos de 200 adolescentes. Se administraron dosis flexibles de olanzapina, comenzando con 2,5 mg/día hasta un máximo de 20 mg/día. Durante el tratamiento con olanzapina, el aumento de peso en adolescentes fue

significativamente superior al de adultos. La magnitud de los cambios en el colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos en ayunas, así como de prolactina (ver secciones 4.4 y 4.8) fue mayor en adolescentes que en adultos. No hay datos de estudios controlados acerca del mantenimiento del efecto o la seguridad a largo plazo (ver secciones 4.4 y 4.8).

La información de seguridad a largo plazo se limita principalmente a datos de estudios abiertos y no controlados.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Olanzapina en comprimidos bucodispersables es bioequivalente a olanzapina en comprimidos recubiertos, y presenta una velocidad y grado de absorción similares. Olanzapina en comprimidos bucodispersables puede utilizarse como alternativa a olanzapina en comprimidos recubiertos.

### Absorción

Olanzapina se absorbe bien tras la administración por vía oral y alcanza las concentraciones máximas en plasma entre las 5 y las 8 horas. La absorción no se ve afectada por los alimentos. La biodisponibilidad oral absoluta respecto a la administración intravenosa no se ha determinado.

### Distribución

La unión de olanzapina a proteínas plasmáticas fue aproximadamente del 93% a lo largo del intervalo de concentraciones comprendidas aproximadamente entre 7 y 1.000 ng/ml. Olanzapina se une principalmente a albúmina y  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida.

### Biotransformación

Olanzapina se metaboliza en el hígado por las vías de conjugación y oxidación. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la formación de los metabolitos N-desmetil y 2-hidroximetil; en estudios con animales ambos presentaron una actividad farmacológica *in vivo* significativamente menor que olanzapina. La actividad farmacológica predominante corresponde al compuesto original: olanzapina.

### Eliminación

Tras la administración oral, la semivida de eliminación terminal media de olanzapina en sujetos sanos fue diferente en función de la edad y el sexo.

En sujetos sanos de edad avanzada (mayores de 65 años) comparados con sujetos de menor edad, la semivida de eliminación media fue mayor (51,8 frente a 33,8 horas) y el aclaramiento menor (17,5 frente a 18,2 l/h). La variabilidad farmacocinética observada en sujetos de edad avanzada se encuentra en el intervalo de los sujetos de menor edad. En 44 pacientes con esquizofrenia de > 65 años, la posología de 5 a 20 mg/día no se asoció a ningún perfil distintivo de reacciones adversas.

En mujeres, la semivida de eliminación media fue ligeramente mayor que en varones (36,7 frente a 32,3 h) y el aclaramiento menor (18,9 frente a 27,3 l/h). Sin embargo, olanzapina (5-20 mg) presentó un perfil de seguridad comparable en mujeres ( $n = 467$ ) y varones ( $n = 869$ ).

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) comparados con sujetos sanos, no se observaron diferencias significativas en la semivida de eliminación media (37,7 frente a 32,4 h) ni el aclaramiento (21,2 frente a 25,0 l/h). Un estudio de equilibrio de masas mostró que aproximadamente el 57% de la olanzapina marcada radiactivamente aparecía en la orina, principalmente en forma de metabolitos.

### Insuficiencia hepática

Un estudio pequeño sobre el efecto de la función hepática alterada en 6 sujetos con cirrosis clínicamente significativa (Clasificación Childs Pugh A ( $n = 5$ ) y B ( $n = 1$ ) reveló escaso efecto sobre la farmacocinética de olanzapina administrada oralmente (2,5 – 7,5 mg dosis única): los sujetos con disfunción hepática de leve a moderada presentaron un aclaramiento sistémico ligeramente mayor y un tiempo medio de

eliminación más rápido en comparación con los sujetos sin disfunción hepática ( $n = 3$ ). Hubo más fumadores entre sujetos con cirrosis (4/6; 67%) que entre sujetos sin disfunción hepática (0/3; 0%).”

Fumadores En sujetos no fumadores frente a fumadores (hombres y mujeres) la semivida de eliminación media fue mayor (38,6 frente a 30,4 h) y el aclaramiento menor (18,6 frente a 27,7 l/h).

El aclaramiento plasmático de olanzapina es inferior en los pacientes de edad avanzada respecto a los jóvenes, en las mujeres respecto a los varones y en los no fumadores respecto a los fumadores. Sin embargo, la magnitud del efecto de la edad, el sexo o el tabaquismo sobre el aclaramiento y la semivida de olanzapina es escasa en comparación con la variabilidad global entre individuos.

En un estudio realizado en sujetos caucásicos, japoneses y chinos, no se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre las tres poblaciones.

#### Población pediátrica

Adolescentes (13 a 17 años): la farmacocinética de olanzapina es similar en adolescentes y adultos. En estudios clínicos, la exposición media a olanzapina fue aproximadamente un 27% mayor en adolescentes. Las diferencias demográficas entre adolescentes y adultos fueron un peso medio inferior en adolescentes y un menor número de fumadores entre los adolescentes. Dichos factores posiblemente contribuyeron a la mayor exposición media observada en adolescentes.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad aguda (dosis única)

Los signos de toxicidad oral en roedores fueron los característicos de los neurolépticos potentes: hipotensión, coma, temblores, convulsiones clónicas, salivación y reducción de la ganancia de peso. La mediana de las dosis letales fue aproximadamente 210 mg/kg (ratones) y 175 mg/kg (ratas). Los perros toleraron dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg sin muertes. Los signos clínicos fueron: sedación, ataxia, temblores, aumento de la frecuencia cardíaca, disnea, miosis y anorexia. En monos, las dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg produjeron postración y las dosis mayores pérdida parcial de la conciencia.

#### Toxicidad con dosis repetidas

En estudios de hasta 3 meses de duración en ratones y de hasta 1 año en ratas y perros, los efectos predominantes fueron depresión del SNC, efectos anticolinérgicos y trastornos hematológicos periféricos. Se desarrolló tolerancia a la depresión del SNC. Los parámetros del crecimiento se vieron reducidos con las dosis altas. En ratas se observaron efectos reversibles que concordaban con concentraciones elevadas de prolactina, como reducción del peso de los ovarios y del útero y alteraciones morfológicas del epitelio vaginal y las glándulas mamarias.

#### Toxicidad hematológica

En todas las especies se observaron efectos sobre los parámetros hematológicos, como reducción relacionada con la dosis de leucocitos circulantes en ratones y reducciones inespecíficas de leucocitos circulantes en ratas; sin embargo, no se hallaron indicios de citotoxicidad en la médula ósea. Algunos perros tratados con 8 o 10 mg/kg/día presentaron neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibles (la exposición total a olanzapina [área bajo la curva] es de 12 a 15 veces mayor que la de un hombre que recibiera una dosis de 12 mg). En perros citopénicos, no hubo efectos adversos en las células progenitoras y proliferativas de la médula ósea.

#### Toxicidad para la función reproductora

Olanzapina no tiene efectos teratogénicos. La sedación afectó a la actividad copulatoria de las ratas macho. Los ciclos menstruales se vieron afectados con dosis de 1,1 mg/kg (el triple de la dosis máxima en humanos) y los parámetros reproductivos se vieron influidos en ratas que recibieron 3 mg/kg (9 veces la dosis máxima en seres humanos). En la descendencia de las ratas que recibieron olanzapina se observaron retrasos en el desarrollo fetal y reducciones transitorias del grado de actividad de la descendencia.

#### Mutagenicidad

Olanzapina no mostró actividad mutagénica ni clastogénica en una batería completa de pruebas estándar, que incluyó pruebas de mutación en bacterias y pruebas en mamíferos in vitro e in vivo.

#### Carcinogenicidad

Sobre la base de los resultados de los estudios en ratones y ratas, se concluyó que olanzapina no es carcinógena.

### **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **6.1. Lista de excipientes**

Manitol (E421)  
Celulosa microcristalina (E460) y goma guar (E412; Avicel CE 15)  
Crospovidona tipo A (E1202)  
Esterato de magnesio (E470 B)  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Aspartamo (E951)  
Laurilsulfato sódico (E487)

#### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

#### **6.3. Periodo de validez**

2 años

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

OPA/Alu/PVC blísteres: Blíster laminado conformado por una lámina de OPA/Alu/PVC en una cara y una lámina de aluminio (Papel/poliéster/ALU/laca de sellado por calor) en la otra.

Blíster no perforados: 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70, 98, 100 comprimidos bucodispersables

Blíster perforado unidosis: 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70, 98, 100 comprimidos bucodispersables

Frascos de HDPE con tapón de rosca de polipropileno con revestimiento de sellado por inducción, con algodón hidrófilo y secante (gel de sílice): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 98, 100, 250, 500 comprimidos bucodispersables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublín 15  
Dublín  
Irlanda

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Olanzapina Flas Viatris 5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 76552  
Olanzapina Flas Viatris 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 76553  
Olanzapina Flas Viatris 15 mg comprimidos bucodispersables EFG: 76554

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

Fecha de la primera autorización: 27/septiembre/2012

Fecha de la última renovación: 18/enero/2017

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2020