

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olanzapina SUN 2,5 mg comprimidos EFG
Olanzapina SUN 5 mg comprimidos EFG
Olanzapina SUN 7,5 mg comprimidos EFG
Olanzapina SUN 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de olanzapina.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 65.5 mg de lactosa.

Cada comprimido contiene 5 mg de olanzapina.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 131.0 mg de lactosa.

Cada comprimido contiene 7,5 mg de olanzapina.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 196.5 mg de lactosa.

Cada comprimido contiene 10 mg de olanzapina.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 262 mg de lactosa.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Olanzapina SUN 2,5 mg comprimidos EFG: comprimidos redondos, de color de amarillo claro a amarillo, ligeramente moteados, biconvexos, con la inscripción en bajo relieve “O4” en una de sus caras y lisos por la otra cara.

Olanzapina SUN 5 mg comprimidos EFG: comprimidos redondos, de color de amarillo claro a amarillo, ligeramente moteados, biconvexos con la inscripción en bajo relieve “O5” en una de sus caras y lisos por la otra cara.

Olanzapina SUN 7,5 mg comprimidos EFG: comprimidos redondos, de color de amarillo claro a amarillo, ligeramente moteados, biconvexos con la inscripción en bajo relieve “O6” en una de sus caras y lisos por la otra cara.

Olanzapina SUN 10 mg comprimidos EFG: comprimidos redondos, de color de amarillo claro a amarillo, ligeramente moteados, biconvexos con la inscripción en bajo relieve “O7” en una de sus caras y lisos por la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

La olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

La olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial.

La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco moderado o grave.

La 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

Adultos

Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg al 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, continuar con la misma dosis en el tratamiento para 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 una terapia complementaria 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 al día. Sólo se recomienda un aumento a una dosis mayor que la dosis recomendada de inicio tras evaluar adecuadamente, de nuevo, desde un punto de vista clínico y se debería 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 debería considerar una disminución gradual de la dosis a la hora de abandonar el tratamiento con olanzapina.

Poblaciones especiales

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

Alteraciones de la función renal y/o hepática:

Debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (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 inicial debe ser 5 mg y los incrementos se deben hacer siempre con precaución.

Fumadores:

Generalmente, en los no fumadores no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina (ver sección 4.5).

Cuando esté presente más de un factor que pueda resultar en enlentecimiento del metabolismo (sexo femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), 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 también las secciones 4.5 y 5.2).

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de olanzapina en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no existen datos de seguridad y eficacia para este grupo de edad. En estudios a corto plazo realizados en pacientes adolescentes se ha observado un incremento superior en la ganancia de peso, alteraciones lipídicas y de la prolactina comparado con los estudios realizados en adultos (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la olanzapina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría de la condición clínica del paciente puede llevar varios días o semanas. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante este periodo.

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

Olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 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 benzodiazepinas. 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.

En los mismos ensayos clínicos, se han observado acontecimientos adversos cerebrovasculares (AACV, 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.

Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por 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 también sección 4.8 Reacciones adversas), 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 la misma dosis y medicamento antiparkinsoniano 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.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con la medicación antipsicótica. En raras ocasiones se han recogido casos, identificados como SNM, en asociación con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa 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 la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace fatal (ver sección 4.8). En algunos casos se ha informado de un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor predisponente. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las directrices de uso del antipsicótico utilizado, por ejemplo, análisis de glucosa en sangre al inicio, 12 semanas después del inicio del tratamiento con olanzapina y posteriormente de manera anual. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluyendo Olanzapina, deben ser vigilados en busca de signos o síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes diabéticos y pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitas, deben ser vigilados de manera regular para el control de la glucosa. Además debe monitorizarse el peso de manera regular, por ejemplo, al inicio, a las 4, 8 y 12 semanas después del inicio del tratamiento con olanzapina y cada cuatro meses después.

Alteraciones de los lípidos

En estudios controlados con placebo se han observado alteraciones no deseadas en los lípidos en pacientes tratados con olanzapina (ver sección 4.8). Las alteraciones lipídicas deben ser tratadas clínicamente de manera apropiada, particularmente en pacientes con dislipidemia y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. Los niveles de lípidos deben monitorizarse en los pacientes en tratamiento con cualquier medicamento antipsicótico, incluyendo Olanzapina SUN, de acuerdo con las directrices del antipsicótico que se está utilizando, por ejemplo al inicio, 12 semanas después de iniciar el tratamiento y a partir de entonces cada 5 años.

Actividad anticolinérgica

Aunque la 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.

Función hepática

Frecuentemente se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas, alanina transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), especialmente en los tratamientos iniciales. Se debe hacer un seguimiento y tomar precauciones en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia

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 hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado frecuentemente casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato (ver sección 4.8).

Interrupción del tratamiento

Se han notificado, en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente.

Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la

línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 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, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

De manera poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con casos de tromboembolismo venoso (VTE). No se ha establecido una relación causal entre la aparición de tromboembolismo venoso y el tratamiento con olanzapina. Sin embargo, debido a que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan unos factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de VTE, por ejemplo inmovilización de los pacientes, y tomar medidas preventivas.

Actividad general del Sistema Nervioso Central

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la 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, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones

La 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 descrito que de manera poco frecuente aparecen convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

En estudios comparativos de un año de duración o menos, la 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 enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorarse temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma infrecuente. Se recomienda medir la presión arterial periódicamente en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco

En estudios post-comercialización con olanzapina, se ha observado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina. En un estudio retrospectivo observacional de cohortes el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en los pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Población pediátrica

La olanzapina no está indicada para el tratamiento de niños y adolescentes. Los estudios llevados a cabo en pacientes con edad comprendida entre 13-17 demostraron la aparición de varios efectos adversos, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos e incrementos en los niveles de prolactina (ver secciones 4.8 y 5.1).

Lactosa

Los comprimidos de Olanzapina SUN contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina: Ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

Inducción del CYP1A2: El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de la 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 la olanzapina. El incremento medio de la concentración máxima 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 la olanzapina oral de un 50% a un 60 % y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina.

No se ha hallado un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina con fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o cimetidina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos: La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 in vitro (e.j. 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).

La 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.

Actividad general del Sistema Nervioso Central

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

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

Intervalo QTc

Se recomienda precaución si la Olanzapina se administra de manera concomitante con otros medicamentos que pueden producir un aumento del intervalo QTc (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado 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, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los bebés recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como Olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

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.

Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3 para información preclínica).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

Las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1\%$) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, niveles elevados de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos (ver sección 4.4), glucosuria, incremento del apetito, vértigo, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver sección 4.4), discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas (ver sección 4.4), erupción, astenia, fatiga, pirexia, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamiltransferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado en base a los acontecimientos adversos notificados y a las pruebas complementarias de los ensayos clínicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se ordenan por orden decreciente de gravedad. Los términos utilizados para definir las frecuencias se definen como a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse su frecuencia a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocido	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Trastornos del sistema inmune				

		Hipersensibilidad ¹¹		
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Aumento de peso ¹	Niveles de colesterol elevados ^{2,3} Niveles de glucosa elevados ⁴ Niveles de triglicéridos elevados ^{2,5} Glucosuria Incremento del apetito	Desarrollo o exacerbación de la diabetes, a veces asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales (ver sección 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²	
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	Mareos Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶	Convulsiones, donde en la mayoría de los casos existía historia de convulsiones o factores de riesgo para su desarrollo ¹¹ . Distonia (incluyendo giros del globo ocular) ¹¹ Discinesia tardía ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria Tartamudeo	Síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4) ¹² Síntomas de discontinuación del tratamiento ^{7, 12} ¹²	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
		Epistaxis ⁹		
Trastornos cardíacos				
		Bradicardia	Taquicardia ventricular /fibrilación, muerte	

		Prolongación QTc (ver sección 4.4) ¹¹	repentina (ver sección 4.4)	
Trastornos vasculares				
Hipotension ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda)) ver sección 4.4		
Trastornos gastrointestinales				
	Efectos anticolinérgicos leves y transitorios, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca.	Distensión abdominal ⁹ Hipersecreción salival ¹¹	Pancreatitis ¹¹	
Trastornos hepatobiliares				
	Elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST), especialmente al inicio del tratamiento (ver sección 4.4)		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestático o mixto) ¹¹	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
	Exantema	Reacción de fotosensibilidad Alopecia		Síndrome de Reacción a Fármaco con eosinofilia y síntomas Sistémicos (DRESS)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia ⁹		Rabdomiólisis ¹¹	
Trastornos renales y urinarios				
		Incontinencia urinaria Retención urinaria Dificultad para iniciar la micción. ¹¹		
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				
				Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco (ver sección 4.6)
Trastornos del sistema reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil en hombres. Descenso de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Aumento de los pechos Galactorrea en mujeres Ginecomastia/aumento de pechos en hombres	Priapismo ¹²	
Trastornos generales y del lugar de administración				
	Astenia Fatiga Edema Pirexia ¹⁰			
Pruebas complementarias				
Elevación de los niveles de	Aumento de la fosfatasa alcalina ¹⁰	Incremento de la bilirubina total		

prolactina ⁸	Niveles elevados de creatin fosfoquinasa ¹¹ Gamma glutamiltransferasa alta ¹⁰ Ácido úrico elevado ¹⁰			
-------------------------	---	--	--	--

¹ Se observó un incremento del peso clínicamente significativo en todas las categorías basales de índice de masa corporal (IMC).

Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), se observó de forma muy frecuente (22,2 %) un aumento ≥ 7 % del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4,2 %) un aumento ≥ 15 % del mismo y de forma poco frecuente (0,8 %) ≥ 25 %. Se observó de forma muy frecuente un aumento ≥ 7 %, ≥ 15 % y ≥ 25 % del nivel basal del peso corporal (64,4 %, 31,7 % y 12,3 % respectivamente) en pacientes con una exposición a largo plazo (al menos 48 semanas).

² Los valores medios de incremento de lípidos en ayunas (colesterol total, Colesterol LDL y triglicéridos) fueron superiores en pacientes sin evidencia de desregulación lipídica basal.

³ Observados para niveles normales basales en ayunas (< 5.17 mmol/l), los cuales incrementaron a niveles más altos (≥ 6.2 mmol/l). Se observaron cambios muy frecuentemente en los niveles de colesterol en ayunas de niveles límites en estado basal ($\geq 5.7 - < 6.2$ mmol/l) a altos (≥ 6.2 mmol/l).

⁴ Observados para niveles normales basales en ayunas (< 5.56 mmol/l), los cuales incrementaron a niveles más altos (≥ 7 mmol/l). Se observaron cambios muy frecuentemente en los niveles de glucosa en ayunas de niveles límites en estado basal ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) a altos (≥ 7 mmol/l).

⁵ Observados para niveles normales basales en ayunas (< 1.69 mmol/l), los cuales incrementaron a niveles más altos (≥ 2.26 mmol/l). Se observaron cambios muy frecuentemente en los niveles de triglicéridos en ayunas de niveles límites en estado basal ($\geq 1.69 - < 2.26$ mmol/l) a altos (≥ 2.26 mmol/l).

⁶ En ensayos clínicos la incidencia de Parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente mayor pero sin diferencia estadísticamente significativa de la de placebo. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de Parkinsonismo, acatisia y distonía en comparación con dosis correspondientes de haloperidol. No se dispone 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.

⁷ Se han observado síntomas agudos como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas, vómitos cuando se interrumpe el tratamiento con Olanzapina de manera abrupta.

⁸ En ensayos clínicos de hasta 12 semanas, en aproximadamente un 30 % de los pacientes tratados con olanzapina que presentaron valores basales normales de prolactina, las concentraciones plasmáticas de prolactina excedieron el límite superior del rango normal. En la mayoría de estos pacientes, las elevaciones fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal.

⁹ Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina

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

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

¹² Reacciones adversas identificada 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 a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que sufrieron efectos adversos clínicamente significativos en relación a la ganancia de peso, glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos incrementó a lo largo del tiempo. En los pacientes adultos que completaron un tratamiento de 9 a 12 semanas de duración, el ratio medio de incremento de la glucosa en sangre se ralentizó tras aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

Los ensayos clínicos en pacientes ancianos con demencia, el tratamiento con olanzapina estuvo asociado a una mayor incidencia de muerte y efectos adversos cerebrovasculares comparado con el grupo placebo (ver sección 4.4). Los efectos adversos muy frecuentes asociados con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron un caminar anormal y caídas. También se observaron de manera común, neumonía, incremento de la temperatura corporal, letargia, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En estudios clínicos en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson, se reportó empeoramiento de la sintomatología del parkinson y alucinaciones muy frecuentemente y con una frecuencia mayor que la del grupo placebo.

En un ensayo clínico en pacientes con manía bipolar, la terapia de combinación con valproato resultó en una incidencia de neutropenia del 4,1%; un factor de contribución potencial pudieron ser los niveles elevados de valproato en plasma. La olanzapina administrada con litio o valproato resultó en niveles incrementados ($\geq 10\%$) de temblores, sequedad de boca, incremento de apetito y aumento de peso. Alteraciones relacionadas con el habla también se observaron de manera

frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o devalproex, se observó un incremento de los niveles basales de peso corporal $\geq 7\%$ en el 17.4% de los pacientes durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas). El tratamiento con olanzapina a largo plazo (hasta 12 meses) en pacientes con trastorno bipolar para la recurrencia en la prevención se asoció con un incremento $\geq 7\%$ de los niveles basales de peso corporal en el 39.9 % de los pacientes.

Población pediátrica

Olanzapina no está indicada para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Aunque no se han realizado ensayos clínicos específicamente designados para comparar a los adolescentes con los adultos, los datos de los ensayos en adolescentes se compararon con los obtenidos en los ensayos con adultos.

La tabla siguiente resume los efectos adversos observados con mayor frecuencia en la población adolescente (entre 13-17 años), en comparación con los pacientes adultos o bien efectos adversos únicamente identificados durante ensayos clínicos a corto plazo realizados con adolescentes. Parece que el aumento en la ganancia de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$) se dio en pacientes adolescentes comparado con adultos expuestos de manera similar. La magnitud del incremento de peso y la proporción de pacientes que sufrieron aumento de peso fue mayor en la exposición a largo plazo (al menos 24 semanas) que en la exposición a corto plazo.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Los términos utilizados para definir las frecuencias se definen como a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)

<p>Trastornos del metabolismo y la nutrición <i>Muy frecuentes:</i> aumento de peso¹³, niveles elevados de triglicéridos¹⁴, incremento del apetito <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados¹⁵.</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> sedación (incluyendo hipersomnias, letargia, somnolencia).</p>
<p>Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> sequedad de boca</p>
<p>Trastornos hepato-biliares <i>Muy frecuentes:</i> elevación de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST, ver sección 4.4)</p>
<p>Investigaciones <i>Muy frecuentes:</i> descenso en la bilirubina total, incremento de la GGT, niveles de prolactina plasmática elevados¹⁶</p>

¹³ Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6 %) un aumento del peso corporal $\geq 7\%$ con respecto al valor basal del peso corporal, de forma frecuente (7,1 %) un aumento $\geq 15\%$ del mismo y de forma frecuente (2,5 %) un aumento $\geq 25\%$. Con una exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas), el 89,4 % presentaron una ganancia $\geq 7\%$, el 55,3 % presentaron una ganancia $\geq 15\%$ y el 29,1 % presentaron una ganancia $\geq 25\%$ del nivel basal del peso corporal.

¹⁴ Observado para niveles normales en ayunas en estado basal (< 1.016 mmol/l), que incrementaron a elevados (≥ 1.467 mmol/l) y cambios en los triglicéridos en ayunas, de límites en estado basal ($\geq 1.016 - < 1.467$ mmol/l) a elevados (≥ 1.467 mmol/l).

¹⁵ Frecuentemente se observaron cambios en los niveles de colesterol total, de ser normales en estado basal (< 4.39 mmol/l) a elevados (≥ 5.17 mmol/l). Muy frecuentemente se observaron cambios en los niveles de colesterol total en ayunas, que pasaron de ser límites en el estado basal ($\geq 4.39 - < 5.17$ mmol/l) a elevados (≥ 5.17 mmol/l).

¹⁶ Se observaron niveles elevados de prolactina en plasma en un 47.4 % de los pacientes adolescentes.

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: <https://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 2 g. de olanzapina por vía oral.

Tratamiento

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 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: Antipsicóticos. Diazepinas, oxacepinas, tiazepinas y oxepinas Código ATC: N05A H03

Efectos farmacodinámicos

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

En estudios preclínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades (K_i ; < 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. La 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 in vivo en los modelos de $5HT_2$ que en los de D_2 . Estudios electrofisiológicos demostraron que la 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. La 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, la 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, la olanzapina produjo una ocupación de los receptores $5HT_{2A}$ mayor que la de los receptores de dopamina D_2 . Además, un estudio de imagen por 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.

Eficacia clínica y seguridad

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 (divalproex) 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 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 maniaco 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. La 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 maniaco que alcanzaron la remisión con una combinación de olanzapina y litio y fueron luego aleatorizados a olanzapina o a litio en monoterapia, la 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 fue significativamente superior estadísticamente a litio o valproato en monoterapia atendiendo a criterio sindrómico de retraso de la recaída en el trastorno bipolar.

Población pediátrica

Los datos controlados de eficacia en adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) se limita a estudios de eficacia a corto plazo en esquizofrenia (6 semanas) y manía asociados a trastorno bipolar I (3 semanas), que incluyó a menos de 200 adolescentes. La olanzapina se utilizó con dosis flexibles, comenzando por 2.5 mg y aumentando hasta 20 mg/día. Durante el tratamiento con olanzapina, los adolescentes aumentaron significativamente más su peso en comparación con los adultos. La magnitud de los cambios de los niveles totales de colesterol, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina (ver sección 4.4 y 4.8) fue superior en adolescentes que en adultos. No existen datos controlados sobre el mantenimiento del efecto y los datos de seguridad a largo plazo son limitados (ver secciones 4.4 y 4.8). La información sobre seguridad a largo plazo se limita principalmente a datos abiertos, no controlados.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

.

Absorción

La 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. No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta relacionada con la administración intravenosa.

Distribución

La unión de la 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

Metabolismo o Biotransformación

La 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.

Eliminación

Después de la administración oral, la vida media terminal de eliminación media de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el sexo.

En sujetos sanos de edad avanzada (65 o más años) 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, la olanzapina (5-20 mg) presentó un perfil de seguridad comparable tanto en mujeres (n=467) como en hombres (n=869).

Alteración Renal

En pacientes con deterioro 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 la olanzapina radiactiva se elimina 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, 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 la olanzapina es menor en los ancianos que en los sujetos jóvenes, en las mujeres que en los varones y en los no fumadores que en los fumadores. Sin embargo, el impacto de la edad, el sexo o el tabaco sobre el aclaramiento y la semivida de la olanzapina es pequeño en comparación con la variabilidad global entre los diferentes sujetos.

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

Población pediátrica

Adolescentes (edades entre 13-17 años): La farmacocinética de olanzapina es similar entre adolescentes y adultos. En estudios clínicos, la media de exposición a olanzapina fue un 27% superior en adolescentes. Las diferencias demográficas entre adolescentes y adultos incluyen un peso corporal medio más bajo y hubo menos adolescentes fumadores. Estos factores posiblemente contribuyen al valor medio superior de exposición a olanzapina visto en adolescentes.

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, taquicardia, aumento del trabajo respiratorio, 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 que están en consonancia con el aumento de la prolactina en la rata 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 de la rata. Sin embargo, no se hallaron signos de citotoxicidad

medular. Algunos perros tratados con 8 ó 10 mg/kg/día experimentaron 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 en estado de proliferación de la médula ósea.

Toxicidad sobre la función reproductora

La olanzapina no ha presentado efecto teratógeno. El estado de sedación modificó la conducta de apareamiento en las ratas macho. Los ciclos menstruales en la rata 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

La 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

Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de formación en frío (Cold Form) de PA-Al-PVC / aluminio.

OLANZAPINA SUN 2,5 mg comprimidos EFG : envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 35, 56 y 70 comprimidos.

OLANZAPINA SUN 5 mg comprimidos EFG: envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56 y 70 comprimidos.

OLANZAPINA SUN 7,5 mg comprimidos EFG: envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 35, 56 y 70 comprimidos.

OLANZAPINA SUN 10 mg comprimidos EFG: envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56 y 70 comprimidos.

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No procede

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries B.V.,
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72154, 72155, 72156, 72157

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

26 de Mayo de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020