

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olanzapina Sandoz 5 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Olanzapina Sandoz 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### **Olanzapina Sandoz 5 mg:**

Cada comprimido bucodispersable contiene 5 mg de olanzapina.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable contiene 57,57 mg de lactosa (como monohidrato).

#### **Olanzapina Sandoz 10 mg:**

Cada comprimido bucodispersable contiene 10 mg de olanzapina.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable contiene 115,14 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

#### **Olanzapina Sandoz 5 mg comprimidos bucodispersables:**

Comprimidos de color amarillo, redondos, biconvexos, con un diámetro de aproximadamente 6,0 mm y grosor de 2,6 mm.

#### **Olanzapina Sandoz 10 mg comprimidos bucodispersables:**

Comprimidos de color amarillo, redondos, planos, con un diámetro de aproximadamente 8,2 mm y grosor de 2,4 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos

Olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

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

Olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco moderado a grave.

Olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Adultos

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

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

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

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas del trastorno bipolar, la dosis diaria se puede ajustar posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Solo 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 se puede administrar con o sin comida ya que los alimentos no modifican su absorción. Se debería considerar una disminución gradual de la dosis a la hora de interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Los comprimidos bucodispersables de olanzapina se deben colocar en la boca donde se dispersará rápidamente en la saliva, por lo que se traga fácilmente. Es difícil sacar intacto el comprimido bucodispersable de la boca. El comprimido bucodispersable es frágil por lo que se debe tomar inmediatamente después de abrir el blíster. También se puede dispersar inmediatamente antes de su administración, en un vaso lleno de agua u otra bebida adecuada (zumo de naranja, zumo de manzana, leche o café).

Los comprimidos bucodispersables de olanzapina son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos de olanzapina, con tasa y grado de absorción similar. Tienen la misma dosis y frecuencia de administración como olanzapina comprimidos recubiertos. Olanzapina comprimidos bucodispersables se pueden usar como una alternativa a los comprimidos recubiertos de olanzapina.

### Poblaciones especiales

#### *Edad avanzada*

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inferior a 5mg/día, esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran (ver también sección 4.4).

#### *Insuficiencia renal y/o hepática:*

En los pacientes se debe considerar la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser 5 mg y solo incrementarse con precaución.

#### *Fumadores:*

No es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en los no fumadores, 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 (género femenino, edad avanzada, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, se debe hacer con prudencia en estos pacientes.

Cuando se considere necesario incrementar la dosis en 2,5 mg se deben utilizar comprimidos recubiertos de olanzapina.

(Ver secciones 4.5. y 5.2.).

### *Población pediátrica*

Olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo 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 con antipsicóticos, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente a los pacientes 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 incremento en la mortalidad y al 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 la 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 se relacionó 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 de 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 comunicaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3 % vs 0,4 % respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, 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 asociada a agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos se ha notificado de forma muy frecuente, un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones y con mayor frecuencia que con placebo (ver también sección 4.8) y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos se requirió la estabilización previa de los pacientes con la menor dosis efectiva de medicamento antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis del 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 notificado casos de 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 creatina-fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos incluso olanzapina.

#### Hiperglucemia y diabetes

Con poca frecuencia se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal (ver sección 4.8). En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías usadas en antipsicóticos, por ejemplo medición de la glucosa en sangre al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y después, anualmente. En pacientes tratados con algún medicamento antipsicótico, incluido olanzapina, se debe controlar regularmente los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes o con factores de riesgo de diabetes se deben controlar regularmente por si empeora el control de glucemia. Se debe controlar el peso regularmente, p. ej., al inicio del estudio, 4, 8 y 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y trimestralmente.

#### Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver sección 4.8). Estas alteraciones lipídicas se deberían tratar según criterio clínico, particularmente en pacientes con dislipidemia y en pacientes con factores de riesgo de desarrollar alteraciones lipídicas.

Los pacientes tratados con algún medicamento antipsicótico incluido olanzapina, se deben controlar regularmente de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, p. ej., al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y cada 5 años a partir de entonces.

#### Actividad anticolinérgica

Aunque olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica *in vitro*, la experiencia durante los ensayos clínicos han 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

Se han observado frecuentemente elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas, alanina transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), especialmente en los tratamientos iniciales. Se deben tomar precauciones y se debe realizar un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevadas; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática, en pacientes con condiciones pre-existentes asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. En casos en los que se ha diagnosticado hepatitis (incluyendo daño hepático, colestático 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 causada 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

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

#### Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF]  $\geq$  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 (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, hipocalemia o hipomagnesemia.

#### Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso poco frecuente ( $\geq 0.1\%$  y  $< 1\%$ ). No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia presentan, a menudo, factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a éste por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

#### Efectos generales sobre el SNC

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

#### Convulsiones

Olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. Se ha notificado que con poca frecuencia aparecen convulsiones en 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, 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 empeorar 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 poco frecuente. Se recomienda medir la presión arterial periódicamente en pacientes mayores de 65 años.

#### Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post-comercialización de olanzapina se han notificado casos de muerte súbita cardíaca en pacientes tratados con olanzapina. En estudios de cohortes observacionales retrospectivos, el riesgo de la presunta muerte súbita cardíaca en pacientes tratados con olanzapina fue de aproximadamente el doble, que el riesgo de pacientes que no usan antipsicóticos. En el estudio, el riesgo de uso de olanzapina es comparable al riesgo de uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

#### Población pediátrica

Olanzapina no está indicada para su uso en el tratamiento en niños y adolescentes. Estudios en pacientes de entre 13-17 años de edad mostraron varios eventos adversos, incluyendo ganancia de peso, cambios en los parámetros metabólicos e incremento de los niveles de prolactina (ver secciones 4.8 y 5.1).

#### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Población pediátrica

Olanzapina no está indicada para su uso en el tratamiento en niños y adolescentes. Estudios en pacientes de entre 13-17 años de edad mostraron varios eventos adversos, incluyendo ganancia de peso, cambios en los parámetros metabólicos e incremento de los niveles de prolactina. No se han estudiado los resultados a largo plazo de estos eventos adversos y siguen sin conocerse (ver secciones 4.8 y 5.1).

#### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

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

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

#### Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

Ya que olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, sustancias que puedan inducir o inhibir específicamente esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de olanzapina.

#### Inducción del CYP1A2

El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan sólo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda su monitorización y considerar, si fuera necesario, un incremento de la dosis de olanzapina (ver sección 4.2).

#### Inhibición del CYP1A2

Fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, ha demostrado inhibir significativamente el metabolismo de olanzapina. El incremento medio de la C<sub>max</sub> 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 AUC de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes en tratamiento con fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

#### Disminución de la biodisponibilidad

El carbón activo reduce la biodisponibilidad de olanzapina oral de un 50 a un 60 % y se debe tomar al menos dos horas antes o después de olanzapina.

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

#### Riesgo de que olanzapina afecte a otros medicamentos

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

Olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 *in vitro* (p. ej., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios *in vivo* donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

Olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis, tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

#### Actividad general sobre el SNC

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

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

#### Intervalos QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

### **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, olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo olanzapina) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotonía, trastorno del temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos en la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos se deben monitorizar con precaución.

#### Lactancia

En un estudio en mujeres sanas durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). No se aconseja 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 de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que la olanzapina puede causar somnolencia y mareos, se debe prevenir a los pacientes sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

#### Adultos

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (observadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos elevados (ver sección 4.4), glucosuria, aumento del apetito,

mareos, acatisia, parkinson, leucopenia, neutropenia (ver sección 4.4), disquinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, elevación transitoria asintomática de las aminotransferasas hepáticas (ver sección 4.4), exantema, astenia, cansancio, pirexia, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa elevadas, ácido úrico elevado, aumento de creatina fosfoquinasa y edema.

Listado tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad <sup>11</sup>		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso <sup>1</sup>	Niveles elevados de colesterol <sup>2,3</sup> Niveles elevados de glucosa <sup>4</sup> Niveles elevados de triglicéridos <sup>2,5</sup> Glucosuria Aumento del apetito	Desarrollo o exacerbación de diabetes ocasional asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algún desenlace fatal (ver sección 4.4) <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Mareos Acatisia <sup>6</sup> Parkinson <sup>6</sup> Disquinesia <sup>6</sup>	Se notificaron convulsiones en la mayoría de casos con antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones <sup>11</sup>  Distonía (incluyendo oculogiración) <sup>11</sup>  Discinesia tardía <sup>11</sup>  Amnesia <sup>9</sup>	Síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4) <sup>12</sup> Síntomas de retirada <sup>7,12</sup>	



			Disartria Tartamudeo <sup>11</sup> Síndrome de piernas inquietas		
<b>Trastornos cardiacos</b>			Bradicardia Prolongación del intervalo QT <sub>C</sub> (ver sección 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilación, muerte súbita (ver sección 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluso embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) (ver sección 4.4)		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Efectos anticolinérgicos leves, transitorios, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal <sup>9</sup> Hipersecreción salival	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Elevación asintomática transitoria de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST), especialmente al comienzo del tratamiento (ver sección 4.4)		Hepatitis (incluso daño hepatocelular, colestático o mixto) <sup>11</sup>	
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>		Exantema	Reacción de fotosensibilidad Alopecia		Síndrome de Reacción al Fármaco con

					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 Dificultad para iniciar la micción <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 hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Aumento del pecho Galactorrea en mujeres Ginecomastia,/aumento de pecho en hombres	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Astenia Cansancio Edema Pirexia <sup>10</sup>			
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina <sup>8</sup>	Aumento de la fosfatasa alcalina <sup>10</sup> Creatinina fosfokinasa elevada <sup>11</sup> Alfa glutamil transferasa elevada <sup>10</sup> Ácido úrico	Aumento de la bilirrubina total		

		elevado <sup>10</sup>			
--	--	-----------------------	--	--	--

<sup>1</sup> Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías 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  $\geq 7$  % del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4,2 %) un aumento  $\geq 15$  % del mismo y de forma poco frecuente (0,8 %)  $\geq 25$  %. Se observó de forma muy frecuente un aumento  $\geq 7$  %,  $\geq 15$  % y  $\geq 25$  % del nivel basal del peso corporal (64,4 %, 31,7 % y 12,3 % respectivamente) en pacientes con una exposición a largo plazo (al menos de 48 semanas).

<sup>2</sup> El aumento medio de los valores de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL, y triglicéridos) fue mayor en pacientes sin evidencia de desajustes lipídicos basales.

<sup>3</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas ( $< 5,17$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas ( $< 5,56$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de glucosa en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas ( $< 1,69$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $< 2,26$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup> 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 valoradas de haloperidol. En ausencia de información detallada de antecedentes individuales sobre alteraciones del movimiento de tipo extrapiramidal, agudas y tardías, en la actualidad no se puede llegar a la conclusión de que olanzapina produzca menos discinesia tardía y/u otros síndromes extrapiramidales tardíos.

<sup>7</sup> Se han notificado, síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas y vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

<sup>8</sup> 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 generalmente leves, y se mantuvo 2 veces por debajo del límite superior del rango normal.

<sup>9</sup> Reacciones adversas identificados en ensayos clínicos en la Base de datos integrados de Olanzapina

<sup>10</sup> Según lo evaluado de acuerdo a los valores medidos en los ensayos clínicos en la Base de datos integrados de Olanzapina

<sup>11</sup> Reacciones adversas identificadas en los informes post-autorización espontáneos con frecuencia determinada utilizando la Base de datos integrados de Olanzapina.

<sup>12</sup> Reacciones adversas identificadas en los informes post-autorización espontáneos con frecuencia estimada en el límite superior del 95% del intervalo de confianza utilizando la Base de datos integrados de Olanzapina.

#### Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

#### Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos en pacientes de edad avanzada con demencia, se asoció el tratamiento con olanzapina con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo (ver sección 4.4). Reacciones adversas muy frecuentes asociadas a un grupo de estos pacientes tratados con olanzapina, fueron trastornos de la marcha y caídas. Frecuentemente se observó neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson, se ha notificado, muy frecuentemente, un

empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1 %; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato, dio lugar a una mayor incidencia ( $\geq 10$  %) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproato se produjo un incremento  $\geq 7$  % del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4 % de los pacientes, desde el momento basal, durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina durante un largo periodo de tiempo (más de 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de  $\geq 7$  % del peso con respecto al valor basal, en el 39,9 % de los pacientes.

### Población pediátrica

Olanzapina no está indicada en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados en adultos.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (edades comprendidas entre 13-17 años) que en pacientes adultos o reacciones adversas que únicamente se han identificado durante los ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes. Parece ser que el aumento de peso clínicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) ocurre con mayor frecuencia en las poblaciones adolescentes en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

<p><b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>  <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de peso<sup>13</sup>, niveles de triglicéridos elevados<sup>14</sup>, aumento del apetito.  <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados<sup>15</sup></p>
<p><b>Trastornos del sistema nervioso</b>  <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipersomnolia, letargia, somnolencia).</p>
<p><b>Trastornos gastrointestinales</b>  <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca.</p>
<p><b>Trastornos hepato biliares</b>  <i>Muy frecuentes:</i> Aumentos de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST; ver sección 4.4.).</p>
<p><b>Exploraciones complementarias</b>  <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina<sup>16</sup></p>

<sup>13</sup>Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6 %) un aumento del peso corporal (Kg)  $\geq 7$  % 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.

<sup>14</sup>Observados para niveles basales normales en ayunas ( $< 1,016$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 1,467$  mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup>Se observaron de forma frecuente cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales

normales (< 4,39 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (> 5,17 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 4,39$  - <5,17 mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>16</sup> El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado en el 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>.

#### Población pediátrica

### **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 medicamente significativas son delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (< 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 aproximadamente 2 g de olanzapina 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 (p. ej.: 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 vigilar las funciones vitales según la situación clínica, con tratamiento de la hipotensión y el colapso circulatorio además de soporte de la función respiratoria. No se debe utilizar epinefrina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad agonista beta, puesto que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión. Es necesario hacer una monitorización cardiovascular para detectar posibles arritmias. Es necesario que el paciente continúe con una estrecha supervisión y monitorización clínica hasta su recuperación.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antipsicóticos; diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas.  
Código ATC: N05A H03.

#### Efectos farmacodinámicos

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

En estudios pre clínicos, olanzapina mostró una gama de afinidades ( $K_i$ ; < 100 nM) por los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; receptores de 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</sub>-m<sub>5</sub>; receptores  $\alpha$ <sub>1</sub>-adrenérgicos y receptores de histamina H<sub>1</sub>. Los estudios

de comportamiento con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, dopaminérgico y colinérgico concordante con el perfil de unión al receptor. Olanzapina demostró una afinidad *in vitro* mayor sobre los receptores de serotonina 5HT<sub>2</sub> que en los receptores de dopamina D<sub>2</sub> y 5 veces más actividad *in vivo* en los modelos de 5HT<sub>2</sub> que en los de D<sub>2</sub>. Estudios electrofisiológicos demostraron que olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. Olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras. Al contrario que algunos agentes antipsicóticos, olanzapina aumenta la respuesta en un test “ansiolítico”.

En un estudio de Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) de dosis única (10 mg) en voluntarios sanos, olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5 HT<sub>2A</sub> mayor que la de los receptores de dopamina D<sub>2</sub>. Además, un estudio de imagen por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes esquizofrénicos reveló que los pacientes con respuesta a olanzapina presentaban una menor ocupación de receptores D<sub>2</sub> estriado 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 mejorías mayores 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 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 con olanzapina o placebo, olanzapina demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en la variable principal de valoración de la recaída en el trastorno bipolar. Olanzapina también mostró una ventaja estadísticamente significativa frente a placebo en lo referente tanto a la recaída al episodio maniaco 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 con olanzapina o litio en monoterapia, olanzapina no fue estadísticamente inferior a litio en el criterio principal de valoración de la recaída (olanzapina 30,0 %, litio 38,3%;  $p = 0,055$ ).

En un estudio 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 al criterio sindrómico (de diagnóstico) de retraso de la recaída en el trastorno bipolar.

### Población pediátrica

Los datos de eficacia en adolescentes (edades entre 13 y 17 años) se limitan a ensayos a corto plazo son limitados en esquizofrenia (6 semanas) y manía asociada a trastorno bipolar I (3 semanas) en la participación de menos de 200 adolescentes. Se usó una dosis flexible de olanzapina, empezando por 2,5 mg y aumentando hasta 20 mg/día. Durante el tratamiento con olanzapina, los adolescentes tuvieron una ganancia de peso significativamente mayor en comparación a la de los adultos. La magnitud de los cambios en ayunas del colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina (ver secciones 4.4 y 4.8) fue mayor en adolescentes que en adultos. No existen datos controlados sobre el mantenimiento del efecto o la seguridad a largo plazo (ver secciones 4.4 y 4.8). La información sobre seguridad a largo plazo se limita principalmente a datos abiertos, no controlados. La información sobre seguridad a largo plazo se limita principalmente a datos abiertos, no controlados.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Olanzapina comprimidos bucodispersables es bioequivalente a olanzapina comprimidos recubiertos, con rango similar y grado de absorción. Los comprimidos bucodispersables de olanzapina se pueden usar como una alternativa a los comprimidos recubiertos de olanzapina.

### Absorción

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

### Distribución

La unión de olanzapina a proteínas plasmáticas fue alrededor del 93 % por encima del rango de concentración desde 7 hasta aproximadamente 1000 ng/ml. Olanzapina se une predominantemente a albúmina y  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida.

### Metabolismo o Biotransformación

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 eliminación media de la vida media terminal de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el género.

En pacientes de edad avanzada sanos (65 años o más) en comparación con sujetos más jóvenes la vida media de eliminación media estaba prolongada (51,8 frente a 33,8 horas) y el aclaramiento estaba reducido (17,5 frente a 18,2 l/hr). 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 semivida de eliminación media estaba prolongada en cierta medida (36,7 frente a 32,3 horas) y el aclaramiento se redujo (18,9 frente a 27,3 litros/hora). Sin embargo, olanzapina (5-20 mg) presentó un perfil de seguridad comparable tanto en mujeres (n=467) como en hombres (n=869).

### Disfunción renal

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

### Disfunción 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 semivida de eliminación media (38,6 frente a 30,4 hr) y reducido el aclaramiento (18,6 frente a 27,7 l/hr).

El aclaramiento plasmático de olanzapina es menor en los sujetos de edad avanzada 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 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 a 17 años): la farmacocinética de olanzapina es similar entre adolescentes y adultos. En ensayos clínicos, la exposición media a olanzapina fue aproximadamente un 27% superior en adolescentes. Las diferencias demográficas entre adolescentes y adultos incluyen un menor peso medio y un menor porcentaje de fumadores entre los adolescentes. Dichos factores posiblemente contribuyeron al aumento en la exposición media que se observó en los adolescentes.

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

### Toxicidad aguda (dosis únicas)

Los signos de 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 incluyen sedación, ataxia, temblores, taquicardia, disnea, miosis y anorexia. En monos, las dosis únicas orales de hasta 100 mg/kg causaron un estado de postración y las dosis mayores, de semi-inconsciencia.

### Toxicidad a dosis múltiples

Durante los estudios de hasta tres meses de duración realizados en ratones y de hasta un 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 desarrollaron neutropenia reversible, trombocitopenia o anemia reversibles (la exposición total a olanzapina [área bajo la curva] 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 reproductiva

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

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**

Crospovidona (Tipo A),  
Lactosa (como monohidrato),  
Sílice coloidal anhidra,  
Hidroxipropilcelulosa,  
Aroma de menta consistente en:

- aceite de menta,
- aceite de menta sin terpenos,
- eucaliptol,
- mentona,
- isomentona,
- acetato de metileno,
- mentol.

Talco,  
Estearato de magnesio

### **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**

Los comprimidos bucodispersables se envasan en blísteres de PA/AIU/PVC/ALU insertados en envases de cartón.

Tamaño de envases:

1, 14, 28, 35, 56, 70 o 98 comprimidos.

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**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Olanzapina Sandoz 5 mg comprimidos bucodispersables EFG N° Reg.: 73.621

Olanzapina Sandoz 10 mg comprimidos bucodispersables EFG N° Reg.: 73.620

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

Fecha de la primera autorización: 03/agosto/2011

Fecha de la última renovación: 17/diciembre/2015

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

Junio 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>