

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olanzapina Vir 5 mg comprimidos bucodispersables EFG
Olanzapina Vir 10 mg comprimidos bucodispersables EFG
Olanzapina Vir 15 mg comprimidos bucodispersables EFG
Olanzapina Vir 20 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olanzapina Vir 5 mg comprimidos bucodispersables EFG:

Cada comprimido bucodispersable contiene 5 mg de Olanzapina
Excipientes: 60,60 mg de lactosa monohidrato correspondiente a 57,57 de lactosa anhidra.

Olanzapina Vir 10 mg comprimidos bucodispersables EFG:

Cada comprimido contiene 10 mg de Olanzapina.
Excipientes: 121,20 mg de lactosa monohidrato correspondiente a 115,15 de lactosa anhidra.

Olanzapina Vir 15 mg comprimidos bucodispersables EFG:

Cada comprimido contiene 15 mg de Olanzapina.
Excipientes: 181,80 mg de lactosa monohidrato correspondiente a 172,71 de lactosa anhidra.

Olanzapina Vir 20 mg comprimidos bucodispersables EFG:

Cada comprimido contiene 20 mg de Olanzapina.
Excipientes: 242,40 mg de lactosa monohidrato correspondiente a 230,28 de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Olanzapina Vir 5 mg comprimidos bucodispersables EFG:

Comprimidos amarillos, redondos, biconvexos, con un diámetro de 6,0 mm \pm 0,1 mm y un grosor de 2,6 mm \pm 0,2 mm.

Olanzapina Vir 10 mg comprimidos bucodispersables EFG:

Comprimidos amarillos, redondos, planos, con un diámetro de 8,2 mm \pm 0,1 mm y un grosor de 2,4 mm \pm 0,2 mm.

Olanzapina Vir 15 mg comprimidos bucodispersables EFG:

Comprimidos amarillos, redondos, biconvexos, con un diámetro de 10,0 mm \pm 0,1 mm y un grosor de 3,1 mm \pm 0,2 mm.

Olanzapina Vir 20 mg comprimidos bucodispersables EFG:

Comprimidos amarillos, redondos, planos, con un diámetro de 11,2 mm \pm 0,1 mm y un grosor de 2,7 mm \pm 0,2 mm

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

Olanzapina está indicada para 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 inicial al tratamiento.

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

En pacientes que han respondido al tratamiento con olanzapina en episodios maníacos, olanzapina está indicada para la prevención de recaídas en pacientes con trastorno bipolar (ver sección 5.1)

4.2. Posología y forma de administración

Adultos:

Esquizofrenia: la dosis recomendada es de 10 mg al día.

Episodio maníaco: la dosis de inicio es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg diarios 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 al día. En pacientes que han estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, se debe continuar el tratamiento con la misma dosis que para la prevención de las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con optimización de la dosis 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 la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, la dosis diaria podría ajustarse posteriormente, en base al 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 una reevaluación clínica adecuada, y se debe realizar, en general, a intervalos no menores de 24 horas. Olanzapina puede ser administrada con o sin comida, ya que los alimentos no afectan a su absorción. Se debería considerar una disminución gradual de la dosis a la hora de abandonar el tratamiento con olanzapina.

Olanzapina Vir 5 mg comprimidos bucodispersables se debe colocar en la boca donde rápidamente se dispersarán con la saliva, por lo que pueden tragarse fácilmente. Es difícil extraer el comprimido bucodispersable intacto, de la boca. Teniendo en cuenta que el comprimido es frágil, se debe tomar inmediatamente tras la extracción del blister. Como alternativa, se puede dispersar en un vaso de agua u otra bebida adecuada (zumo de naranja, zumo de manzana, leche o café) inmediatamente antes de la administración.

Olanzapina comprimidos bucodispersables es equivalente a la olanzapina comprimidos recubiertos, con una tasa y un grado de absorción similar. Tiene la misma dosis y frecuencia de administración como la olanzapina comprimidos recubiertos. Olanzapina comprimidos bucodispersables se puede alternar con olanzapina comprimidos recubiertos.

Poblaciones especiales

Pacientes de 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 sección 4.4)

Pacientes con insuficiencia 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 de inicio debe ser 5 mg y solo se debe aumentar con precaución.

Fumadores:

En los pacientes 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 de fumar), se debe considerar la disminución de 1 dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

En aquellos casos en los cuales se considere necesario un incremento de dosis de 2,5 mg, se puede utilizar olanzapina comprimidos recubiertos.

(Ver secciones 4.5 y 5.2)

Población pediátrica

La 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.
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 período.

Psicosis relacionada con demencia y/o trastornos del comportamiento

Olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia y/o trastornos del comportamiento, debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (6- 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente). La mayor incidencia de muerte no estuvo asociada con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un incremento en la mortalidad incluyen, edad > 65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p. ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de 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 (accidente cerebrovascular (ACVA), por ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en 3 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 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 antagonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se ha notificado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, muy frecuentemente y con mayor frecuencia que con placebo (ver sección 4.8), y olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con 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 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 tensión 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 medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. 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 mellitus, deben ser vigilados de manera regular para el control de la glucosa. Además debe monitorizarse el peso de manera regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

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, de acuerdo con las directrices del antipsicótico que se está utilizando, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después 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 amino transferasas hepáticas, ALT, AST, especialmente en los tratamientos iniciales. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia 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 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

Se han notificado, muy raramente ($\geq 0,01\%$ 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 QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

Muy raramente ($< 0,01\%$), se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso de manera 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 por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Actividad general del Sistema Nervioso Central (SNC)

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 en raras ocasiones 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 informes post-comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en 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

Lactosa

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

Población pediátrica

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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios de interacción únicamente en adultos.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

Como olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir este isoenzima pueden afectar la farmacocinética de 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. Sólo 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 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).

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 enfermedad de Parkinson y demencia (ver sección 4.4).

Intervalo QT

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre de manera concomitante con otros medicamentos que pueden producir un aumento del intervalo QT (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 recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndrome de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, 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 en tratamiento 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 notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ pacientes) 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, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ver sección 4.4), exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas tanto en ensayos clínicos como recogidas de forma espontánea. 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 ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$, $< 10\%$), poco frecuentes ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), raros ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$), muy raros ($< 0.01\%$), desconocido (no puede estimarse su frecuencia a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Trastornos del sistema inmunológico				
		Hipersensibilidad ¹¹		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Aumento de peso ¹	Niveles de colesterol elevados ^{2,3} Niveles de glucosa elevados ⁴ Niveles de triglicéridos elevados ^{2,5} Glucosuria Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal (ver sección 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²	
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	Mareos Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones ¹¹ Distonía (incluyendo crisis	Síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4) ¹² Síntomas de retirada ^{7, 12}	

		oculógiras) ¹¹ Discinesia tardía ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria Síndrome de piernas inquietas		
Trastornos cardiacos				
		Bradicardia Prolongación del intervalo QT _c (ver sección 4.4)	Taquicardia/fibrilación ventricular, muerte súbita (ver sección 4.4) ¹¹	
Trastornos vasculares				
Hipotensión ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda) (ver sección 4.4)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
		Epistaxis ⁹		
Trastornos gastrointestinales				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal ⁹ , hipersecrección salival	Pancreatitis ¹¹	
Trastornos hepatobiliares				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver sección 4.4.)		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) ¹¹	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia ⁹		Rabdomiolisis 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 aparato reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil en Hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Agrandamiento de las mamas Galactorrea en mujeres Ginecomastia o agrandamiento de las mamas en hombres	Priapismo ¹²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Astenia Cansancio Edema Fiebre ¹⁰			
Exploraciones complementarias				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactinas ⁸	Aumento de la fosfatasa alcalina ¹⁰ Niveles elevados de creatinfosfoquinasa ¹¹ Gamma glutamil transferasa alta ¹⁰ Ácido úrico elevado ¹⁰	Aumento de la bilirrubina total		

¹ Se observó un incremento del peso clínicamente significativo en todas las categorías basales de índice de masa corporal (IMC). Un aumento de peso \geq al 7% del peso corporal basal se registró de manera muy frecuente, y en un 15% de los casos se registró de manera frecuente. Asimismo los casos en los que los pacientes que en tratamientos de larga duración experimentaron un aumento de peso corporal superior al 25% de su peso corporal basal fueron observados de manera muy frecuente.

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 Raramente asociados a manifestaciones clínicas (por ejemplo, ginecomastia, galactorrea y aumento del tamaño de las mamas). En la mayoría de los pacientes, los niveles volvieron a sus intervalos normales sin que fuese necesario suspender el tratamiento.

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 presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de 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

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada 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 realizado 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

El uso de olanzapina no está indicado 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 (edades comprendidas 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 ser que el aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del incremento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue 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 (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Trastornos del metabolismo y la nutrición <i>Muy frecuentes:</i> aumento de peso ⁹ , aumento del apetito, incremento de los niveles de triglicéridos ¹⁰ <i>Frecuentes:</i> aumento de los niveles de colesterol ¹¹
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> sedación (incluyendo hipersomnias, letargia, somnolencia)
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares <i>Muy frecuentes:</i> aumento de las aminotransferasa hepáticas (ALT/AST; ver sección 4.4)
Investigaciones <i>Muy frecuentes:</i> descenso de la bilirrubina total, incremento de GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina.

⁹ Tras el tratamiento a corto plazo (duración media 22 días) se observó un aumento del 7% del peso corporal basal (kg) el cual fue muy frecuente (40,6%), y un aumento del 15% de manera frecuente (7,1%) y un aumento $\geq 25\%$ también fue común (2,5%). Con la exposición a largo plazo (al menos 24 semanas), en el 89,4% el aumento fue $\geq 7\%$, en el 55,3% el aumento fue $\geq 15\%$ y en el 29,1%, el aumento fue $\geq 25\%$ del peso corporal basal.

¹⁰ 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).

¹¹ 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).

¹² 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>.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Entre los síntomas muy comunes de la sobredosis (con una incidencia $> 10\%$) se encuentran: taquicardia, agitación / agresividad, disartría, 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 de la sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos. Diazepinas, oxacepinas tiazepinas y oxepinas. Código ATC: N05A H03.

Efectos farmacodinámicos

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

En estudios preclínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades (K_i ; < 100 nM) por los receptores de serotonina 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; receptores de dopamina D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅; receptores muscarínicos colinérgicos m₁-m₅; receptores α_1 adrenérgicos y receptores de histamina H₁. 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 5HT₂ que en los receptores de dopamina D₂ y mayor actividad in vivo en los modelos de 5HT₂ que en los de D₂. 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 5 HT_{2A} mayor que la de los receptores de dopamina D₂. Además, un estudio de imagen por SPECT en pacientes esquizofrénicos reveló que los pacientes con respuesta a olanzapina presentaban una ocupación de receptores D₂ en estriado menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.

Eficacia clínica

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 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 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 al criterio sintromico 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 limitan a ensayos a corto plazo en esquizofrenia (6 semanas) y en manía asociada a trastorno bipolar I (3 semanas), en menos de 200 adolescentes. Se utilizó olanzapina a una dosis flexible, empezando con 2,5 mg e incrementándola hasta 20 mg/día. Durante el tratamiento con olanzapina, el aumento de peso en adolescentes fue significativamente superior que en adultos. La magnitud del cambio en los niveles de colesterol total en ayunas, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina (ver secciones 4.4 y 4.8) fue mayor en los adolescentes que en los 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.

os

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Olanzapina comprimidos bucodispersables es bioequivalente a los comprimidos recubiertos de olanzapina, con un ritmo y un grado de absorción similares. Olanzapina comprimidos bucodispersables se puede utilizar como una alternativa a la olanzapina comprimidos recubiertos.

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

Distribución

La unión de olanzapina a proteínas plasmáticas representa aproximadamente un 93% dentro del intervalo de concentración de 7 hasta aproximadamente 1.000 ng/ml. La olanzapina se une preferentemente a la albúmina y a la α 1-glicoproteína ácida.

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 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 pacientes de edad avanzada. 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).

Insuficiencia 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.

Fumadores

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

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

El aclaramiento plasmático de la 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 la olanzapina es pequeño en comparación con la variabilidad global entre los diferentes sujetos.

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

Población pediátrica

Adolescentes (edades entre 13 y 17 años): La farmacocinética de olanzapina son similares 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, respiración dificultosa, miosis y anorexia. En los monos, dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg dieron lugar a postración y dosis mayores produjeron semi-inconsciencia.

Toxicidad a dosis repetidas

En 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 y 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 vaginal y en la glándula mamaria.

Toxicidad hematológica

En todas las especies se observaron cambios en los parámetros hematológicos, incluyendo 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 citopénicos no se advirtieron efectos adversos sobre las células progenitoras o en estado de proliferación de la médula ósea.

Toxicidad reproductiva

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

Crospovidona (tipo A)
Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Hidroxipropilcelulosa
Sabor menta
Talco
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón que contiene un blister de PA/Al/PVC- Aluminio con:

5 mg: 28 y 56 comprimidos
10 mg: 28 y 56 comprimidos
15 mg: 28 comprimidos
20 mg: 28 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

Industria Química Y Farmaceutica Vir, S.A.
Laguna, 66-68-70. Poligono Industrial Urtinsa II
28923- Alcorcón (Madrid)España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril de 2020