

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	APO-OLANZAPINE
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	10 mg
Presentación:	Frasco PEAD con 100 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, ciudad país:	APOTEX INC., Ontario, Canadá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es) , país (s):	APOTEX INC., Ontario, Canadá.
Número de Registro Sanitario:	024-22D2
Fecha de Inscripción:	18 de abril de 2022.
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Olanzapina	10,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad

Indicaciones terapéuticas:

Adultos:

Esquizofrenia y trastornos relacionados: APO-OLANZAPINE (olanzapina) está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos relacionados. En ensayos clínicos controlados, se descubrió que la olanzapina mejora los síntomas positivos y negativos.

Se ha demostrado que la olanzapina es eficaz para mantener la mejoría clínica durante 1 año de terapia de continuación en pacientes que habían mostrado una respuesta inicial al tratamiento.

Desorden bipolar:

APO-OLANZAPINE (olanzapina) está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar I. La olanzapina se puede usar como monoterapia o coterapia con agentes comúnmente usados en el tratamiento del trastorno bipolar agudo (p. ej., litio o divalproato de sodio).

Geriatría (mayores de 65 años): APO-OLANZAPINE/APO no está indicado en pacientes de edad avanzada con demencia. Se debe tener precaución al tratar a pacientes geriátricos con APO- OLANZAPINE.

Pediatría (< 18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia de la olanzapina en poblaciones pediátricas y no se recomienda su uso.

Contraindicaciones:

APO-OLANZAPINE (olanzapina) está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o los excipientes del producto.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES SERIAS.

Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Demencia:

Los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. Los análisis de trece ensayos controlados con placebo con varios antipsicóticos atípicos (duración modal de 10 semanas) en estos pacientes mostraron un aumento medio de 1,6 veces en la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con fármacos. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía).

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es un complejo de síntomas potencialmente mortal que se ha informado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis, y arritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Para llegar a un diagnóstico, es importante identificar los casos en los que la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica grave (p. ej., neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales (EPS) no tratados o tratados de forma inadecuada. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre por fármacos y patología primaria del sistema nervioso central.

El tratamiento del SNM debe incluir 1) la suspensión inmediata de todos los fármacos antipsicóticos incluyendo olanzapina y otros medicamentos no esenciales para la terapia; 2) tratamiento sintomático intensivo y seguimiento médico; y 3) tratamiento de cualquier problema médico grave concomitante para qué tratamientos específicos están disponibles. No existe un acuerdo general sobre tratamiento farmacológico para SNM no complicado.

El manejo del SNM debe incluir 1) la interrupción inmediata de todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina y otros medicamentos que no son esenciales para la terapia; 2) tratamiento sintomático intensivo y seguimiento médico; y 3) tratamiento de cualquier problema médico grave concomitante para el cual haya tratamientos específicos disponibles. No existe un acuerdo general sobre el tratamiento farmacológico específico para el SNM no complicado.

Si un paciente requiere tratamiento con fármacos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, se debe considerar con mucho cuidado, la posible reintroducción de la terapia. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente ya que se han reportado recurrencias de SNM.

Aumento de Peso:

La olanzapina se asoció con el aumento de peso durante los ensayos clínicos. Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en todas las categorías del índice de masa corporal (IMC) inicial (ver REACCIONES ADVERSAS, Otros eventos adversos observados durante los ensayos clínicos con olanzapina en todas las indicaciones, Cambios de peso). Usando datos agrupados de pacientes tratados con olanzapina en el rango de dosis de 5 mg a 20 mg por día, la ganancia media fue de 5,4 kg. El cambio medio de peso fue comparable para los pacientes con esquizofrenia y manía bipolar. Un análisis retrospectivo de 573 pacientes que recibieron olanzapina durante un máximo de 3 años encontró que la dosis no fue un predictor significativo de mayores cambios de peso a largo plazo.

En estudios a largo plazo (al menos 48 semanas), tanto la magnitud del aumento de peso como la proporción de pacientes tratados con olanzapina que tuvieron un aumento de peso clínicamente significativo fueron mayores que en los estudios a corto plazo. El porcentaje de pacientes que aumentaron \dot{y} 25 % de su peso corporal inicial con la exposición a largo plazo fue muy común (\dot{y} 10 %).

Regulación de la temperatura corporal.

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se recomienda el cuidado apropiado cuando se prescribe olanzapina a pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, recibir medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o estar sujeto a deshidratación.

Efecto potencial sobre el rendimiento cognitivo y motor.

Debido a que la olanzapina puede causar somnolencia, se debe advertir a los pacientes sobre el manejo de maquinaria peligrosa, incluidos los vehículos motorizados, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con olanzapina no les afecta negativamente.

Caídas:

La olanzapina puede causar somnolencia, hipotensión postural (ortostática), inestabilidad motora y sensorial, lo que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para los pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, complete las evaluaciones de riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de manera recurrente para los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

Cardiovascular.

Hipotensión y síncope.

Al igual que con otros medicamentos que tienen una alta actividad de bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa-1, la olanzapina puede inducir hipotensión ortostática, taquicardia, mareos y, a veces, síncope, especialmente al inicio del tratamiento. En una base de datos de ensayos clínicos de 2500 pacientes tratados con olanzapina oral, se notificó síncope en el 0,6 % (15/2500). El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse iniciando la terapia con 5 mg QD. Se debe considerar una titulación más gradual a la dosis objetivo si ocurre hipotensión.

La olanzapina debe usarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular y condiciones que predispondrían a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Tromboembolismo venoso.

Se ha notificado tromboembolismo venoso (TEV), incluida la embolia pulmonar mortal, en asociación temporal con fármacos antipsicóticos, incluida la olanzapina, en informes de casos y/o estudios observacionales. Al prescribir olanzapina, se deben identificar todos los factores de riesgo potenciales de TEV y tomar medidas preventivas, especialmente porque los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo de TEV. Se han notificado casos muy raros de TEV en pacientes tratados con olanzapina durante el período posterior a la comercialización.

Intervalo QT.

En los ensayos clínicos, las prolongaciones QTc clínicamente significativas (corrección de Fridericia QT [QTcF] \geq 500 milisegundos [mseg] en cualquier momento posterior al inicio en pacientes con QTcF inicial $<$ 500 mseg) fueron poco frecuentes (0,1 % a 1 %) en pacientes tratados con olanzapina, sin diferencias significativas en los eventos cardíacos asociados en comparación con el placebo. Sin embargo, al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescribe olanzapina con medicamentos que aumentan el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Muerte cardíaca.

En un estudio observacional retrospectivo, los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos (incluida la olanzapina) o los antipsicóticos típicos tuvieron un aumento relacionado con la dosis similar de presunta muerte cardíaca súbita (SCD) en comparación con los que no usaban antipsicóticos (casi el doble del riesgo que el de los no usuarios de antipsicóticos). En los informes posteriores a la comercialización de olanzapina, se ha notificado muy raramente el evento de SCD.

Endocrino y metabolismo.

Hiper glucemia.

Al igual que con algunos otros antipsicóticos, la exacerbación de la diabetes preexistente y la hiper glucemia

Se han informado raramente cetoacidosis diabética y coma diabético, incluidos algunos casos fatales, se han informado muy raramente durante el uso de olanzapina, a veces en pacientes sin antecedentes. En algunos casos se ha comunicado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Los pacientes deben tener un control inicial y periódico de la glucosa en sangre y el peso corporal.

En ensayos clínicos (hasta 52 semanas), la olanzapina se asoció con un mayor cambio medio en la glucosa en relación con el placebo. Se observaron cambios clínicamente significativos emergentes del tratamiento en la glucosa en ayunas en pacientes con o sin evidencia de desregulación de la glucosa al inicio del estudio.

La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general.

Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiper glucemia no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la hiper glucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones precisas del riesgo de eventos adversos relacionados con la hiper glucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado por síntomas de hiper glucemia que incluyen polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que

desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se suspendió el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción del fármaco sospechoso. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados regularmente para detectar un empeoramiento del control de la glucosa.

Hiperprolactinemia.

Al igual que con otros medicamentos que bloquean los receptores de dopamina D2 y/o serotonina 5-HT₂, la olanzapina puede elevar los niveles de prolactina. Las elevaciones asociadas con el tratamiento con olanzapina son generalmente leves y pueden disminuir durante la administración continua.

Dado que los experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina in vitro, la olanzapina solo debe administrarse a pacientes con cáncer de mama detectado previamente si los beneficios superan los riesgos potenciales. También se debe tener precaución al considerar el tratamiento con olanzapina en pacientes con tumores pituitarios. Las posibles manifestaciones asociadas con niveles elevados de prolactina son amenorrea, galactorrea y menorragia.

Como es común con los compuestos que estimulan la liberación de prolactina, la administración de olanzapina resultó en un aumento en la incidencia de neoplasias mamarias tanto en ratas como en ratones.

Las diferencias fisiológicas entre ratas y humanos con respecto a la prolactina hacen que el significado clínico de estos hallazgos no esté claro. Hasta la fecha, ni los estudios clínicos ni los epidemiológicos han demostrado una asociación entre la administración crónica de estos fármacos y la tumorigénesis mamaria.

La hiperprolactinemia prolongada, cuando se asocia con hipogonadismo, puede conducir a una disminución de la densidad mineral ósea tanto en mujeres como en hombres.

Lípidos:

Se han observado aumentos en los lípidos en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo. Se observaron cambios clínicamente significativos emergentes del tratamiento en los lípidos en ayunas en pacientes con o sin evidencia de dislipidemia al inicio.

Otros eventos adversos observados durante los ensayos clínicos con olanzapina en todas las indicaciones, subsección de lípidos). Se recomienda un control clínico adecuado, incluidas las evaluaciones de lípidos iniciales y de seguimiento.

Gastrointestinal.

Efecto antiemético:

De acuerdo con sus efectos antagonistas de la dopamina, la olanzapina puede tener un efecto antiemético. Tal efecto puede enmascarar signos de toxicidad debido a la sobredosis de otras drogas, o puede enmascarar síntomas de enfermedades tales como tumor cerebral u obstrucción intestinal.

Genitourinario:

Priapismo.

Se han informado casos raros de priapismo con el uso de antipsicóticos, como la olanzapina. Esta reacción adversa, al igual que con otros fármacos psicotrópicos, no pareció depender de la dosis y no se correlacionó con la duración del tratamiento. El mecanismo de acción más probable del priapismo es una disminución relativa del tono simpático.

Retención urinaria.

La olanzapina posee propiedades anticolinérgicas, que pueden provocar reacciones adversas a los medicamentos, como la retención urinaria. Ha habido varios informes posteriores a la comercialización de retención urinaria en pacientes tratados con olanzapina y, en algunos casos, se requirió cateterismo.

La olanzapina debe ser prescrita con precaución en pacientes con un diagnóstico actual o antecedentes de retención urinaria y en pacientes con otros factores de riesgo de retención urinaria (por ejemplo, hiperplasia prostática benigna). Olanzapina también debe prescribirse con precaución en pacientes que reciben medicamentos con actividad anticolinérgica que pueden afectar la micción.

Indices hematológicos:

En los ensayos clínicos de olanzapina oral, no hubo datos que sugirieran que la olanzapina afectara negativamente la función de la médula ósea, incluso en pacientes con antecedentes de neutropenia o leucopenia asociada a la clozapina.

La olanzapina se asoció con una incidencia del 5,7% de elevaciones emergentes del tratamiento, principalmente transitorias, de los recuentos de eosinófilos por encima del rango normal. Las elevaciones no se asociaron con ningún síntoma, fenómenos alérgicos identificables o cambios en otros índices hematológicos.

Se han notificado casos raros de leucopenia con olanzapina. En caso de síntomas de infección, se debe considerar el recuento de glóbulos blancos y el recuento diferencial.

Se han notificado neutropenia, granulocitopenia y agranulocitosis durante el uso de antipsicóticos.

Por lo tanto, se recomienda que los pacientes se hagan un hemograma completo (CBC) antes de comenzar con la olanzapina y luego periódicamente durante el tratamiento.

Hepático

Elevaciones de aminotransferasa:

Durante los ensayos clínicos previos a la comercialización, la terapia con olanzapina oral se asoció con la elevación de las aminotransferasas hepáticas, principalmente ALT (SGPT). Dentro de una base de datos de ensayos clínicos de 2280 pacientes tratados con olanzapina, con niveles basales de ALT (SGPT) \leq 60 UI/L, el 5,9 % (134/2280) tuvo elevaciones de ALT emergentes del tratamiento (SGPT) a $>$ 120 UI/L, el 1,9 % (44/2280) tenía elevaciones de $>$ 200 UI/L, y el 0,2 % (5/2280) tuvo elevaciones de $>$ 400 UI/L. Ningún paciente tuvo valores superiores a 700 UI/L. Ninguno de los pacientes tratados con olanzapina que tenían valores elevados de aminotransferasa manifestó sintomatología clínica asociada con insuficiencia hepática. La mayoría de las elevaciones de aminotransferasa se observaron durante las primeras seis semanas de tratamiento. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias (66 %) mientras los pacientes continuaron con el tratamiento con olanzapina, o descendieron (11 %) en la última medición disponible. De los 134 pacientes tratados con olanzapina cuyos niveles de enzimas aumentaron a $>$ 120 UI/L, 20 interrumpieron el tratamiento (6 por problemas hepáticos, 14 por otras razones) mientras sus valores de ALT (SGPT) seguían aumentando. En 38 pacientes tratados con olanzapina con ALT basal (SGPT) $>$ 90 UI/L, ninguno experimentó una elevación a $>$ 400 UI/L.

Se han recibido informes raros posteriores a la comercialización de hepatitis. También se han notificado casos muy raros de daño hepático colestásico o mixto en el período posterior

a la comercialización. También se han notificado muy raramente insuficiencia hepática, incluidas muertes, en el período posterior a la comercialización.

Se debe tener precaución al usar olanzapina en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, en pacientes que están siendo tratados con fármacos potencialmente hepatotóxicos, o si aparecen signos o síntomas emergentes del tratamiento de insuficiencia hepática.

Para los pacientes que tienen una función hepática anormal conocida o sospechada antes de comenzar con la olanzapina, se recomienda una evaluación clínica estándar que incluya la medición de los niveles de aminotransferasa. Se recomienda la reevaluación clínica periódica con niveles de aminotransferasas para tales pacientes, así como para los pacientes que desarrollen signos y síntomas que sugieran un trastorno hepático de nueva aparición durante el tratamiento con olanzapina.

Neurológico.

Discinesia Tardía.

La discinesia tardía (TD), un síndrome que consiste en movimientos discinéticos involuntarios potencialmente irreversibles, se asocia con el uso de fármacos antipsicóticos. La discinesia tardía ocurre con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada; sin embargo, los pacientes de cualquier edad pueden verse afectados. Se desconoce si los fármacos antipsicóticos pueden diferir en su potencial para causar DT. Sin embargo, durante los ensayos de mantenimiento de la esquizofrenia de extensión, doble ciego, a largo plazo (894 pacientes tratados con olanzapina; mediana del tratamiento con olanzapina, 237 días), la olanzapina se asoció con una incidencia estadísticamente significativamente menor de discinesia emergente del tratamiento en comparación con el haloperidol. Durante los ensayos de mantenimiento bipolar de extensión de monoterapia, doble ciego, a largo plazo (567 pacientes tratados con olanzapina, durante hasta 1 año), no hubo casos de DT en los brazos de olanzapina, según lo determinado por los eventos adversos informados o el movimiento involuntario anormal. Escala (AIMS). La DT se ha notificado muy raramente (y 0,0025 %) en la vigilancia posterior a la comercialización.

Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la posibilidad de que se vuelva irreversible aumentan a medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis acumulada de fármaco antipsicótico.

Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con menos frecuencia, después de períodos relativamente breves de tratamiento a dosis bajas. No existe un tratamiento conocido para los casos establecidos de DT. El síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento con fármacos antipsicóticos. Sin embargo, el tratamiento con fármacos antipsicóticos en sí mismo puede suprimir los signos y síntomas de la discinesia tardía, enmascarando así el proceso subyacente.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, la olanzapina se debe prescribir de la manera que sea más probable que minimice el riesgo de discinesia tardía. Al igual que con cualquier fármaco antipsicótico, la olanzapina debe reservarse para los pacientes que parecen beneficiarse sustancialmente del fármaco. En tales pacientes, se debe buscar la dosis efectiva más baja y la duración más corta del tratamiento. La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse periódicamente.

Si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía en un paciente que toma olanzapina, se debe considerar la suspensión del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento continuado con olanzapina a pesar de la presencia del síndrome.

Convulsiones:

Se sabe que los neurolepticos convencionales reducen el umbral de convulsiones. En ensayos clínicos, se produjeron convulsiones en un pequeño número (0,9%, 22/2500) de pacientes tratados con olanzapina. Hubo factores de confusión que pueden haber contribuido a la aparición de convulsiones en muchos de estos casos. La olanzapina debe usarse con precaución en pacientes que tienen antecedentes de convulsiones o condiciones asociadas con convulsiones o tienen un umbral convulsivo más bajo.

Psiquiátrico

Suicidio: La posibilidad de suicidio o intento de suicidio es inherente a la psicosis y, por lo tanto, la supervisión estrecha y el tratamiento clínico adecuado de los pacientes de alto riesgo deben acompañar al tratamiento farmacológico.

Renal.

Ácido úrico: En la base de datos de ensayos clínicos previa a la comercialización, la olanzapina oral se asoció con elevaciones leves de ácido úrico en algunos pacientes. Sin embargo, solo un paciente tratado con olanzapina experimentó gota emergente del tratamiento, y la concentración inicial de ácido úrico para este paciente fue al menos tan alta como todas las concentraciones observadas mientras el paciente recibía olanzapina.

Reacción cutánea al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS):

Se ha informado reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con la exposición a la olanzapina. DRESS consiste en una combinación de tres o más de los siguientes: reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y pericarditis. Las reacciones adversas cutáneas graves a veces son mortales. Suspenda la olanzapina si se sospecha DRESS.

Mujeres Embarazadas: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las pacientes que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. Debido a que la experiencia humana en mujeres embarazadas es limitada, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos:

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluida la olanzapina) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Ha habido informes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en severidad; mientras que en algunos casos los síntomas han sido autolimitados, en otros casos los recién nacidos han requerido apoyo en la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

La olanzapina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios esperados para la madre superen considerablemente los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia:

En un estudio en mujeres sanas lactantes, la olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición infantil media (mg/kg) en estado estacionario se estimó en un 1,8 % de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe advertir a los pacientes que no amamenten a un bebé si están tomando olanzapina.

Pediatría (< 18 años):

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la olanzapina en niños menores de 18 años y no se recomienda su uso.

Uso en pacientes con otras enfermedades concomitantes:

La experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada. Por lo tanto, se recomienda precaución al usar olanzapina en pacientes con enfermedades o condiciones que podrían afectar el metabolismo o la actividad farmacodinámica de la olanzapina

Efectos indeseables:

Las frecuencias indicadas de eventos adversos representan la proporción de personas que experimentaron al menos una vez un evento adverso emergente del tratamiento del tipo enumerado. Un evento se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía la terapia después de la evaluación inicial. Es importante enfatizar que aunque los eventos fueron reportados durante la terapia, no necesariamente fueron causados por la terapia.

Incidencia de Eventos Adversos Asociados con la Interrupción:

Esquizofrenia y trastornos relacionados:

En ensayos controlados con placebo a corto plazo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de interrupción de olanzapina o placebo atribuidas a eventos adversos. En general, el 5 % de los pacientes tratados con olanzapina interrumpieron el tratamiento por eventos adversos en comparación con el 6 % de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, se consideró que las interrupciones debidas a elevaciones de ALT (SGPT) estaban relacionadas con el medicamento (2 % para olanzapina versus 0 % para placebo).

Trastorno bipolar:

Manía bipolar

En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo, no hubo diferencias generales en la incidencia de interrupción debido a eventos adversos (2% para olanzapina versus 2% para placebo).

Mantenimiento bipolar

En el ensayo clínico a largo plazo (1 año) controlado con placebo, de los 225 pacientes tratados con olanzapina, el 16% (n = 35) interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 9% (n = 12) de 136 pacientes tratados con placebo.

En el ensayo clínico a largo plazo (1 año), controlado con activo, de los 217 pacientes tratados con olanzapina, el 19% (n = 41) interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 26% (n = 55) de 214 pacientes tratados con litio.

Todos los ensayos a corto plazo: ensayos de esquizofrenia y manía bipolar:

En ensayos clínicos controlados con activos a corto plazo, de los 1796 pacientes tratados con olanzapina oral en Ensayos clínicos comparativos con haloperidol, 98 (5%) interrumpieron el tratamiento por eventos adversos en comparación con 66 de 810 (8%) pacientes tratados con haloperidol.

Todos los ensayos a corto plazo - Base de datos de seguridad integrada general:

En una base de datos de ensayos clínicos previos a la comercialización de 2500 pacientes tratados con olanzapina, el 14,9% (372/2500) discontinuado debido a un evento adverso.

Aproximadamente la mitad (183/372) de estas interrupciones fueron asociados con la psicopatología subyacente. Otros eventos adversos más comúnmente (incidencia de 0,5% a 0,6%) informado como el motivo de la interrupción entre pacientes tratados con olanzapina los pacientes fueron: aumento de ALT (SGPT), embarazo no deseado, aumento de creatinfosfoquinasa, y convulsión.

Incidencia de eventos adversos comúnmente observados:

Esquizofrenia y trastornos relacionados:

En los ensayos controlados con placebo de esquizofrenia, los eventos adversos observados con mayor frecuencia asociados con el uso de olanzapina (incidencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces con placebo) fueron: mareos (11% para olanzapina frente a 4% para placebo), estreñimiento (9% frente a 3%), ALT (SGPT) aumento (8% frente al 3%), trastorno de la personalidad (8% frente al 4%), aumento de peso (6% frente al 1%), acatisia (5% vs 1%) e hipotensión postural (5% vs 2%).

Trastorno bipolar:

Manía bipolar

En los ensayos controlados con placebo en monoterapia para la manía bipolar, los eventos adversos asociados con el uso de olanzapina (incidencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces placebo) fueron: somnolencia (35% vs 13%), sequedad de boca (22% vs 7%), mareos (18% vs 6%), astenia (15% frente a 6%), estreñimiento (11% frente a 5%), dispepsia (11% frente a 5%), aumento del apetito (6% vs 3%) y temblor (6% vs 3%).

En ensayos controlados con placebo de combinación de manía bipolar, los efectos adversos observados con mayor frecuencia eventos asociados con la combinación de olanzapina y litio o valproato (incidencia de $\geq 5\%$ y al menos dos veces placebo) fueron: boca seca (32% para la combinación de olanzapina vs 9% para placebo), aumento de peso (26% frente al 7%), aumento del apetito (24% frente al 8%), mareos (14% frente al 7%), dolor de espalda (8% frente a 4%), estreñimiento (8% frente a 4%), trastorno del habla (7% frente a 1%), aumento salivación (6% frente a 2%), amnesia (5% frente a 2%) y parestesia (5% frente a 2%). Además de esta última lista de eventos adversos identificados durante los ensayos clínicos de combinación de manía bipolar temblor ($\geq 10\%$) también se ha identificado.

Mantenimiento bipolar en el ensayo clínico de un año controlado con placebo de "tiempo de recaída" en el trastorno bipolar, la mayoría eventos adversos comúnmente observados asociados con la olanzapina (incidencia de $\geq 5\%$ y al menos dos veces placebo) fueron: aumento de peso (8% para olanzapina frente a 1,5% para placebo), dolor de cabeza NEOM (6,7% vs 2,9%), fatiga (6,2% vs 1,5%), depresión (5,8% vs 2,9%).

Otros ensayos de indicación:

Se han observado con mucha frecuencia marcha anormal y caídas ($\geq 10\%$) en ensayos clínicos con pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia. Además, la incontinencia urinaria y la neumonía fueron notificados con frecuencia ($\geq 1\%$ y $<10\%$) en estos pacientes.

En ensayos clínicos en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonista de la dopamina) asociada con la enfermedad de Parkinson, el empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y las alucinaciones fueron informados con mucha frecuencia y con mayor frecuencia que con placebo.

Posología y modo de administración:

Esquizofrenia y trastornos relacionados

Adultos: APO-OLANZAPINA (olanzapina) debe administrarse en un horario de una vez al día independientemente de las comidas, generalmente comenzando con 5 a 10 mg, con una dosis objetivo de 10 mg / día dentro de varios días. Otros ajustes de dosis, si están indicados, generalmente deben ocurrir a intervalos de no menos de 1 semana, ya que el estado estacionario de olanzapina no se alcanzaría durante aproximadamente 1 semana en el paciente típico. Cuando sea necesario ajustar la dosis, la dosis Se recomiendan incrementos / disminuciones de 5 mg por día. Un aumento a una dosis superior a Normalmente solo se recomienda una dosis objetivo de 10 mg / día (es decir, a una dosis de 15 mg / día o más) después de la evaluación clínica.

En los ensayos clínicos se estudió un rango de dosis de 5 a 20 mg / día (ver Parte II: ENSAYOS CLÍNICOS).

Las dosis superiores a 20 mg / día se han evaluado desde una perspectiva de seguridad (ver Tabla 6 en Adversos Eventos, subsección de Eventos adversos dependientes de la dosis); sin embargo, la eficacia a dosis superiores a 20 mg / día no se ha evaluado sistemáticamente.

Terapia de mantenimiento en la esquizofrenia:

Se recomienda que los pacientes que respondan con esquizofrenia continúen con olanzapina al mismo tiempo dosis más baja necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento. Si bien no hay evidencia disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo se debe tratar al paciente con olanzapina, la eficacia del tratamiento de mantenimiento está bien establecido para muchos otros fármacos antipsicóticos.

Trastorno bipolar

Manía bipolar

Adultos: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 15 mg administrados una vez al día en monoterapia y 10 mg al día en terapia combinada.

Puede administrarse independientemente de las comidas, ya que su absorción no se ve afectada por los alimentos. La dosis el rango de olanzapina es de 5 mg a 20 mg por día. La dosis diaria debe ajustarse en respuesta a la evaluación clínica.

Terapia de mantenimiento en el trastorno bipolar:

Pacientes que han estado recibiendo y respondiendo a olanzapina para el tratamiento de maníaco agudo o episodios mixtos de trastorno bipolar deben continuar inicialmente la terapia de mantenimiento a la misma dosis. La dosis diaria subsiguiente debe ajustarse en base a del estado clínico dentro de un rango de 5 a 20 mg por día.

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para dicho tratamiento.

Consideraciones generales para la dosificación oral en poblaciones especiales

Paciente anciano o debilitado:

En ensayos clínicos, 44 pacientes con esquizofrenia o trastornos relacionados que tenían 65 años o más fueron tratados con olanzapina (5 a 20 mg al día). ada la experiencia limitada con olanzapina en ancianos y los mayores incidencia de enfermedades concomitantes y medicación concomitante en esta población, olanzapina debe usarse con precaución.

La dosis inicial recomendada es de 5 mg en pacientes de edad avanzada, debilitados, que tienen predisposición a reacciones hipotensivas, que de otra manera exhiben una combinación de factores que pueden resultar en un metabolismo más lento de la olanzapina (por ejemplo, pacientes mujeres no fumadoras), o que pueden ser farmacodinámicamente más sensible a la olanzapina. Cuando esté indicado, el aumento de la dosis debe realizado con precaución en estos pacientes.

Dosis perdida

Si un paciente omite una dosis en unas pocas horas, aconseje al paciente que la tome tan pronto como se acuerde. Si ha pasado la mayor parte del día, aconseje al paciente que espere hasta la siguiente dosis programada. Aconsejar a los pacientes no tomar 2 dosis de olanzapina a la vez.

Administración de APO-OLANZAPINE ODT

APO-OLANZAPINE ODT (tableta de desintegración oral) está destinado a la administración oral únicamente.

Comienza a desintegrarse en la boca en segundos, permitiendo que su contenido sea posteriormente ingerido con o sin líquido.

La tableta que se desintegra por vía oral se rompe fácilmente y debe manipularse con cuidado y con las manos secas. Si es posible, debe evitarse el contacto directo con las manos. La tableta de desintegración oral debe ser empujada y colocada directamente en la boca. La tableta de desintegración oral también puede ser revuelta en 125 ml (4 onzas) de agua, leche, café, jugo de naranja o jugo de manzana y el contenido consumido con prontitud.

La dosis diaria máxima recomendada de olanzapina es de 20 mg.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones farmacológicas

Alcohol: Dados los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se debe tener precaución al tomarla en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol, ya que los fármacos farmacológicos aditivos pueden producirse efectos como aumento de la sedación.

Agonistas de levodopa y dopamina: como exhibe antagonismo de la dopamina in vitro, la olanzapina puede antagonizar los efectos de la levodopa y los agonistas de la dopamina.

Agentes antihipertensivos: debido a su potencial para inducir hipotensión, la olanzapina puede potenciar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos. Se debe tener precaución con los pacientes que reciben medicamentos que pueden inducir hipotensión, bradicardia o vías respiratorias depresión posibilidad de que otros fármacos afecten a la APO-OLANZAPINA:

Carbamazepina: la terapia concomitante con carbamazepina puede inducir el metabolismo de la olanzapina.

Carbón activado: la administración concomitante de carbón activado redujo la biodisponibilidad de la olanzapina entre un 50% y un 60%.

Antiácidos: Las dosis únicas de antiácido (aluminio, magnesio) o cimetidina no afectaron la administración oral biodisponibilidad de la olanzapina.

Valproato: Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos mostraron que la olanzapina tiene poca potencial para inhibir la glucuronidación de valproato, que es la principal vía metabólica. Además, se encontró que el valproato tiene poco efecto sobre el metabolismo de la olanzapina in vitro. La administración diaria concomitante in vivo de 10 mg de olanzapina durante 2 semanas no afectó al indicar las concentraciones plasmáticas de valproato. Por tanto, la administración concomitante de olanzapina no requiere ajuste de dosis de valproato.

Fluoxetina: la fluoxetina (60 mg en dosis única o 60 mg al día durante 8 días) causa una media del 16% aumento de la concentración máxima de olanzapina y una disminución media del 16% de olanzapina autorización. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con el total variabilidad entre individuos y, por lo tanto, no se recomienda habitualmente modificar la dosis.

Inductores de CYP1A2: los agentes que inducen CYP1A2, como omeprazol, pueden aumentar el aclaramiento de olanzapina.

Inhibidores de CYP1A2: Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico de CYP1A2, inhibir el metabolismo de la olanzapina. El aumento medio de la C_{máx} de olanzapina después de la fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en

hombres fumadores. El aumento medio de El AUC de olanzapina fue del 52% y 108%, respectivamente.

Una dosis inicial más baja de olanzapina debe ser considerado en pacientes que estén usando fluvoxamina o cualquier otro inhibidor de CYP1A2, como ciprofloxacina o ketoconazol. Se debe considerar una disminución de la dosis de olanzapina si Se inicia el tratamiento con un inhibidor de CYP1A2.

Posibilidad de que la APO-OLANZAPINA afecte a otros fármacos:

Teofilina: la farmacocinética de la teofilina, un fármaco metabolizado principalmente por CYP1A2, no fueron alterados por la olanzapina en un ensayo clínico con dosis únicas de teofilina intravenosa.

Imipramina / Desipramina: En ensayos clínicos con dosis únicas de olanzapina, no hubo inhibición del metabolismo de imipramina / desipramina (P450-CYP2D6) fue evidente.

Warfarina: En ensayos clínicos con dosis únicas de olanzapina, no hubo inhibición del metabolismo de warfarina (P450 CYP2C9) fue evidente.

Diazepam: En ensayos clínicos con dosis únicas de olanzapina, no hubo inhibición del metabolismo de El diazepam (P450 CYP3A4) fue evidente.

Litio o Biperideno: La olanzapina no mostró interacción cuando se coadministra con litio o biperideno.

Fármacos metabolizados a través de P450-CYP1A2, -CYP2C9, -CYP2C19, -CYP2D6 y – CYP3A: in vitro estudios con microsomas humanos, la olanzapina mostró poco potencial para inhibir los citocromos P450- CYP1A2, -CYP2C9, -CYP2C19, -CYP2D6 y -CYP3A

Lorazepam: la inyección concomitante de olanzapina intramuscular y benzodiazepina parenteral Es no recomendado En una farmacocinética clínica / estudio farmacodinámico, administración de lorazepam intramuscular (2 mg) una hora después la olanzapina intramuscular (5 mg) no afectó significativamente la farmacocinética de la olanzapina, lorazepam no conjugado o lorazepam total. Administración de lorazepam intramuscular dos horas después de la inyección de olanzapina intramuscular sin embargo, sumado a la somnolencia observada con cualquiera de los fármacos solos. Interacciones entre medicamentos y alimentos

La absorción de olanzapina no se ve afectada por los alimentos.

Interacciones entre medicamentos y hierbas no se han identificado interacciones con productos a base de hierbas.

Interacciones fármaco-laboratorio. No se han identificado interacciones con las pruebas de laboratorio.

Interacciones entre medicamentos y estilo de vida

Tabaquismo: El tabaquismo concomitante puede inducir el metabolismo de la olanzapina.

Uso en Embarazo y lactancia:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las pacientes que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. Debido a que la experiencia humana en mujeres embarazadas es limitada, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

En un estudio en mujeres sanas lactantes, la olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición infantil media (mg/kg) en estado estacionario se estimó en un 1,8 % de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe advertir a los pacientes que no amamenten a un bebé si están tomando olanzapina.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Debido a que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos de motor.

Sobredosis:

Signos y síntomas

Los síntomas muy frecuentes notificados en la sobredosis de olanzapina (incidencia $\geq 10\%$) Incluyen taquicardia, agitación / agresividad, disartria, varios síntomas extrapiramidales y reducción nivel de conciencia que va desde la sedación hasta el coma.

Otras secuelas de importancia médica de la sobredosis de olanzapina incluyen delirio, convulsiones, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (<2% de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Fatal Se han informado resultados para sobredosis agudas tan bajas como 450 mg de olanzapina oral, pero también se ha informado de supervivencia después de una sobredosis aguda de aproximadamente 2000 mg de olanzapina.

Manejo de la sobredosis

No existe un antídoto específico para la olanzapina. No se recomienda la inducción de la émesis.

Estándar: pueden estar indicados procedimientos para el manejo de la sobredosis (es decir, lavado gástrico, administración de carbón activado). Se demostró que la administración concomitante de carbón activado reduce la biodisponibilidad oral de la olanzapina en un 50 a 60%.

El tratamiento sintomático y la monitorización de la función de órganos vitales deben instituirse de acuerdo con presentación clínica, incluido el tratamiento de la hipotensión y el colapso circulatorio y el apoyo de función respiratoria. No use epinefrina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad beta-agonista ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N05AH

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, Antisicóticos, Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas

El mecanismo exacto por el que la olanzapina ejerce su efecto antipsicótico es desconocido.

Sin embargo, este efecto puede estar mediado a través de una combinación de dopamina y el antagonismo serotonina 5-HT

Olanzapina es un antagonista monoaminérgico selectivo con una fuerte afinidad por la serotonina 5-HT 2A, receptores 5-HT 2C, dopamina D1, D2, D3, y receptores D4. Olanzapina se une débilmente al ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA A), los receptores de benzodiazepinas (BZD) y beta-adrenérgico.

La alta afinidad de unión a Olanzapina, y el antagonismo de, receptores muscarínicos M 1, M2, M3, M 4, y M 5 pueden explicar sus efectos anticolinérgicos.

Olanzapina también se une con alta afinidad a los receptores H 1 de la histamina y adrenérgicos alfa 1.

El antagonismo de los receptores H 1 de la histamina y adrenérgicos alfa 1. Puede ser responsable de la aparición de somnolencia e hipotensión ortostática, respectivamente, lo cual se ha observado con el uso de olanzapina.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Olanzapina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal después de dosis orales, pero sufre metabolismo de primer paso considerable. Las concentraciones plasmáticas máximas se

alcanzan aproximadamente 5 a 8 horas después de dosis orales y alrededor de 15 a 45 minutos después de una dosis intramuscular. Olanzapina se enlaza en un 93 % a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza extensamente en el hígado, principalmente por glucuronidación directa y por oxidación mediada a través de del citocromo P450 y las isoenzimas CYP1A2, y, en menor medida, CYP2D6. Los 2 principales metabolitos 10-N-glucurónido y olanzapina 4'-N-desmetil parecen ser inactivos. Alrededor del 57 % de la dosis se excreta en la orina, principalmente en forma de metabolitos, y alrededor del 30 % aparece en las heces. La vida media de eliminación en plasma ha sido reportada de forma diversa en un rango de 30 a 38 horas; las vidas medias tienden a ser más largas en mujeres que en hombres. Olanzapina se excreta en la leche materna.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Ver Farmacodinamia.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 18 de abril de 2022.