

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	OLANZAPINA BP 10 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	10 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de PEAD con 100 tabletas revestidas.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	BARAPHARMA IMPORT-EXPORT S.L., Madrid, España.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	CENTURION HEALTHCARE PVT., LTD, Gujarat, India. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	015-24D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de julio de 2024
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Olanzapina	10,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

La olanzapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia.

La olanzapina es eficaz para mantener la mejoría clínica durante la continuación del tratamiento en pacientes que han mostrado una respuesta inicial al tratamiento.

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

En pacientes cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina, olanzapina está indicada para la prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de esta formulación.

Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

Psicosis.

Informe su historial médico al médico si tiene alguna reacción alérgica, enfermedades hepáticas o renales, enfermedad de Alzheimer, demencia, problemas cardíacos, problemas

respiratorios, colesterol alto, glaucoma, diabetes, problemas intestinales, problemas respiratorios durante el sueño (apnea del sueño), niveles bajos recuento de glóbulos blancos, cáncer de mama, agrandamiento de la próstata o ataques antes de comenzar con olanzapina.

Consulte a su médico si está embarazada o planea concebir antes de comenzar a tomar este medicamento.

Evite el consumo de alcohol, ya que puede provocar un aumento de efectos secundarios como mareos y somnolencia.

Evite conducir u operar maquinaria, ya que la olanzapina puede disminuir su estado de alerta mental y provocar mareos o somnolencia.

La olanzapina no se recomienda para personas menores de 12 años ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia.

### **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  $\geq 25$  % de su peso corporal inicial con la exposición a largo plazo fue muy común ( $\approx 10$  %).

#### 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.

##### Hiperglucemia.

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

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 hiperglucemia no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones precisas del riesgo de eventos

adversos relacionados con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado por síntomas de hiperglucemia 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-HT<sub>2</sub>, 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 neurolépticos 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:**

La olanzapina incluye los siguientes efectos secundarios:

Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, niveles elevados de colesterol, niveles elevados de glucosa, niveles elevados de triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, discinesia, efectos anticolinérgicos leves y transitorios que incluyen estreñimiento y sequedad de boca, elevaciones transitorias y asintomáticas de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST). ), especialmente en el tratamiento temprano, erupción cutánea, artralgia, disfunción eréctil en hombres, disminución de la libido en hombres y mujeres, astenia, fatiga, edema, pirexia, aumento de la fosfatasa alcalina, creatinfosfoquinasa alta, gamma glutamiltransferasa alta, ácido úrico alto.

#### **Posología y modo de administración:**

Adultos

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

Episodio maníaco: la dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o 10 mg diarios en terapia combinada.

Prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar: la dosis inicial recomendada es 10 mg/día.

Para los pacientes que han estado recibiendo olanzapina para el tratamiento de un episodio maníaco, continúe el tratamiento para prevenir la recurrencia con la misma dosis.

Si se produce un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar el tratamiento con olanzapina (con optimización de la dosis según sea necesario), con terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según esté clínicamente indicado.

Método de administración:

Sólo para administración oral.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Valproato: se incrementa el riesgo de neutropenia.

La olanzapina aumenta el efecto de fármacos mielosupresores.

Carbamazepina, ritonavir: aceleran el metabolismo de olanzapina, disminuyen sus concentraciones en plasma.

La olanzapina antagoniza el efecto anticonvulsivo de la carbamazepina, la fenitoína y la etosuximida.

Ciprofloxacina y fluvoxamina: elevan las concentraciones plasmáticas de olanzapina. IECA, ARA-II, alfabloqueadores, anestésicos: se incrementa el efecto hipotensor. Alcohol, sedantes e hipnóticos: aumenta el efecto depresor sobre el SNC. Amantadita: eleva el riesgo de efectos extrapiramidales.

Antiarrítmicos: elevan el riesgo de arritmias y de prolongación del intervalo Q-T.

La olanzapina aumenta los niveles plasmáticos de antidepresivos tricíclicos.

El uso junto con tramadol incrementa el riesgo de convulsiones.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

El embarazo:

La olanzapina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Se debe advertir a las pacientes que no amamenten a un bebé si están tomando olanzapina.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Puede ocasionar deterioro de habilidades físicas y psíquicas, visión borrosa y rigidez muscular, puede interferir con actividades que requieran atención continua como manejar u operar maquinarias

### **Sobredosis:**

Al inicio es de apoyo, se debe asegurar la permeabilidad de una vía aérea.

La depresión respiratoria puede ser contrarrestada por el uso de respiración artificial o ventiladores mecánicos.

Para el tratamiento de la hipotensión o el colapso circulatorio se emplea reposición de volumen, plasma o albúmina concentrada y agentes vasopresores (con la excepción de epinefrina).

En caso de reacciones extrapiramidales severas se podrá utilizar medicación antiparkinsoniana. Realizar monitoreo constante electrocardiográfico.

Debido a la vida media prolongada los pacientes deben ser observados al menos durante 4 días

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: N05AH03

Grupo farmacoterapéutico: N-Sistema nervioso, N05-Psicolepticos, N05A-Antisicóticos, N05AH- Diazepinas, Oxacepinas y tiazepinas.

La olanzapina es un agente antipsicótico, antimaníaco y estabilizador del estado de ánimo que demuestra un amplio perfil farmacológico en varios sistemas receptores. En estudios preclínicos, la olanzapina mostró una variedad de afinidades de receptor ( $K_i < 100$  nM) por la serotonina 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores muscarínicos colinérgicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$  adrenérgico; y receptores de histamina H<sub>1</sub>. Los estudios de comportamiento en animales con olanzapina indicaron antagonismo 5HT, dopamina y colinérgico, consistente con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró una mayor afinidad in vitro por los receptores 5HT<sub>2</sub> de serotonina que los receptores D<sub>2</sub> de dopamina y una mayor actividad 5HT<sub>2</sub> que D<sub>2</sub> en modelos in vivo.

Los estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina reducía selectivamente la activación de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A<sub>10</sub>), mientras que tenía poco efecto sobre las vías estriatales (A<sub>9</sub>) implicadas en la función motora. La olanzapina redujo una respuesta de evitación condicionada, una prueba indicativa de actividad antipsicótica, en dosis inferiores a las que producen catalepsia, un efecto indicativo de efectos secundarios motores. A diferencia de otros agentes antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en una prueba "ansiolítica".

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

### Absorción

La olanzapina se absorbe bien después de la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 5 a 8 horas. La absorción no se ve afectada por los alimentos. No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta en relación con la administración intravenosa.

### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de olanzapina fue de aproximadamente el 93 % en el rango de concentración de aproximadamente 7 a aproximadamente 1000 ng/ml. La olanzapina se une predominantemente a la albúmina y a la glicoproteína ácida  $\alpha 1$ .

### Biotransformación

La olanzapina se metaboliza en el hígado por vías conjugativas y oxidativas. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la formación de los metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo; ambos exhibieron una actividad farmacológica in vivo significativamente menor que la olanzapina en estudios con animales. La actividad farmacológica predominante proviene de la olanzapina original.

### Eliminación

Después de la administración oral, la vida media de eliminación terminal media de olanzapina en sujetos sanos varió según la edad y el sexo. En pacientes de edad avanzada sanos (65 años o más) frente a sujetos no ancianos, la vida media de eliminación media se prolongó (51,8 frente a 33,8 horas) y el aclaramiento se redujo (17,5 frente a 18,2 l/hora). La variabilidad farmacocinética observada en los ancianos está dentro del rango de los no ancianos. En 44 pacientes con esquizofrenia > 65 años de edad, la dosis de 5 a 20 mg/día no se asoció con ningún perfil distintivo de eventos adversos. En mujeres frente a hombres, la vida media de eliminación media fue algo prolongada (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) demostró un perfil de seguridad comparable en pacientes femeninos (n = 467) y masculinos (n = 869).

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

Desechar cualquier remanente del producto que no se haya utilizado antes de la fecha de vencimiento

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 3 de julio de 2024.