

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	OLANZAPINA 10 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	10,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 blísteres de PVC verde/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S.A., Panamá, Panamá.
<b>Fabricante, país:</b>	RELIANCE FORMULATION LTD., Gujarat, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-18-087-N05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	24 de octubre de 2018
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Olanzapina	10,0 mg
Lactosa monohidratada	37,80 mg
Propilenglicol	no se declara por el fabricante
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### **Indicaciones terapéuticas:**

Olanzapina se indica para el tratamiento de la esquizofrenia.

Olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en pacientes que han mostrado una respuesta al tratamiento inicial.

Olanzapina se indica para el tratamiento del episodio maníaco moderado a severo.

En pacientes con episodio maníaco que han respondido al tratamiento con Olanzapina, Olanzapina se indica para la prevención o recurrencia en pacientes con trastorno bipolar.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes usados en la formulación.

Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

### **Precauciones:**

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría de la condición clínica del paciente puede demorar varios días o algunas semanas. Los pacientes deben monitorearse estrechamente durante este período.

Psicosis relacionada con demencia y/o trastornos del comportamiento.

Olanzapina no se recomienda para usar con psicosis relacionada con demencia y/o trastornos del comportamiento debido a un incremento en la mortalidad y el riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (6-12 semanas de

duración) en pacientes ancianos (promedio de edad 78 años) con psicosis relacionada con demencia y/o trastornos del comportamiento, hubo un incremento de 2 veces en la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con el placebo (3.5% contra 1.5%, respectivamente). La incidencia más alta de muerte no fue asociada a la dosis del olanzapina (dosis promedio diaria de 4.4 mg) o a la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes al incremento en la mortalidad incluyen la edad > 65 años, disfagia, sedación, desnutrición y deshidratación, las condiciones pulmonares (e.g., pulmonía, con o sin la aspiración), o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo, la incidencia de muerte fue más alta 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 reportaron eventos adversos cerebrovasculares (CVAE e.j., apoplejía, ataque isquémico transitorio), incluyendo fatalidades. Hubo un aumento de tres veces en CVAE en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (1.3% contra 0.4%, respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un evento cerebrovascular tenían factores de riesgo preexistentes. La edad > 75 años y demencia vascular/de tipo mixto se identificaron como factores de riesgo para CVAE en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia del olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

#### Enfermedad de Parkinson

El uso del olanzapina en el tratamiento de la psicosis asociada con agonistas de la dopamina en pacientes con la enfermedad de Parkinson no se recomienda. En ensayos clínicos, el empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y las alucinaciones fueron reportados muy comúnmente y con más frecuencia que con placebo (véase la sección 4.8), y la olanzapina no fue más eficaz que el placebo en el tratamiento de síntomas psicopáticos. En estos ensayos, se requirió que los pacientes inicialmente se mantuvieran estables en la dosis efectiva más baja de los medicamentos anti-Parkinsonianos (agonista de la dopamina) y se mantuvieran con los mismos medicamentos anti-Parkinsonianos y dosificaciones a través del estudio. Olanzapina se inició a 2.5 mg/día y se tituló a un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

#### Síndrome Neuroléptico Maligno (NMS)

NMS es una condición potencialmente peligrosa para la vida asociada con los medicamentos antipsicóticos. Los casos raros reportados como NMS también se han recibido en asociación con olanzapina. Las manifestaciones clínicas de los NMS son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado, y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso irregular o presión arterial, taquicardia, diaforesis, y arritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir elevación de la creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis), y la falta renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de NMS, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de NMS, se deben discontinuar todos los medicamentos antipsicóticos, incluyendo la olanzapina.

#### Hiperglucemia y diabetes

La hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de la diabetes ocasionalmente asociados con cetoacidosis o coma, se han reportado infrecuentemente, incluyendo algunos casos fatales. En algunos casos se ha reportado aumento en el peso corporal anterior que pudiera ser un factor de riesgo a la predisposición.

La supervisión clínica apropiada es recomendable de acuerdo con las pautas antipsicóticas utilizadas, e.j. medición de la glucosa en sangre en la línea basal, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y anualmente después. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluyendo olanzapina, deben ser observados para signos y síntomas de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para diabetes mellitus se deben supervisar regularmente para un control del empeoramiento de la glucosa. El peso se debe supervisar regularmente, e.j. a las 4, 8 y 12 semanas de la línea basal, después de comenzar el tratamiento y después cada cuatro meses.

### Alteraciones de los Lípidos

Durante ensayos clínicos controlados con placebo, se han observado alteraciones indeseables de los lípidos en pacientes tratados con olanzapina. Las alteraciones de los lípidos deben manejarse según sea clínicamente apropiado, particularmente en pacientes dislipidémicos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de trastornos de los lípidos. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluyendo olanzapina, deben monitorearse regularmente para lípidos de acuerdo con las pautas antipsicóticas utilizadas, e.j. en la línea basal, 12 semanas después de iniciar el tratamiento y después cada 5 años.

### Actividad anticolinérgica

Mientras que la olanzapina demostró actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos reveló una incidencia baja de acontecimientos relacionados. Sin embargo, como la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedad concomitante es limitada, se aconseja la precaución al prescribir para los pacientes con hipertrofia prostática o íleo paralítico y condiciones relacionadas.

### Función hepática

Las elevaciones transitorias, asintomáticas de las aminotransferasas hepáticas, ALT, AST se han considerado comúnmente, especialmente en el tratamiento temprano. Debe tenerse precaución y seguir atentamente a los pacientes con ALT y/o AST elevadas, con signos y síntomas de insuficiencia hepática, en pacientes con condiciones preexistentes asociadas a una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que se estén tratando con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. En caso de que se haya diagnosticado hepatitis (lesión del hígado hepatocelular, colestático o mezclado), el tratamiento con olanzapina debe discontinuarse.

### Neutropenia

Debe tenerse precaución en pacientes con conteos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier razón, en los pacientes que reciben medicamentos que se conocen causan neutropenia, en pacientes con historia de depresión/toxicidad de la médula ósea inducida por fármacos, en pacientes con depresión de la médula ósea causada por enfermedad, radioterapia o quimioterapia concomitante y en pacientes con condiciones hipereosinofílicas o con enfermedad mieloproliferativa. La neutropenia se ha reportado comúnmente cuando la olanzapina y el valproato se utilizan conjuntamente.

### Descontinuación del tratamiento

Los síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náusea, o vómito se han reportado raramente (el  $>0.01\%$  y  $<0.1\%$ ) cuando la olanzapina se discontinúa abruptamente.

### Intervalo QT

En ensayos clínicos, las prolongaciones significativas de QTc (corrección de Fridericia QT [QTcF]  $>500$  milisegundos [mseg] en cualquier momento de la línea post basal en pacientes con línea basal QTcF  $<500$  mseg) fueron no comunes (0.1% a 1%) en los pacientes tratados con olanzapina, sin diferencias significativas en los eventos cardiacos asociados comparados con el placebo. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando la olanzapina se prescribe con medicamentos que se conoce aumentan el intervalo QTc, especialmente en los ancianos, en pacientes con síndrome largo congénito de QT, paro cardíaco congestivo, hipertrofia del corazón, hipocaliemia o hipomagnesemia.

### Tromboembolismo

La asociación temporal del tratamiento con olanzapina y de tromboembolismo venoso se ha reportado infrecuentemente ( $>0.1\%$  y  $<1\%$ ). No se ha establecido una relación causal entre la ocurrencia de tromboembolismo venoso y el tratamiento con olanzapina. Sin embargo, debido a que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos para tromboembolismo venoso, todos los factores de riesgo posibles de tromboembolismo venoso, e.j. inmovilización de pacientes, deben ser identificados y tomar las medidas preventivas pertinentes.

### Actividad general SNC

Debido a los efectos primarios de la olanzapina sobre el SNC, se debe tener precaución adicional cuando se toma olanzapina en combinación con otros fármacos de acción central, incluyendo al alcohol. Como olanzapina muestra in vitro un antagonismo frente a la dopamina, puede antagonizar los efectos de agonistas de dopamina directos e indirectos.

#### Convulsiones

La olanzapina se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes que tienen antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que pueden disminuir el umbral convulsivo. Con rareza se han reportado convulsiones en dichos pacientes cuando se tratan con olanzapina. En la mayoría de estos casos se han reportado historia de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones.

#### Discinesia tardía

En estudios comparativos con una duración de un año o menos, la olanzapina se asoció con una incidencia estadística significativamente menor de discinesia derivada del tratamiento. Sin embargo, debido a que el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento en caso de que aparezcan signos o síntomas de discinesia tardía en un paciente. Estos síntomas pueden empeorar con el tiempo o incluso aparecer después de la suspensión del tratamiento.

#### Hipotensión postural

La hipotensión postural fue observada infrecuentemente en los ancianos en ensayos clínicos con olanzapina. Se recomienda medir periódicamente la presión arterial en pacientes mayores de 65 años.

#### Muerte súbita cardíaca

En informes posteriores a la comercialización con olanzapina, se ha reportado el acontecimiento de muerte súbita cardíaca en pacientes con olanzapina. En un estudio retrospectivo de observación de cohortes, el riesgo de muerte súbita cardíaca presunta en los pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble del riesgo de los pacientes que no usan antipsicóticos. En el estudio, el riesgo de olanzapina fue comparable con el riesgo de los antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis reunido.

#### Población pediátrica

Olanzapina no se indica para el uso en el tratamiento de niños y de adolescentes. Los estudios en pacientes con edad de 13-17 años demostraron varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en parámetros metabólicos y aumentos en niveles de la prolactina.

#### Lactosa

Olanzapina tabletas contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o mala absorción glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver precauciones.

#### **Efectos indeseables:**

Inflamación o hinchazón de la cara, brazos, manos, parte inferior de las piernas, pies, visión borrosa, cambio en la visión, cambios al caminar y en el balance, torpeza, dificultad para hablar, dificultad al tragar, babeo, deterioro de la visión, dificultad para sentarse, pérdida del balance, cara semejante a una máscara, temblor muscular, sacudidas, o rigidez, necesidad de mantenerse en movimiento, aumento de peso rápido, inquietud, arrastrar los pies, movimientos retardados, hablar arrastrando las palabras, rigidez de los brazos y piernas, tic-(movimientos entrecortados) de la cabeza, cara, boca, y cuello, hormigueo de las manos o pies, temblores o sacudida de los dedos, las manos, los pies, las piernas, o los brazos que tuercen los movimientos del cuerpo, movimientos incontrolados, especialmente de la cara, cuello y espalda, aumento o pérdida de peso inusual, dolor de la vejiga, orina sanguinolenta o turbia, contusión, ardor, caminar lento, picazón, entumecimiento, sensación de pinchazos y agujonazos, sensaciones de zumbido, dolor en el pecho, respiración difícil o trabajosa, dolor o ardor al orinar, vértigos, tono muscular excesivo, impulso frecuente de orinar, dolor de cabeza, incapacidad para mover los ojos, centelleo o espasmos crecientes de los

párpados, picazón de la vagina o del área genital, carencia de coordinación, zonas de la piel grandes planas, azules o púrpuras, pérdida de control de la vejiga, pérdida de memoria, dolor de la espalda o los costados, tensión o tirantez muscular, nerviosismo, dolor durante la relación sexual, sensación de golpes en los oídos, problemas de la memoria, movimientos musculares rítmicos lentos o rápidos, pulso o latidos cardíacos con golpeteo o irregulares, habla menos clara que lo habitual, sacar la lengua, descarga vaginal gruesa, blanca sin olor o con un olor suave, tirantez en el pecho, temblores.

#### **Posología y método de administración:**

Vía de administración: Oral

Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada para Olanzapina es 10 mg/día.

Episodio maníaco: La dosis inicial es 15 mg como una sola dosis diaria en monoterapia o 10 mg diarios en terapia combinada.

Prevención de recurrencia en trastorno bipolar: La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día. Para los pacientes que han estado recibiendo Olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, continuar la terapia para prevenir la recurrencia con la misma dosis. Si ocurre un nuevo episodio maníaco, mezclado o depresivo, el tratamiento de Olanzapina se debe continuar (con optimización de la dosis según sea necesario), con terapia suplementaria para tratar síntomas del humor, según lo indicado clínicamente.

Durante el tratamiento para la esquizofrenia, episodio maníaco, y prevención de la recurrencia en trastorno bipolar, la dosificación diaria se puede ajustar posteriormente en base al estado clínico individual dentro del rango de 5-20 mg/día. Un aumento a una dosis mayor que la dosis inicial recomendada se aconseja solamente después de una nueva valoración clínica apropiada y debe ocurrir generalmente en intervalos no menores de 24 horas.

Olanzapina puede administrarse sin tener en cuenta las comidas pues su absorción no está afectada por el alimento. Al discontinuar la olanzapina debe considerarse la disminución gradual de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

Para tales pacientes se debe considerar una dosis inicial más baja (5 mg). En casos de la insuficiencia hepática moderada (cirrosis, Child-Pugh clase A o B), la dosis inicial deben ser de 5 mg e incrementar solamente con precaución.

Población pediátrica: Olanzapina no se recomienda para uso en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad debido a que no existen datos sobre su seguridad y eficacia. Se ha reportado una gran magnitud de aumento de peso, lípidos y alteraciones de la prolactina en estudios a corto plazo de pacientes adolescentes que en estudios de pacientes adultos.

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

Los estudios de interacción solamente se han realizado en adultos.

Interacciones Potenciales que Afectan la Olanzapina

Puesto que la olanzapina es metabolizada por CYP1A2, las sustancias que pueden inducir específicamente o inhiben esta isoenzima pueden afectar a la farmacocinética de Olanzapina.

Inducción de CYP1A2: El metabolismo de olanzapina se puede inducir por fumar y por la carbamazepina, que pueden llevar a concentraciones reducidas de olanzapina. Solamente se ha observado un aclaramiento de la olanzapina leve a moderado. Las consecuencias clínicas son probablemente limitadas, pero se recomienda el monitoreo clínico y considerar un aumento de la dosis de la olanzapina si fuera necesario.

Inhibición de CYP1A2: Fluvoxamina, un inhibidor específico CYP1A2, se ha demostrado que inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El aumento promedio de la C<sub>max</sub> del olanzapina después de la fluvoxamina fue de 54% en no fumadores femeninos y el 77% en los fumadores masculinos. El aumento promedio en el ABC de olanzapina fue de 52% y 108%, respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial más baja de olanzapina en los pacientes que estén utilizando fluvoxamina o cualquier otro inhibidor CYP1A2, tal como ciprofloxacino. Debe considerarse una disminución de la dosis de olanzapina si se comienza un tratamiento con un inhibidor de CYP1A2.

Disminución de la biodisponibilidad: El carbón activado reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral en 50 a 60% y debe tomarse por lo menos 2 horas antes o después de la Olanzapina.

Potencial de la olanzapina para afectar otros medicamentos

La supervisión terapéutica de los niveles del plasma del valproato no indicó que se requiera ajuste de la dosificación del valproato después de la introducción de olanzapina concomitantemente.

Actividad general sobre el SNC:

Debido a los efectos primarios de la olanzapina sobre el SNC, se debe tener precaución adicional cuando se toma olanzapina en combinación con otros fármacos que puedan causar depresión del sistema nervioso, incluyendo al alcohol.

El uso concomitante del olanzapine con los productos medicinales anti-Parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia no se recomienda.

Intervalo de QTc: La precaución debe ser utilizada si el olanzapine se está administrando concomitante con los productos medicinales sabidos para aumentar

Intervalo QTc: Debe tenerse precaución si la olanzapine se administra conjuntamente con medicamentos que se conoce aumentan QTc.

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

No existen estudios adecuados ni bien controlados sobre la utilización de olanzapina en las mujeres embarazadas. Las pacientes deben ser advertidas para que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o si tienen intención de embarazarse mientras están en tratamiento con olanzapina. No obstante, debido a la limitada experiencia en humanos, este fármaco sólo se debe utilizar durante el embarazo cuando los posibles beneficios justifiquen el posible riesgo para el feto.

Los recién nacidos expuestos a los antipsicóticos (incluyendo olanzapina) durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de retiro que pueden variar en severidad y duración después del parto. Ha habido informes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, distress respiratorio, o trastorno en la alimentación. Por lo tanto, los recién nacidos deben ser supervisados cuidadosamente.

Lactancia: En un estudio sobre la lactancia materna en mujeres sanas, se observó que la olanzapina se excreta en la leche materna.

La exposición infantil promedio (mg/kg) en el estado estacionario se estimó en 1.8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Las pacientes deben ser aconsejadas de no amamantar a un niño 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 comunes en la sobredosis (incidencia de >10%) incluyen taquicardia, agitación/agresividad, disartria, varios síntomas extrapiramidales y nivel de conciencia reducido que se extiende de la sedación al coma.

Otras secuelas médicamente significativas de la sobredosis incluyen delirio, convulsión, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (el < 2% de caos de sobredosis) y paro cardiopulmonar. Los resultados fatales se han reportado para las sobredosis agudas de hasta 450 mg pero la supervivencia también se ha reportado después de una sobredosis aguda de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

Tratamiento de la Sobredosificación:

No hay antídoto específico para la olanzapina. La inducción del vómito no se recomienda. Pueden indicarse los procedimientos estándar para el manejo de una sobredosis (es decir lavado gástrico, administración del carbón activado). La administración concomitante del carbón activado fue demostrada para reducir la biodisponibilidad oral de olanzapina de 50 a 60%.

El tratamiento y la supervisión sintomáticos de la función del órgano vital se deben instituir según el cuadro clínico, incluyendo el tratamiento de la hipotensión y del colapso circulatorio y del soporte para la función respiratoria. No utilizar epinefrina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad betaagonista puesto que el estímulo beta puede empeorar la hipotensión. La supervisión cardiovascular es necesaria detectar arritmias posibles. La supervisión y el monitoreo médico estrechos deben continuar hasta que el paciente se recupere.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: N05AH03

Grupo farmacoterapéutico: Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas.

Olanzapina es un agente antipsicótico, antimaniaco y estabilizador del humor que demuestra un amplio perfil farmacológico en un número de sistemas receptores.

En los estudios preclínicos olanzapina mostró afinidades por receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A/C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopaminérgicos D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; muscarínicos colinérgicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$  adrenérgicos e histaminérgicos H<sub>1</sub>.

Los estudios sobre el comportamiento realizados con olanzapina en animales, indican un antagonismo colinérgico, serotoninérgico (5HT) y dopaminérgico, consistente con el perfil de unión a los receptores.

La olanzapina demostró una mayor afinidad *in vitro* hacia los receptores de serotonina 5HT<sub>2</sub>, así como una mayor actividad *in vivo* de serotonina 5HT<sub>2</sub> comparada con la afinidad y la actividad hacia los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina.

Los estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina redujo selectivamente la excitación de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A 10), mientras que tenía un escaso efecto sobre las vías estriadas (A9) involucradas en la función motora.

En un estudio indicativo de actividad antipsicótica, la olanzapina redujo la respuesta de anulación condicionada a dosis inferiores a las que producen catalepsia, efecto indicativo de reacciones motoras secundarias. A diferencia de otros agentes antipsicóticos, la olanzapina aumentó la respuesta en un ensayo "ansiolítico".

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

**Absorción**

Olanzapina se absorbe bien después de la administración oral, alcanzando concentraciones pico en el plasma dentro de las 5 y 8 horas. La absorción no se modifica por los alimentos. La biodisponibilidad oral absoluta relativa a la administración intravenosa no se ha determinado.

**Distribución**

La unión de la olanzapina a las proteínas plasmáticas fue cerca del 93% sobre un rango de concentración de unos 7 a 1000 ng/mL. Olanzapina se une predominantemente a la albúmina y a la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida.

**Biotransformación**

Olanzapina es metabolizada en el hígado por a través de vías de conjugación y oxidación. El metabolito circulante principal 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-desmetil y 2-hidroximetil; en estudios animales ambos exhiben significativamente menos actividad farmacológica *in vivo* que la Olanzapina. La actividad farmacológica predominante es de la Olanzapina original.

**Eliminación**

Después de la administración oral, la vida media de eliminación promedio terminal de la Olanzapina en sujetos sanos varía en base a la edad y al género.

En ancianos sanos (65 y más) contra sujetos no ancianos, la vida media de eliminación promedio fue prolongada (51.8 contra 33.8 horas) y el aclaramiento fue reducido (17.5 contra 18.2 L/h). La variabilidad farmacocinética observada en los ancianos está dentro del rango para los no ancianos. En 44 pacientes con esquizofrenia >65 años de edad, la dosificación de 5 a 20 mg/día no se asoció con ningún perfil característico de eventos adversos.

En sujetos femeninos contra masculinos, la vida media de eliminación promedio fue algo más prolongada (36.7 contra 32.3 horas) y el aclaramiento fue reducido (18.9 contra 27.3 L/h). Sin embargo, olanzapina (5-20 mg) demostró un perfil de seguridad comparable en los pacientes femeninos (n = 467) como en los masculinos (n = 869).

#### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <10 mL/min) contra sujetos sanos, no se encontró diferencia significativa en la vida media de eliminación promedio (37.7 contra 32.4 horas) o en el aclaramiento (21.2 contra 25.0 L/h). Un estudio de balance de masa mostró que aproximadamente el 57% de la olanzapina radiomarcada aparece en la orina, principalmente como metabolitos.

#### Población pediátrica

Adolescentes (edades de 13 a 17 años): La farmacocinética de la olanzapina es similar entre adolescentes y adultos. En estudios clínicos, la exposición promedio de olanzapina fue aproximadamente 27% más alta en adolescentes. Las diferencias demográficas entre los adolescentes y los adultos incluyeron un peso corporal promedio más bajo y que pocos adolescentes fueron fumadores. Estos factores posiblemente contribuyeron a la exposición promedio más alta observada en los adolescentes.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 24 de octubre de 2018.