

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	OLANZAPINA 5 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 tiras de AL/AL con 10 tabletas revestidas cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPHARMA PVT.LTD., Mumbai, India.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT.LTD., Mumbai, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-13-187-N05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	13 de noviembre 2013
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Olanzapina	5,0 mg
Lactosa monohidratada	40,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30° C. Protéjase de la luz y la humedad. No refrigerar.

### Indicaciones terapéuticas:

Adultos:

OLANZAPINA TABLETAS USP está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia.

OLANZAPINA TABLETAS USP es eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que han mostrado una respuesta inicial al tratamiento

OLANZAPINA TABLETAS USP está indicado para el tratamiento del episodio maníaco moderado o severo.

En pacientes cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina OLANZAPINA TABLETAS USP está indicado para la prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes en OLANZAPINA TABLETAS USP.

Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

OLANZAPINA TABLETAS USP contiene lactosa que está contraindicado en pacientes con galactosemia, con el síndrome de mala absorción de glucosa-galactosa o con insuficiencia de lactasa.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente puede tomar varios días a algunas semanas. Los pacientes deben ser estrechamente supervisados durante este período.

Psicosis relacionada con demencia y/o trastornos del comportamiento OLANZAPINA TABLETAS USP no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia y/o trastornos del comportamiento, y no se recomienda para su uso en este grupo particular de pacientes debido a un aumento de la mortalidad y el riesgo de accidente cerebrovascular. En los ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis relacionada con demencia y/ trastornos del comportamiento, se encontró un aumento de 2 veces en la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,5 % frente a 1,5 %, respectivamente). La mayor incidencia de muerte no estuvo asociada con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o la duración del tratamiento.

Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad > 65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o el uso concomitante de benzodicepinas. Sin embargo, la incidencia de muerte fue mayor en los tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo, independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, fueron reportados diversos eventos adversos cerebrovasculares (EACV) (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluyendo muertes. Se encontró un aumento de 3 veces en EACV en pacientes tratados con olanzapina en comparación con los pacientes tratados con placebo (1,3 % frente a 0,4 %, respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina - y placebo que experimentaron un evento cerebrovascular tenían factores de riesgo pre-existentes. Edad > 75 años y demencia tipo vascular/mixta fueron identificados como factores de riesgo para CVAE en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson La utilización de OLANZAPINA TABLETAS USP en el tratamiento de la dopamina agonista está asociada con psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, el empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y las alucinaciones fueron reportados los más comunes y con mayor frecuencia que con el placebo y olanzapina no fue más efectiva que el placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos.

### Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM)

SNM es un trastorno potencialmente mortal asociado con fármacos antipsicóticos. Raros casos reportados como SNM, se han recibido en asociación con OLANZAPINA **TABLETAS** USP. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de la creatinina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se debe suspender. Todos los medicamentos antipsicóticos, incluida olanzapina.

### Hiperglucemia y la diabetes

La hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de la diabetes, ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, se ha notificado en raras ocasiones, incluyendo algunos casos fatales. En algunos casos, se ha informado de un aumento previo en el peso corporal, lo que puede ser un factor predisponente. El seguimiento clínico apropiado es aconsejable, de acuerdo con las directrices de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, la medición de la glucosa en sangre al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier producto medicinal antipsicótico, incluido olanzapina, deben ser observados ante la aparición de signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si deteriora el control de la glucosa. El peso debe ser monitoreado regularmente, por ejemplo, al inicio del estudio, 4, 8 y 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y trimestral.

### Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones indeseables en los lípidos en pacientes tratados con OLANZAPINA **TABLETAS** USP en los ensayos clínicos controlados placebo. Estas alteraciones lipídicas deben tratarse como se considere clínicamente apropiado, sobre todo en pacientes con dislipidemia y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de trastornos de lípidos. Los pacientes tratados con cualquier producto medicinal antipsicótico, incluido olanzapina, deben ser controlados regularmente atendiendo los niveles de lípidos, de acuerdo con las directrices de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

### Actividad anticolinérgica

Aunque olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica *in vitro*, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, la experiencia clínica con OLANZAPINA **TABLETAS** USP en pacientes con enfermedades

concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba a pacientes con hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

#### Función hepática

Se han observado frecuentemente aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas, alanina transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), especialmente al inicio del tratamiento. Se debe tener precaución y seguimiento organizado en pacientes con niveles elevados de ALT y/o AST, en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática, en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. En los casos en que la hepatitis (incluyendo hepatocelular, colestásica o lesión hepática mixta) ha sido diagnosticada, tratamiento con OLANZAPINA TABLETAS USP debe ser interrumpido.

#### Neutropenia

Se debe tener precaución en pacientes con bajo conteo de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier razón en los pacientes que reciben medicamentos los cuales causan neutropenia, en pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea inducida por fármacos /toxicidad, en pacientes con depresión de la médula ósea causada por enfermedades concomitantes, en la radioterapia o quimioterapia concomitante, y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se ha reportado con frecuencia neutropenia cuando se utilizan concomitantemente OLANZAPINA TABLETAS USP y valproato.

#### Interrupción del tratamiento

Cuando el tratamiento con Olanzapina se interrumpe repentinamente se han notificado muy raramente (< 0,01 %), los síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos,

#### Intervalo QT

En los ensayos clínicos, las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección Fridericia QT [QTcF]  $\geq$  500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF <500 ms) fueron poco frecuentes (0,1 % a 1 %) en pacientes tratados con OLANZAPINA TABLETAS USP, sin diferencias significativas en los eventos cardíacos asociados en comparación con el placebo. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando OLANZAPINA TABLETAS USP se receta con medicamentos conocidos que prolongan el intervalo QTc, especialmente en los ancianos, en pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

## Tromboembolismo

Se ha reportado raramente una asociación temporal del tratamiento con olanzapina y el tromboembolismo venoso ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ). No se ha establecido una relación causal entre la aparición de tromboembolismo venoso y el tratamiento con olanzapina. Sin embargo, debido a que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos por tromboembolismo venoso, todos los posibles factores de riesgo del TEV, por ejemplo, la inmovilización del paciente, se deben identificar y tomar medidas preventivas.

## Actividad General sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos sobre el SNC primarios de OLANZAPINA TABLETAS USP, se debe tener precaución cuando se toma en combinación con otros medicamentos de acción central y el alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico *in vitro*, OLANZAPINA TABLETAS USP puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

## Convulsiones

OLANZAPINA TABLETAS USP debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o aquellos que están sujetos a factores que puedan disminuir el umbral convulsivo. Se han reportado que las convulsiones ocurren en raras ocasiones en los pacientes tratados con OLANZAPINA TABLETAS USP. En la mayoría de estos casos, se registraron antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

## Discinesia tardía

En estudios comparativos de un año de duración o menos, OLANZAPINA TABLETAS USP se asoció con una menor incidencia estadísticamente significativa del tratamiento emergente de discinesia. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con OLANZAPINA TABLETAS USP, debe considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la interrupción del tratamiento.

## Hipotensión Postural

La hipotensión postural se observó con poca frecuencia en las personas mayores en ensayos clínicos realizados con OLANZAPINA TABLETAS USP. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda que la presión arterial se mida periódicamente en pacientes mayores de 65 años.

## Muerte súbita cardíaca

En informes posteriores a la comercialización con OLANZAPINA TABLETAS USP, el evento de muerte súbita cardíaca se ha reportado en pacientes tratados con olanzapina. En un estudio de cohorte observacional retrospectivo, el riesgo de una supuesta muerte súbita cardíaca en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente dos veces el riesgo en

los pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo de OLANZAPINA TABLETAS USP fue comparable al riesgo de los antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis combinado.

#### Población pediátrica

OLANZAPINA TABLETAS USP no está indicado su uso en el tratamiento de niños y adolescentes. Los estudios realizados en pacientes de 13 -17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y el aumento de los niveles de prolactina. Los resultados a largo plazo asociados con estos eventos no han sido estudiados y permanecen sin conocerse.

OLANZAPINA TABLETAS USP debe utilizarse con precaución en pacientes diabéticos.

#### **Efectos indeseables:**

Cardiovascular: Hipotensión, taquicardia.

SNC: Somnolencia, agitación, insomnio, nerviosismo, hostilidad, acatisia, amnesia, deterioro de la articulación, euforia, tartamudez, discinesia tardía, ansiedad, espasmos.

Dermatológico: Erupción.

OONG: Ambliopía, blefaritis, lesión corneal.

GI: Estreñimiento, sequedad de boca, salivación, náuseas, vómitos, aumento del apetito.

GU: Síndrome premenstrual, hematuria, metrorragia, la incontinencia urinaria.

Hepático: Aumento de las PFH.

Metabólico: Aumento de peso, edema periférico, edema de las extremidades inferiores.

Respiratorio: Rinitis, tos, faringitis, disnea.

Otros: Dolor de cabeza, síndrome gripal, fiebre, mareos, dolor en las articulaciones y los músculos.

#### **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 una dosis diaria única en monoterapia o 10 mg diariamente en la terapia de combinación.

Prevención de la recurrencia en el desorden bipolar: La dosis inicial recomendada es 10 mg/día Para pacientes que han recibido olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, continuar la terapia para prevenir la reaparición de este a la misma dosis. Si ocurre un nuevo episodio maníaco, mixto, o depresivo, el tratamiento con olanzapina debe continuarse (con la optimización de dosis cuando se necesite), con la terapia suplementaria para tratar los síntomas de humor, según lo indicado clínicamente.

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, el episodio maníaco, y la prevención de la recurrencia en el desorden bipolar, la dosificación diaria puede ajustarse 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 la reevaluación

clínica apropiada y generalmente debe ocurrir a intervalos de no menos de 24 horas. Debe considerarse el perfilado gradual de la dosis al interrumpir el tratamiento con OLANZAPINA TABLETAS USP.

#### Población Pediátrica

OLANZAPINA TABLETAS USP no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se han reportado un mayor aumento en la ganancia de peso, en los lípidos y alteraciones de la prolactina en los estudios a corto plazo en pacientes adolescentes con respecto a los estudios realizados en adultos.

#### Pacientes ancianos

Una dosis inicial inferior (5 mg/día) no está indicada rutinariamente, pero debe ser considerada en personas de 65 o más cuando los factores clínicos están justificados.

#### Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

Se debe considerar para este tipo de pacientes una dosis inicial inferior (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, Child-Pugh clase A o B), la dosis inicial debe ser 5 mg y sólo incrementarse con precaución

#### Género

No es necesario alterar rutinariamente la dosis inicial y el rango de dosis para los pacientes femeninos en relación con los masculinos.

#### Fumadores

No es necesario altera rutinariamente la dosis inicial y el rango de dosis para los no fumadores en relación con los fumadores.

Cuando más de un factor está presente lo que podría resultar en enlentecimiento del metabolismo (sexo femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis inicial. Aumento de la dosis, si está indicado, debe efectuarse con prudencia en estos pacientes.

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

Los riesgos de utilizar OLANZAPINA TABLETAS en combinación con otros medicamentos no han sido evaluados ampliamente en estudios sistemáticos.

Posibilidad de otros medicamentos para afectar OLANZAPINA TABLETAS:

Diazepam: La coadministración de diazepam potencia la hipotensión ortostática observada con olanzapina.

Cimetidine and Antiácidos: Las dosis únicas de cimetidina (800 mg) o de aluminio y magnesio que contienen los antiácidos no afectan la biodisponibilidad oral de olanzapina.

Inductores de CYP1A2: La terapia con carbamazepina (200 mg bid) provoca un aumento de aproximadamente el 50 % en el aclaramiento de olanzapina. Este aumento es debido al hecho de que carbamazepina es un inductor potente de la actividad de CYP1A2. Dosis

diarias más altas de carbamazepina pueden causar un incremento aún mayor en el aclaramiento de olanzapina.

Alcohol: Etanol (45 mg/70 kg dosis única) no tuvo un efecto sobre la farmacocinética de olanzapina. La co-administración de alcohol (es decir, etanol) con OLANZAPINA TABLETAS potenció la hipotensión ortostática observada con olanzapina.

Inhibidores de CYP1A2

Fluvoxamina: Fluvoxamina, un inhibidor de CYP1A2, disminuye el aclaramiento de olanzapina. Esto se traduce en un aumento medio de la  $C_{max}$  de olanzapina seguido la administración de fluvoxamina, el 54 % en mujeres no fumadoras y el 77 % en varones fumadores. El incremento medio de ABC de olanzapina es de 52 % y 108 %, respectivamente. Deben considerarse dosis bajas de OLANZAPINA TABLETAS en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fluvoxamina.

Inhibidores de CYP2D6

Fluoxetina: Fluoxetina (60 mg en dosis única o 60 mg en dosis diaria durante 8 días) provoca un pequeño aumento (media 16 %) en la concentración máxima de olanzapina y una pequeña disminución (media 16 %) en el aclaramiento de olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad global entre los individuos, y por lo tanto no se recomienda la modificación de la dosis como rutina.

Warfarina: Warfarina (20 mg en dosis única) no afecta la farmacocinética de OLANZAPINA TABLETAS.

Inductores de CYP1A2 o Glucuronil transferasa: Omeprazol y rifampicina, pueden causar un aumento en el aclaramiento de olanzapina.

Carbón: La administración de carbón activado (1 g) redujo la  $C_{máx}$  y el ABC de olanzapina oral por aproximadamente 60 %. Como los niveles máximos de olanzapina no se obtienen normalmente hasta alrededor de 6 horas después de la dosis, el carbón puede ser un tratamiento útil para la sobredosis con OLANZAPINA TABLETAS.

Posibilidad de que OLANZAPINA TABLETAS afecte a otros medicamentos:

Drogas que actúan sobre el SNC: Dados los efectos primarios sobre el SNC de olanzapina, se debe tener precaución cuando se toma OLANZAPINA TABLETAS en combinación con otros fármacos de acción central o con alcohol.

Agentes Antihipertensivos: OLANZAPINA TABLETAS, debido a su potencial para inducir hipotensión, pueden aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Levodopa y Agonistas de Dopamina: Olanzapina puede antagonizar los efectos de la levodopa y los agonistas de la dopamina.

**Litio:** Las dosis múltiples de OLANZAPINA TABLETAS (10 mg durante 8 días) no tuvieron influencia sobre la cinética de litio. Por lo tanto, la administración concomitante de OLANZAPINA TABLETAS no requiere ajuste de la dosis de litio.

**Valproato:** OLANZAPINA TABLETAS (10 mg al día durante 2 semanas) no afectó las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de valproato. Por lo tanto, la administración concomitante de OLANZAPINA TABLETAS no requiere ajuste de la dosis de valproato.

**Efecto de OLANZAPINA TABLETAS de Enzimas que metabolizan Medicamentos:** Los estudios *in vitro* que utilizan microsomas de hígado humano sugieren que olanzapina posee un pequeño potencial para inhibir el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Por lo tanto, es poco probable que olanzapina cause interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

**Imipramina:** Las dosis únicas de OLANZAPINA TABLETAS no afectaron la farmacocinética de imipramina o su metabolito activo desipramina.

**Warfarina:** Dosis únicas de OLANZAPINA TABLETAS no afectó la farmacocinética de warfarina.

**Diazepam:** OLANZAPINA TABLETAS no influyó en la farmacocinética de diazepam o de su metabolito activo N-desmetildiazepam. Sin embargo, diazepam co-administrado con OLANZAPINA TABLETAS aumentó la hipotensión ortostática observada con cualquiera de los fármacos cuando se administran por sí solos.

**Alcohol:** Las dosis múltiples de OLANZAPINA TABLETAS no influyeron en la cinética del etanol.

**Biperideno:** Las dosis múltiples de OLANZAPINA TABLETAS no influyeron en la cinética de biperideno.

**Teofilina:** Las dosis múltiples de OLANZAPINA TABLETAS no afectaron la farmacocinética de la teofilina o sus metabolitos.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: Categoría C

**Efectos Teratogénicos:**

En los estudios de reproducción oral en ratas a dosis de hasta 18 mg/kg/día y en conejos a dosis de hasta 30 mg/kg/día (9 y 30 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m<sup>2</sup>, respectivamente) no se observó ninguna evidencia de teratogenicidad. En un estudio oral de teratología en rata, se observaron reabsorciones tempranas y un mayor número de fetos no viables a una dosis de 18 mg/kg/día (9 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m<sup>2</sup>). La gestación fue prolongada a 10 mg/kg/día (5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m<sup>2</sup>). En un estudio oral de teratología en conejo, la toxicidad fetal

(manifestada como aumento de la resorción y se utilizó la dosis oral diaria sobre una base de mg/m<sup>2</sup>). Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se produce transferencia placentaria de olanzapina en las crías de rata.

No existen estudios adecuados y bien controlados con olanzapina en las mujeres embarazadas. Se observaron siete embarazos durante los ensayos clínicos con olanzapina, de los cuales 2 resultaron en nacimientos normales, 1 en muerte neonatal debido a un defecto cardiovascular, 3 en abortos terapéuticos, y 1 aborto espontáneo.

**Efectos No teratogénicos:**

Los recién nacidos expuestos a olanzapina, durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotensión, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y el trastorno en la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en intensidad, mientras que en algunos casos los síntomas han sido autolimitados, en otros casos los recién nacidos han requerido el apoyo de la unidad de cuidado intensivo y hospitalización prolongada.

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

**Lactancia:**

En un estudio con mujeres sanas en periodo de lactancia, olanzapina fue excretada en la leche materna. La dosis media fue estimada en el lactante en el estado estacionario en un 1,8 % de la dosis materna de olanzapina. Se recomienda que las mujeres que son tratadas con olanzapina no deben amamantar a un bebé.

**Uso pediátrico:**

En comparación con los pacientes de los ensayos clínicos de adultos, los adolescentes fueron propensos a ganar más peso, experimentaron mayor sedación, y poseen un mayor aumento en los niveles de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, prolactina y las transaminasas hepática. Al decidir entre las alternativas de tratamiento disponibles para los adolescentes, los médicos deben considerar el aumento del potencial (en los adolescentes en comparación con los adultos) para el aumento de peso y la hiperlipidemia.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de olanzapina en niños < 13 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de olanzapina en combinación con fluoxetina en niños y adolescentes < 18 años de edad.

**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:

Síntomas muy comunes en la sobredosis (incidencia > 10 %) incluyen taquicardia, agitación / agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma.

Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas incluyen delirio, convulsiones, coma, posible Síndrome Neuroléptico Maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (< 2 % de los casos de sobredosis) y paro cardiopulmonar. Se han notificado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades tan bajas como 450 mg, pero la supervivencia también se ha reportado tras sobredosis agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

Tratamiento de la sobredosis:

No existe un antídoto específico para olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Los procedimientos estándar para el control de la sobredosis pueden ser indicados (por ejemplo lavado gástrico, administración de carbón activado). La administración concomitante de carbón activado demostró reducir la biodisponibilidad oral de olanzapina en un 50 a 60 %.

Deben ser instituidos el tratamiento sintomático y supervisar las funciones vitales según la situación clínica, que incluye el tratamiento de la hipotensión, el colapso circulatorio y el apoyo de la función respiratoria. No se debe utilizar epinefrina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad agonista beta, puesto que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión. Es necesario el control cardiovascular para detectar posibles arritmias. La supervisión médica estricta y el monitoreo debe continuarse hasta que el paciente se recupere.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: N05AH03 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<sub>2</sub>.

Olanzapina es un antagonista monoaminérgico selectivo con una fuerte afinidad por la serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, receptores 5-HT<sub>2C</sub>, dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, y receptores D<sub>4</sub>.

Olanzapina se une débilmente al ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA<sub>A</sub>), los receptores de benzodiazepinas (BZD) y beta-adrenérgico.

La alta afinidad de unión a Olanzapina, y el antagonismo de, receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub>, y M<sub>5</sub> pueden explicar sus efectos anticolinérgicos.

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

El antagonismo de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina y adrenérgicos alfa<sub>1</sub>. 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.

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

Desechar cualquier remanente no utilizado.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2019.