

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 2,5 mg de olanzapina.

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

ZYPREXA 2,5 mg se presenta en comprimidos redondos, blancos, recubiertos; llevan impresa la leyenda "Lilly" y el código numérico "4112" de identificación.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1.1 Indicaciones terapéuticas

La olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

La olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial.

La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco moderado o severo.

La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina (ver epígrafe 5.1).

4.1.2 Más información sobre ensayos clínicos

En un estudio comparativo, doble ciego, multinacional de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos relacionados que incluía 1.481 pacientes con diferentes grados de síntomas depresivos asociados (puntuación media basal en la escala de Montgomery-Asberg de valoración de la depresión de 16,6), un análisis secundario prospectivo del cambio en la puntuación desde la basal hasta el punto final en dicha escala, demostró una mejoría estadísticamente significativa ($p=0,001$) que favorecía a olanzapina (-6,0) en comparación con haloperidol (-3,1).

4.2 Posología y forma de administración

Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg al día.

Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg al día en el tratamiento de combinación (ver epígrafe 5.1).

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día.

En los pacientes que han estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, continuar con la misma dosis en el tratamiento para prevención de las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas la dosis diaria podría ajustarse posteriormente, basándose en el estado clínico del paciente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día. Solo se recomienda un aumento a una dosis mayor que la dosis recomendada de inicio tras evaluar adecuadamente, de nuevo, desde un punto de vista clínico y se debería realizar, en general, a intervalos no menores de 24 horas. Olanzapina puede ser administrada con o sin comidas ya que los alimentos no afectan su absorción. Se debería considerar una disminución gradual de la dosis a la hora de abandonar el tratamiento con olanzapina.

Niños y adolescentes : no se ha investigado el efecto de la olanzapina en sujetos menores de 18 años.

Ancianos: Una dosis inicial inferior (5 mg/día) no está indicada de rutina, pero debe ser considerada en personas de 65 años o más cuando los factores clínicos lo requieran (ver también epígrafe 4.4)

Pacientes con alteraciones de la función renal y/o hepática: debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg) en este tipo de pacientes. En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis de comienzo debe ser 5 mg y los incrementos se deben hacer siempre con precaución.

Sexo: Generalmente, en las mujeres no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los hombres.

Fumadores: Generalmente, en los no fumadores no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores.

Cuando esté presente más de un factor que pueda resultar en enlentecimiento del metabolismo (sexo femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

(Ver también los epígrafes 4.5 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la olanzapina o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En muy raras ocasiones se han comunicado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace fatal. En algunos casos se ha informado de un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor predisponente. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado especialmente de los pacientes diabéticos y pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

Se han comunicado, muy escasamente (<0.01%), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente. Debe considerarse una reducción gradual de la dosis al retirar el tratamiento con olanzapina.

Enfermedades concomitantes: aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica *in vitro*, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de acontecimientos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes con hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se ha comunicado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, muy frecuentemente y con mayor frecuencia que con placebo (ver también epígrafe 4.8 Reacciones adversas), y olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, no recomendándose su uso en este grupo particular de pacientes debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5 % vs 1,5 % respectivamente). La mayor incidencia de muerte no estuvo asociada con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un incremento en la mortalidad incluyen, edad >65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se comunicaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3 % vs 0,4 % respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad mayor de 75 años y la demencia de tipo vascular / mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes durante este periodo.

Lactosa: los comprimidos de Zyprexa contienen lactosa.

Frecuentemente se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las transaminasas hepáticas, ALT, AST, especialmente en los tratamientos iniciales. Se deben tomar precauciones en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Se debe hacer un seguimiento y considerar la reducción de la dosis cuando se produzca durante el tratamiento una elevación de ALT y/o AST. Cuando se diagnostique hepatitis se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Como con otros neurolépticos, se deben tomar precauciones en pacientes con recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han comunicado frecuentemente casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato (ver epígrafe 4.8).

Existen pocos datos referentes al uso conjunto de litio y valproato (ver epígrafe 5.1). No hay datos disponibles referentes al uso de olanzapina y carbamacepina como terapia conjunta, sin embargo se ha realizado un estudio farmacocinético (ver epígrafe 4.5).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): el SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con la medicación antipsicótica. En raras ocasiones se han recogido casos, identificados como SNM, en asociación con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatin-fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluso la olanzapina.

La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. Se ha descrito que en raras ocasiones aparecen convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía: en estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorarse temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el SNC, se recomienda prudencia cuando se combine este medicamento con otros de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico *in vitro*, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma infrecuente. Como con otros antipsicóticos, se recomienda medir la presión arterial periódicamente en pacientes mayores de 65 años.

En los ensayos clínicos la olanzapina no se asoció con un aumento persistente de los intervalos QT absolutos. Sólo 8 de los 1.685 sujetos estudiados habían experimentado un aumento del intervalo QT_c en ocasiones múltiples. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT_c, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que pueden producir depresión del sistema nervioso central.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina: ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

Inducción del CYP1A2: El tabaco y la carbamacepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y considerar, si fuera necesario, un incremento de la dosis de olanzapina. (Ver epígrafe 4.2).

Inhibición del CYP1A2: Fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, ha demostrado inhibir significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la concentración máxima de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores. El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes en tratamiento con fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Disminución de la biodisponibilidad: El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60 % y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina.

No se ha hallado un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina con fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o cimetidina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos: la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 *in vitro* (e.j. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios *in vivo* donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: no hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Muy escasamente, se han recibido comunicaciones espontáneas de temblor, hipertonía, letargo y somnolencia en lactantes cuyas madres habían usado olanzapina durante el tercer trimestre.

Lactancia: en un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La media de exposición en equilibrio (mg/kg) del lactante se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas muy frecuentes (>10%) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia y aumento de peso.

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina estuvo asociado con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares comparados con placebo (ver también el epígrafe 4.4). Las reacciones adversas muy frecuentes (>10%) asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron frecuentemente (1-10%) neumonía e incontinencia urinaria.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson, se ha comunicado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, muy frecuentemente, y con mayor frecuencia que con placebo.

En un ensayo clínico realizado con pacientes con manía bipolar, la terapia combinada de valproato con olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4.1%; los niveles plasmáticos elevados de valproato podrían ser un factor potencialmente asociado. La olanzapina administrada con litio o valproato dio lugar a unos niveles aumentados (>10%) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron comunicados frecuentemente (1% al 10%). Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato ocurrió un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal en el 17,4% de los pacientes, desde el momento basal, durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento con olanzapina durante un largo periodo de tiempo (más de 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de $\geq 7\%$ del peso, desde el valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado en base a los acontecimientos adversos comunicados y a las investigaciones de los ensayos clínicos.

<p>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo <i>Frecuente (1-10%):</i> eosinofilia</p>
<p>Trastornos del metabolismo y nutrición <i>Muy frecuentes (>10%):</i> aumento de peso <i>Frecuentes (1-10%):</i> aumento del apetito, niveles de glucosa elevados (ver nota 1), niveles de triglicéridos elevados.</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes (>10%):</i> somnolencia, <i>Frecuentes (1-10%):</i> discinesia, acatisia, parkinsonismo, disquinesia. (Ver también nota 2 a continuación).</p>
<p>Trastornos cardiacos <i>Nada frecuentes (0,1-1%):</i> bradicardia con o sin hipotensión o síncope.</p>
<p>Trastornos vasculares <i>Frecuentes (1-10%):</i> hipotensión ortostática.</p>
<p>Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes (1-10%):</i> efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca.</p>
<p>Trastornos hepatobiliares <i>Frecuentes (1-10%):</i> aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver también el epígrafe 4.4.).</p>
<p>Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos <i>Nada frecuentes (0,1-1%):</i> reacciones de fotosensibilidad.</p>
<p>Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración <i>Frecuentes (1-10%):</i> astenia, edema.</p>
<p>Investigaciones <i>Muy frecuentes (>10%):</i> aumento de los niveles plasmáticos de prolactina, muy raramente asociados a manifestaciones clínicas (por ejemplo, ginecomastia, galactorrea y aumento del tamaño de las mamas). En la mayoría de los pacientes, los niveles volvieron a sus intervalos normales sin que fuese necesario suspender el tratamiento. <i>Nada frecuentes (0,1-1%):</i> niveles elevados de creatinfosfoquinasa.</p>

¹ En ensayos clínicos con olanzapina en más de 5.000 pacientes sin ayunar que presentaban niveles basales de glucosa en sangre $\leq 7,8$ mmol/l, la incidencia de niveles de glucosa en sangre ≥ 11 mmol/l (indicadores de diabetes) fue del 1,0% en comparación con el 0,9% observado con placebo. La incidencia de niveles de glucosa en sangre $\geq 8,9$ mmol/l pero ≤ 11 mmol/l (indicadores de hiperglucemia) fue del 2,0%, en comparación con el 1,6% observada con placebo. Se ha comunicado hiperglucemia como un acontecimiento espontáneo en muy escasas ocasiones ($<0,01\%$).

² En ensayos clínicos la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numericamente mayor pero sin diferencia estadísticamente significativa de la de placebo. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de parkinsonismo, acatisia y distonía en comparación con dosis correspondientes de haloperidol. En ausencia de información detallada de antecedentes individuales sobre alteraciones del movimiento de tipo extrapiramidal, agudas y tardías, en la actualidad no se puede llegar a la conclusión de que olanzapina produzca menos discinesia tardía y/u otros síndromes extrapiramidales tardíos.

La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado en base a las comunicaciones espontáneas después de la comercialización.

<p>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo Escasas (0,01-0,1%): leucopenia <i>Muy escasas (<0,01%):</i> trombocitopenia. Neutropenia.</p>
<p>Trastornos del sistema inmunitario Muy escasas (<0,01%): reacción alérgica(e.j. reacción anafilactode, angioedema, prurito urticaria.)</p>
<p>Trastornos del metabolismo y nutrición <i>Muy escasas (<0,01%):</i> en muy raras ocasiones se ha comunicado espontáneamente hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace fatal (ver también nota 1 antes mencionada y epígrafe 4.4.). Hipertrigliceridemia.</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso <i>Escasas (0,01-0,1%):</i> se ha informado de la aparición de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina en raras ocasiones. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones. <i>Muy escasas (<0,01%):</i> se han recogido casos, identificados como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), en asociación con olanzapina (ver también epígrafe 4.4). Se han comunicado, muy escasamente, parkinsonismo, distonía y discinesia tardía. Se han comunicado, muy escasamente, síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente.</p>
<p>Trastornos gastrointestinales <i>Muy escasas (<0,01%):</i> pancreatitis.</p>
<p>Trastornos hepatobiliares <i>Muy escasas (<0,01%):</i> hepatitis.</p>
<p>Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos <i>Escasas (0,01-0,1%):</i> rash</p>
<p>Trastornos renales y urinarios <i>Muy escasas (<0,01%):</i> Dificultad para iniciar la micción.</p>
<p>Trastornos del sistema reproductor y de la mama <i>Muy escasas (<0,01%):</i> priapismo</p>

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

Entre los síntomas muy comunes de la sobredosis (con una incidencia > 10%) se encuentran: 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 son delirium, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (< del 2% de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Se han comunicado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades bajas, por ejemplo 450 mg, aunque también se han comunicado casos de supervivencia tras sobredosis agudas de 1.500 mg.

Tratamiento de la sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipsicótico, ATC código N05A H03.

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

En estudios preclínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades (K_i ; < 100 nM) por los receptores de serotonina $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; receptores de dopamina D_1 , D_2 , D_3 , D_4 y D_5 ; receptores muscarínicos colinérgicos m1-m5; receptores α_1 adrenérgicos y receptores de histamina H1. Los estudios de comportamiento con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, colinérgico y dopaminérgico concordante con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró una afinidad *in vitro* mayor sobre los receptores de serotonina $5HT_2$ que en los receptores de dopamina D_2 y mayor actividad *in vivo* en los modelos de $5HT_2$ que en los de D_2 . Estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. La olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras. Al contrario que algunos agentes antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en un test “ansiolítico”.

En un estudio de tomografía por emisión de positrones (TEP) de dosis única (10 mg) en voluntarios sanos, la olanzapina produjo una ocupación de los receptores $5HT_{2A}$ mayor que la de los receptores de dopamina D_2 . Además, un estudio de imagen por SPECT en pacientes esquizofrénicos reveló que los pacientes con respuesta a olanzapina presentaban una ocupación de receptores D_2 en estriado menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.

Olanzapina se asoció con mayores mejorías de forma estadísticamente significativa, tanto en síntomas positivos como en negativos, en los dos ensayos controlados con placebo y en 2 de tres ensayos controlados con un comparador activo en más de 2.900 pacientes esquizofrénicos que presentaban tanto síntomas positivos como negativos.

Olanzapina demostró una eficacia superior a placebo y valproato semisódico a la hora de reducir los síntomas maníacos más allá de las tres semanas, en pacientes con episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar. Olanzapina también demostró unos resultados de eficacia comparables a haloperidol en términos de la proporción de pacientes en remisión de los síntomas de manía y depresión a las 6 y 12 semanas. En un estudio de tratamiento de combinación con pacientes tratados con litio o valproato durante al menos dos semanas, la adición de 10 mg de olanzapina (tratamiento en combinación con litio o valproato) dio lugar, después de 6 semanas, a una mayor reducción de los síntomas de manía que litio o valproato en monoterapia.

En un estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes con episodio maniaco que alcanzaron la remisión con olanzapina y después fueron aleatorizados a olanzapina o placebo, la olanzapina demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en el criterio principal de valoración de la recaída en el trastorno bipolar. La olanzapina también mostró una ventaja estadísticamente significativa frente a placebo en lo referente tanto a la recaída al episodio maníaco como a la recaída al episodio depresivo.

En un segundo estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes con episodio maniaco que alcanzaron la remisión con una combinación de olanzapina y litio y fueron luego aleatorizados a olanzapina o a litio en monoterapia, la olanzapina no fue estadísticamente inferior a litio en el criterio principal de valoración de la recaída (olanzapina 30.0 %,litio 38,3%; $p = 0.055$).

En un estudio de prevención de recaídas con tratamiento de combinación de 18 meses de duración en pacientes con episodio maníaco o mixto estabilizados con olanzapina y estabilizadores del ánimo (litio o valproato), el tratamiento de combinación de larga duración con olanzapina y litio o valproato no fue significativamente superior estadísticamente a litio o valproato en monoterapia atendiendo al criterio sintomático de retraso de la recaída en el trastorno bipolar.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La olanzapina se absorbe bien después de su administración oral; la concentración plasmática máxima se alcanza en un plazo de 5 a 8 horas. Su absorción no se modifica con la ingesta. No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta relacionada con la administración intravenosa.

La olanzapina se metaboliza en el hígado a través de reacciones de conjugación y oxidación. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, que no traspasa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la síntesis de los metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo ambos mostraron una actividad farmacológica *in vivo* significativamente menor que olanzapina en estudios en animales. La actividad farmacológica predominante deriva del fármaco progenitor olanzapina. Después de la administración oral, la vida media terminal de eliminación media de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el sexo.

En sujetos sanos de edad avanzada (65 o más años) en comparación con sujetos más jóvenes la vida media de eliminación media estaba prolongada (51,8 frente a 33,8 horas) y el aclaramiento estaba reducido (17,5 frente a 18,2 litros/hora). La variabilidad farmacocinética observada en los sujetos de edad avanzada está comprendida en el rango de los no ancianos. En 44 pacientes con esquizofrenia, mayores de 65 años, la dosis de 5 a 20 mg/día no se asoció con ningún perfil diferenciado de reacciones adversas.

En mujeres, comparando con los resultados en hombres, la vida media de eliminación media estaba prolongada en cierta medida (36,7 frente a 32,3 horas) y el aclaramiento se redujo (18,9 frente a 27,3 l/hora). Sin embargo, la olanzapina (5-20 mg) presentó un perfil de seguridad comparable tanto en mujeres (n=467) como en hombres (n=869).

En pacientes con deterioro renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) comparados con pacientes sanos, no hubo diferencia significativa ni en la vida media de eliminación media (37,7 frente a 32,4 horas) ni en el aclaramiento (21,2 frente a 25,0 l/hora). Un estudio de balance de masas ha demostrado que aproximadamente el 57 % de la olanzapina radiactiva se elimina en la orina, principalmente en forma de metabolitos.

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

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

El aclaramiento plasmático de la olanzapina es menor en los ancianos que en los sujetos jóvenes, en las mujeres que en los varones y en los no fumadores que en los fumadores. Sin embargo, el impacto de la edad, el sexo o el tabaco sobre el aclaramiento y la vida media de la olanzapina es pequeño en comparación con la variabilidad global entre los diferentes sujetos.

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda (dosis únicas)

Los signos de la toxicidad oral en los roedores son característicos de los compuestos neurolépticos potentes: hipoactividad, coma, temblores, convulsiones clónicas, salivación y reducción del aumento de peso. La mediana de las dosis letales fue aproximadamente 210 mg/kg (ratones) y 175 mg/kg (ratas). Los perros toleraron una dosis oral única de hasta 100 mg/kg sin sufrir mortalidad. Los signos clínicos consistieron en sedación, ataxia, temblores, taquicardia, aumento del trabajo respiratorio, miosis y anorexia. En los monos, las dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg causaron un estado de postración y las dosis mayores, de semi-inconsciencia.

Toxicidad de las dosis múltiples

Durante los estudios de hasta 3 meses de duración realizados en ratones y de hasta 1 año en ratas y perros, los efectos predominantes consistieron en depresión del SNC y efectos anticolinérgicos así como alteraciones hematológicas periféricas. Los animales desarrollaron tolerancia a la depresión del SNC. Las dosis altas redujeron los parámetros del crecimiento. Entre los efectos reversibles que están en consonancia con el aumento de la prolactina en la rata se encontraban la disminución del peso de los ovarios y del útero y los cambios morfológicos en el epitelio de la vagina y en la glándula mamaria.

Toxicidad hematológica: en todas las especies se observaron cambios en los parámetros hematológicos, incluidas una reducción dosis-dependiente de los leucocitos circulantes en ratones, y una reducción inespecífica en los leucocitos circulantes de la rata. Sin embargo, no se hallaron signos de citotoxicidad medular. Algunos perros tratados con 8 ó 10 mg/kg/día experimentaron neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibles (la exposición total a olanzapina (AUC) es de 12 a 15 veces superior que la de un hombre que reciba una dosis de 12 mg). En los perros con citopenia no se advirtieron efectos adversos sobre las células progenitoras o en estado de proliferación de la médula ósea.

Toxicidad sobre la función reproductora

La olanzapina no ha presentado efecto teratógeno. El estado de sedación modificó la conducta de apareamiento en las ratas macho. Los ciclos menstruales en la rata se alteraron con dosis de 1,1

mg/kg (3 veces la dosis máxima en humanos) y los parámetros de la función reproductora, con dosis de 3 mg/kg (9 veces la dosis máxima en humanos). La descendencia de las ratas tratadas con olanzapina mostró un retraso en el desarrollo fetal así como una disminución transitoria en el grado de actividad.

Mutagenicidad

La olanzapina no ha presentado actividad mutagénica ni tampoco actividad clastogénica en una amplia serie de pruebas normalizadas, entre otras, ensayos de mutación bacteriana y ensayos *in vitro* e *in vivo* con mamíferos.

Carcinogénesis

Olanzapina no es carcinogénica de acuerdo con los estudios llevados a cabo en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa
Crospovidona
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Mezcla de color blanco (hipromelosa, dióxido de titanio E171, macrogol, polisorbato 80)
Cera de carnauba
Tinta azul comestible (shellac, macrogol, color índigo carmín E132)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blíster

Los comprimidos de ZYPREXA 2,5 mg se envasan en blisters de aluminio formados en frío de 28 ó 56 comprimidos por envase.

Puede que no estén comercializadas todas las presentaciones en todos los países.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/022/002 ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos recubiertos - 28 comprimidos recubiertos, por caja.

EU/1/96/022/xxx ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos recubiertos - 56 comprimidos recubiertos por caja.

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

20 de Noviembre de 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO