

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA IM OLANZAPINA 10mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable
Via intramuscular

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Conforme a la última fórmula aprobada

Cada vial contiene 10 mg de olanzapina. Después de la reconstitución cada mililitro de la solución contiene 5 mg de olanzapina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.
Polvo liofilizado amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**Adultos

ZYPREXA polvo para solución inyectable está indicado para el control rápido de la agitación y los comportamientos alterados en pacientes que presentan esquizofrenia o episodio maniaco, cuando no es adecuado el tratamiento oral. Tan pronto como sea posible, se debe interrumpir el tratamiento con ZYPREXA polvo para solución inyectable, iniciándose el tratamiento con olanzapina por vía oral.

4.2 Posología, dosificación y forma de administraciónAdultos

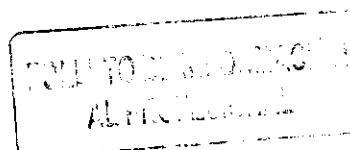
Para inyección intramuscular. No administrar por vía intravenosa ni subcutánea. ZYPREXA polvo para solución inyectable está únicamente indicado para tratamiento a corto plazo, hasta un máximo de tres días consecutivos.

La dosis máxima diaria de olanzapina (incluyendo todas las formulaciones) es de 20 mg.

La dosis inicial recomendada para la inyección de olanzapina es de 10 mg, administrada en una sola inyección intramuscular. Se puede administrar una dosis inferior (5 mg o 7,5 mg) a la recomendada, según el estado clínico del individuo, debiendo tenerse también en cuenta los medicamentos ya administrados tanto para el tratamiento de mantenimiento como para el tratamiento agudo (ver sección 4.4) Se puede administrar una segunda inyección de 5-10 mg, dos horas después de la primera inyección, según el estado clínico del individuo. No se deben administrar más de 3 inyecciones en cada periodo de 24 horas y no se debe superar la dosis máxima diaria de 20 mg de olanzapina (incluyendo todas las formulaciones).

ZYPREXA polvo para solución inyectable se debe reconstituir siguiendo las instrucciones de la sección 6.6.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
- 1 AGO 2020
N° Ref.: MT1430912/20
Firma Profesional: _____



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

Para más información sobre el tratamiento con olanzapina oral (5 mg a 20 mg diarios), ver el folleto de información al profesional de ZYPREXA comprimidos recubiertos o ZYPREXA Zydys tabletas dispersables..

Poblaciones especiales

Edad avanzada

La dosis inicial recomendada en ancianos (>60 años) es de 2,5 - 5 mg. Según el estado clínico del individuo (ver sección 4.4), se puede administrar una segunda inyección, 2,5 - 5 mg, dos horas después de la primera. No se deben administrar más de 3 inyecciones en cada periodo de 24 horas, y no se debe superar la dosis máxima diaria de 20 mg de olanzapina (incluyendo todas las formulaciones).

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse una dosis inicial inferior (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh A o B), la dosis inicial debería ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina (ver sección 4.5).

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis. En estos pacientes, se debe tener precaución cuando se considere indicado administrar inyecciones adicionales.

(Ver secciones 4.5 y 5.2).

Población pediátrica

No hay experiencia en niños. ZYPREXA polvo para solución inyectable no está recomendado para su uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

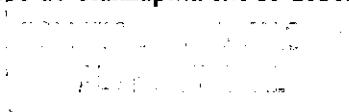
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la eficacia de olanzapina intramuscular en pacientes con agitación y comportamientos alterados distintos a la esquizofrenia o al episodio maníaco.

Condiciones médicas inestables

No se debe administrar olanzapina intramuscular (IM) a pacientes con condiciones médicas inestables, como infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, hipotensión grave y/o bradicardia, síndrome del seno enfermo o tras una operación de corazón. Si estas condiciones, relativas al historial médico del paciente no se pueden determinar, los riesgos y beneficios de olanzapina IM se deben considerar frente a otros tratamientos alternativos.



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

Uso concomitante de benzodiazepinas y otros medicamentos

Se debe tener especial cuidado en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con otros medicamentos con propiedades hemodinámicas similares a las de olanzapina intramuscular incluyendo otros antipsicóticos (oral y/o intramuscular) y benzodiazepinas (ver sección 4.5). En muy raras ocasiones (<0,01%) se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina intramuscular con hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria y muerte, particularmente en pacientes que han recibido benzodiazepinas y/u otros antipsicóticos (ver sección 4.8).

No se recomienda la inyección simultánea de olanzapina intramuscular y benzodiazepinas parenterales debido a la posible sedación excesiva, depresión cardiorespiratoria y en muy raros casos, muerte (ver sección 4.5 y sección 6.2). Si se considera que el paciente necesita tratamiento con benzodiazepinas parenterales, éstas no se deben administrar hasta al menos una hora después de la administración de olanzapina intramuscular. Si el paciente ha recibido benzodiazepinas parenterales, la administración de olanzapina intramuscular tan solo se debe considerar después de una cuidadosa evaluación del estado clínico y se debe hacer un estrecho seguimiento del paciente para detectar sedación excesiva o depresión cardiorespiratoria.

Hipotensión

Es muy importante observar estrechamente la aparición de hipotensión, incluyendo hipotensión postural, bradiarritmia y/o hipoventilación en los pacientes en tratamiento con olanzapina intramuscular particularmente en las 4 horas siguientes a la inyección y se debe continuar con un seguimiento estrecho después de este periodo si está clínicamente indicado. Se debe observar regularmente la tensión arterial, pulso, tasa de respiración y nivel de conciencia y proporcionar un tratamiento adecuado. Si el paciente se encuentra mareado o somnoliento después de la inyección debe permanecer acostado hasta que el examen médico indique que no está sufriendo ningún tipo de hipotensión, incluyendo hipotensión postural, bradiarritmia y/o hipoventilación.

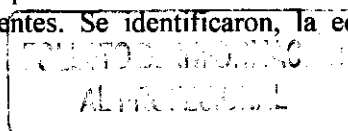
No ha sido evaluada la seguridad y eficacia de olanzapina intramuscular en pacientes con intoxicación etílica, por fármacos o drogas (tanto por fármacos prescritos como por drogas ilícitas) (ver sección 4.5).

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del 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 se relacionó 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 aumento de 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 notificaron eventoss 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 eventoss 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 eventos adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

75 años) y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de eventos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson

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 notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo (ver sección 4.8), y se observó que 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 con el mismo 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.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o tensión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatin-fosfoquinasa, mioglobulinuria (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 deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal (ver sección 4.8). En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido ZYPREXA, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver sección 4.8). Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido ZYPREXA, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad anticolinérgica

Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica *in vitro*, la experiencia durante los ensayos clínicos con olanzapina administrada por vía oral ha mostrado una baja incidencia de efectos

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

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 que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática

Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada, 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. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia

Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan 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 causada por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato (ver sección 4.8).

Discontinuación del tratamiento

Se han notificado en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

Intervalo QT

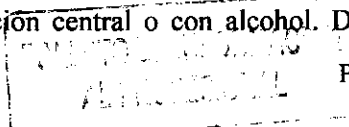
En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. En ensayos clínicos con ZYPREXA polvo para solución inyectable, no se asoció la olanzapina con un aumento persistente de los intervalos absolutos de QT o QTc. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

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

Efectos generales sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

muestra antagonismo dopaminérgico *in vitro*, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones

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. De manera poco frecuente, se han notificado 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.

Efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos):

Usar con precaución con otros fármacos anticolinérgicos y en pacientes con retención urinaria, hipertrofia prostática, estreñimiento, íleo paralítico o condiciones relacionadas

Discinesia tardía

En estudios comparativos con olanzapina por vía oral, 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 empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina por vía oral, en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se recomienda medir la tensión arterial de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el eventos de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes, observacional, retrospectivo, el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se ha estudiado el uso de olanzapina IM en pacientes con intoxicación etílica o por fármacos (ver sección 4.4).

Se debe tener precaución en pacientes que consumen alcohol o que reciben fármacos que pueden inducir hipotensión, bradicardia, depresión del sistema nervioso central o respiratorio (ver sección 4.4).

Posibles interacciones después de una inyección intramuscular

En un estudio de dosis única por vía intramuscular de 5 mg de olanzapina, administrada una hora antes que 2 mg de lorazepam intramuscular (metabolizado por glucuronidación), no se alteró la farmacocinética de ninguno de los dos medicamentos. Sin embargo, la combinación aumentó la somnolencia observada con cada uno de estos medicamentos por separado. No se recomienda la inyección concomitante de olanzapina con benzodiazepinas parenterales (ver secciones 4.4 y 6.2).



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

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, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina. (ver sección 4.2).

Inhibición del CYP1A2

Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la C_{max} 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 que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con 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 observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos

La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos (ver sección 6.2).

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).

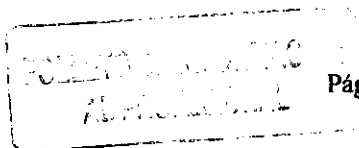
La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

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.

No está recomendado el uso concomitante de olanzapina con medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia (ver sección 4.4).

Intervalo QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc (ver sección 4.4).



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

4.6 Fertilidad, 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, olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) 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.

Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3 para información preclínica).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que la olanzapina puede causar somnolencia y mareos, se debe prevenir a los pacientes sobre el uso de maquinaria y vehículos.

4.8 Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad**

Una reacción adversa común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) asociada con el uso de olanzapina intramuscular en ensayos clínicos fue somnolencia.

En notificaciones después de la comercialización, en muy raras ocasiones se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina intramuscular con depresión respiratoria, hipotensión o bradicardia y muerte, principalmente en pacientes que recibieron concomitantemente benzodiazepinas y/u otros medicamentos antipsicóticos o que fueron tratados con dosis de olanzapina que excedieron las dosis diarias recomendadas (ver secciones 4.4 y 4.5).

La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado con base en las reacciones adversas notificadas y a las investigaciones de los ensayos clínicos con ZYPREXA polvo para solución inyectable, distintas de las observadas con olanzapina oral.



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

Trastornos cardiacos <i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):</i> bradicardia con o sin hipotensión o síncope, taquicardia. <i>Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):</i> pausa sinusal
Trastornos vasculares <i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):</i> hipotensión postural, hipotensión
Trastornos respiratorios <i>Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):</i> hipoventilación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):</i> malestar en el lugar de la inyección

La siguiente lista de reacciones adversas ha sido observada tras la administración de olanzapina oral e inyección intramuscular de liberación prolongada, pero podrían ocurrir también tras la administración de ZYPREXA polvo para solución inyectable.

Adultos

Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos (ver sección 4.4), glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver sección 4.4), discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ver sección 4.4), exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Trastornos del sistema inmunológico				
		Hipersensibilidad ¹¹		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Aumento de peso ¹	Niveles de colesterol elevados ^{2,3} Niveles de glucosa elevados ⁴ Niveles de triglicéridos elevados ^{2,5} Glucosuria Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal (ver sección 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²	

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	Mareos Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones ¹¹ Distonía (incluyendo crisis oculógiras) ¹¹ Discinesia tardía ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria Tartamudeo ¹¹ Síndrome de piernas inquietas ¹³	Síndrome Neuroléptico Maligno (ver sección 4.4) ¹² Síntomas de retirada ^{7,12}	
Trastornos cardiacos				
		Bradicardia Prolongación del intervalo QT _c (ver sección 4.4)	Taquicardia/fibrilación ventricular, muerte súbita (ver sección 4.4) ¹¹	
Trastornos vasculares				
Hipotensión ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda) (ver sección 4.4)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
		Epistaxis ⁹		
Trastornos gastrointestinales				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal ⁹ <u>Sialorrea</u> (Hipersecreción salival) ¹²	Pancreatitis ¹¹	
Trastornos hepatobiliares				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) ¹¹	

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

	hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver sección 4.4.)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia ⁹		Rabdomiolisis ¹¹	
Trastornos renales y urinarios				
		Incontinencia urinaria, retención urinaria Dificultad para iniciar la micción ¹¹		
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				
				Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil en hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Agrandamiento de las mamas Galactorrea en mujeres Ginecomastia/ agrandamiento de las mamas en hombres	Priapismo ¹²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Astenia Cansancio Edema Fiebre ¹⁰			
Exploraciones complementarias				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ⁸	Aumento de la fosfatasa alcalina ¹⁰ Niveles elevados de creatinfosfoquinasa ¹¹ Gamma glutamil	Aumento de la bilirrubina total		

FOLLETO INFORMATIVO
 ALTA COSTA

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

	transferasa alta ¹⁰			
	Ácido úrico elevado ¹⁰			

¹ Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías de índice de masa corporal (IMC). Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), se observó de forma muy frecuente (22,2%) un aumento $\geq 7\%$ del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4,2%) un aumento $\geq 15\%$ del mismo y de forma poco frecuente (0,8%) $\geq 25\%$. Se observó de forma muy frecuente un aumento $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ y $\geq 25\%$ del nivel basal del peso corporal (64,4%, 31,7% y 12,3% respectivamente) en pacientes con una exposición a largo plazo (al menos 48 semanas).

² El aumento medio de los valores de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL, y triglicéridos) fue mayor en pacientes sin evidencia de desajustes lipídicos basales.

³ Observados para niveles basales normales en ayunas ($<5,17$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 6,2$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 5,17$ - $<6,2$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 6,2$ mmol/l).

⁴ Observados para niveles basales normales en ayunas ($<5,56$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥ 7 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de glucosa en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 5,56$ - <7 mmol/l) a niveles elevados (≥ 7 mmol/l).

⁵ Observados para niveles basales normales en ayunas ($<1,69$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 2,26$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 1,69$ mmol/l - $<2,26$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 2,26$ mmol/l).

⁶ En ensayos clínicos la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente 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.

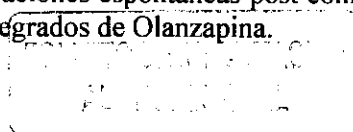
⁷ Se han notificado síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas y vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

⁸ En ensayos clínicos de hasta 12 semanas, en aproximadamente un 30% de los pacientes tratados con olanzapina que presentaron valores basales normales de prolactina, las concentraciones plasmáticas de prolactina excedieron el límite superior del rango normal. En la mayoría de estos pacientes, las elevaciones fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal.

⁹ Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

¹⁰ Según la evaluación de los valores medidos en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

¹¹ Reacciones adversas identificadas a partir de notificaciones espontáneas post comercialización con una frecuencia determinada utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

¹² Reacciones adversas identificadas a partir de informes espontáneos post comercialización con una frecuencia estimada en el límite superior del intervalo de confianza del 95% utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

¹³ Evento adverso identificado a partir de informes espontáneos post comercialización, con una frecuencia determinada usando la base de datos de ensayos clínicos de olanzapina

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo y clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de la glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo (ver sección 4.4). Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia ($\geq 10\%$) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproex (combinación de ácido valproico y valproato sódico) se produjo un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (hasta 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de $\geq 7\%$ del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

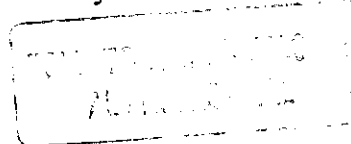
Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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.



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas son delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, broncoaspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (< del 2 % de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Se han notificado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades bajas, por ejemplo 450 mg, aunque también se han notificado casos de supervivencia tras sobredosis agudas de aproximadamente 2g de olanzapina oral.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para olanzapina.

Se debe instaurar un tratamiento sintomático y monitorizar las funciones vitales según la situación clínica, incluyendo el 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**

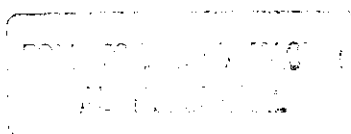
Grupo farmacoterapéutico: antipsicóticos: diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas, código ATC: N05A H03

Efectos farmacodinámicos

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 no clínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades ($K_i < 100$ nM) por los receptores de serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; receptores de dopamina D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅; 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, dopaminérgico y colinérgico concordante con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró una afinidad *in vitro* mayor sobre los receptores de serotonina 5HT₂ que en los receptores de dopamina D₂ y mayor actividad *in vivo* en los modelos de 5HT₂ que en los de D₂. 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 (PET de dosis única (10 mg) en voluntarios sanos, la olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5 HT_{2A} mayor que la de los receptores de dopamina D₂. Además, un estudio de imagen por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes esquizofrénicos reveló que los pacientes con respuesta a olanzapina presentaban una ocupación de receptores D₂ en estriado, menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

Eficacia clínica

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

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).

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 que presentaban 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 en pacientes tratados con terapia combinada de litio o valproato durante al menos dos semanas, la adición de 10 mg de olanzapina oral (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 que presentaban episodio maníaco 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 que presentaban episodio maníaco 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 que presentaban 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 superior de forma estadísticamente significativa a litio o valproato en monoterapia atendiendo al criterio sintomático de retraso de la recaída en el trastorno bipolar.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En un estudio farmacocinético en voluntarios sanos, una dosis de 5 mg de ZYPREXA polvo para solución inyectable produjo una concentración plasmática máxima (C_{max}) aproximadamente 5 veces mayor que la observada con la misma dosis de olanzapina administrada por vía oral. La C_{max} se produce de forma más temprana después de la inyección intramuscular en comparación con la administración oral (de 15 a 45 minutos en comparación con 5 a 8 horas). Como con la administración oral, cuando olanzapina se administra por vía intramuscular la C_{max} y el área bajo la curva, son directamente proporcionales a la dosis administrada. Tanto cuando olanzapina se administra por vía intramuscular como cuando se administra por vía oral, a la misma dosis, el área asociada bajo la curva, la semivida, el aclaramiento y el volumen de

FOLLETO INFORMATIVO
ZYPREXA
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

distribución, son similares. Los perfiles metabólicos tras la inyección de olanzapina son similares a los de la administración por vía oral.

En sujetos no fumadores, comparados con sujetos fumadores (hombres y mujeres) que recibieron olanzapina por vía intramuscular la semivida de eliminación se prolongó (38,6 frente a 30,4 horas) y el aclaramiento se redujo (18,6 frente a 27,7 litros/hora).

A continuación se describen datos farmacocinéticos adicionales, referentes a la administración de olanzapina por vía oral.

Distribución

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

Biotransformación

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.

Eliminación

Después de la administración oral, la semivida terminal de eliminación media de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el género.

En sujetos sanos de edad avanzada (65 años o más) en comparación con sujetos más jóvenes, que recibieron olanzapina por vía oral, la semivida de eliminación media fue más prolongada (51,8 frente a 33,8 horas) y el aclaramiento se redujo (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 mg a 20 mg/día no se asoció con ningún perfil diferenciado de reacciones adversas.

En mujeres que recibieron olanzapina por vía oral, comparando con los resultados en varones, la semivida 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 litros/hora). Sin embargo, la olanzapina (5 mg a 20 mg) presentó un perfil de seguridad comparable tanto en mujeres (n=467) como en hombres (n=869).

Insuficiencia renal

No se observó diferencia significativa ni en la semivida de eliminación media (37,7 frente a 32,4 horas) ni en el aclaramiento (21,2 frente a 25,0 litros/hora) en pacientes con deterioro renal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) en comparación con pacientes sanos, que recibieron olanzapina por vía oral. 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.

Insuficiencia hepática

Un estudio pequeño sobre el efecto de la función hepática alterada en 6 sujetos con cirrosis clínicamente significativa (Clasificación Childs Pugh A (n=5) y B (n=1)) reveló escaso efecto sobre la farmacocinética de olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dosis única): los sujetos con

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

disfunción hepática de leve a moderada presentaron un aclaramiento sistémico ligeramente mayor y un tiempo medio de eliminación más rápido en comparación con los sujetos sin disfunción hepática (n = 3). Hubo más fumadores entre sujetos con cirrosis (4/6; 67%) que entre sujetos sin disfunción hepática (0/3; 0%).

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 semivida 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda (dosis únicas)

Los signos de toxicidad oral en los roedores son característicos de los compuestos antipsicóticos 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, disnea, miosis y anorexia. En monos, las dosis únicas orales de hasta 100 mg/kg causaron un estado de postración y las dosis mayores, de semi-inconsciencia.

Toxicidad a 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 o 10 mg/kg/día experimentaron neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibles (la exposición total a olanzapina [área bajo la curva] es de 12 a 15 veces superior que la de un hombre que reciba una dosis de 12 mg). En perros con citopenia no se advirtieron efectos adversos sobre las células progenitoras o en estado de proliferación de la médula ósea.

Toxicidad reproductiva

La olanzapina no ha presentado efecto teratogénico. 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 (tres veces la dosis máxima en humanos) y los parámetros de la función reproductora, con dosis de 3 mg/kg (nueve 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*

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

(estos últimos con administración oral) con mamíferos.

Carcinogénesis

De acuerdo con los resultados de los estudios llevados a cabo en ratas y ratones, se ha llegado a la conclusión de que olanzapina no es carcinogénica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

~~Lactosa monohidrato~~

~~Ácido tartárico, E334~~

~~Ácido clorhídrico~~

~~Hidróxido de sodio~~ De acuerdo con la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos salvo aquellos mencionados en la sección 6.6.

Olanzapina para inyección no se debe mezclar en la jeringuilla con diazepam para inyección ya que estos productos precipitan al ser mezclados.

Lorazepam para inyección no se debe utilizar para reconstituir olanzapina para inyección ya que esta combinación da lugar a un retraso en el tiempo de reconstitución.

Olanzapina para inyección no se debe mezclar en una jeringuilla con haloperidol para inyección ya que el bajo pH resultante ha mostrado que degrada la olanzapina con el tiempo.

6.3 Periodo de validez

Polvo: 3 años.

Solución (después de la reconstitución): 1 hora. No congelar.

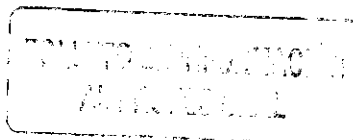
6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo I, 5 ml.

Cada envase contiene 1 vial.



FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL
ZYPREXA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10 mg

6.6 Precauciones especiales de eliminación

ZYPREXA solo se puede reconstituir con agua para inyección, utilizando métodos estándares asépticos de reconstitución de productos parenterales. No se debe utilizar ninguna otra solución para la reconstitución (ver sección 6.2).

1. Introducir 2,1 ml de agua para inyección en una jeringuilla estéril. Inyectarla en el vial de ZYPREXA.
2. Rotar el vial hasta que el contenido quede completamente disuelto, produciendo una solución de color amarillo. El vial contiene 11,0 mg de olanzapina con los que se consigue una solución de 5 mg/ml (en el vial y la jeringuilla queda un resto de 1 mg de olanzapina; por ello se recuperan 10 mg de olanzapina).
3. En la tabla siguiente se indican los volúmenes de inyección para las diferentes dosis de olanzapina:

Dosis en mg	Volumen de inyección en ml
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. La solución se debe administrar por vía intramuscular. No administrar ni por vía intravenosa ni por vía subcutánea.
5. Desechar de forma responsable tanto la jeringuilla como cualquier resto de solución.
6. Utilizar la solución reconstituida dentro de la hora siguiente al momento de la reconstitución.

Los medicamentos para uso parenteral se deben examinar antes de administrarlos para comprobar que no contienen partículas sólidas.

PRESENTACIONES

Cada caja de cartón contiene 1 vial

Fabricado por: Patheon Italia S.p.A, Viale G.B. Stucchi, 110 Monza- Italia.

Acondicionado por: Lilly S.A. Alcobendas, Madrid – España.

CHILE: Venta bajo receta médica en Establecimientos Tipo A. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. y Cía Ltda. Edificio Neruda, Avda. Rosario Norte 555, Oficina 1903, Las Condes, Santiago, bajo licencia de Eli Lilly SA, Ginebra, Suiza. Distribuido por Novofarma Service S.A. Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago. Mayor información en www.ispch.cl. Registro ISP N° F-12094.