

CDS14JUN12

**ZYPREXA® ZYDIS
OLANZAPINA**

Tabletas Dispersables

DESCRIPCIÓN

La olanzapina es un antipsicótico que demuestra un amplio perfil farmacológico a través de varios sistemas receptores.

FÓRMULAS

Cada tableta de ZYPREXA® ZYDIS de 5 mg contiene:

Olanzapina micronizada.....5 mg

Excipientes (gelatina, manitol, aspartamo, metil parahidroxibenzoato de sodio y propil parahidroxibenzoato de sodio) c.s.

Cada tableta de ZYPREXA® ZYDIS de 10 mg contiene:

Olanzapina micronizada.....10 mg

Excipientes (gelatina, manitol, aspartamo, metil parahidroxibenzoato de sodio y propil parahidroxibenzoato de sodio) c.s.

FORMA FARMACÉUTICA

ZYPREXA® ZYDIS tabletas dispersables es una preparación secada por congelación, de dispersión rápida que se puede depositar directamente en la boca o dispersarse en agua o cualquier otra bebida adecuada.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Adultos

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 inicial al tratamiento.

La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco de moderado a grave.

La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco (*ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS*).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas: La olanzapina es un antipsicótico, antimaníaco y estabilizar del ánimo que demuestra un amplio perfil farmacológico a través de varios sistemas receptores.

En estudios no clínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades ($K_i < 100 \text{ nM}$) 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 conductuales realizados con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, dopaminérgico y colinérgico consistente con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró *in vitro* una mayor afinidad para el receptor serotoninérgico 5HT₂ que para los receptores dopaminérgicos D₂, así como también mayor actividad serotoninérgica 5HT₂ que D₂ *in vivo*. Los estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina redujo selectivamente la descarga de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), teniendo al mismo tiempo escaso efecto sobre las vías del cuerpo estriado (A9) involucradas en la función motora. La olanzapina redujo la respuesta evasiva condicionada, una prueba indicadora de actividad antipsicótica, en dosis inferiores a las que producen catalepsia, un efecto indicador de efectos colaterales motores. A diferencia de algunos otros antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en una prueba 'ansiolítica'.

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 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, menores que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.

Eficacia clínica

En dos de dos estudios controlados por placebo y en dos de tres estudios controlados con un comparador activo donde participaron más de 2.900 pacientes esquizofrénicos que presentaban tanto síntomas positivos como negativos, la olanzapina estuvo asociada con mejorías significativamente mayores desde el punto de vista estadístico tanto en los síntomas negativos como en los positivos.

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 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 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 sindrómico de retraso de la recaída en el trastorno bipolar.

Población pediátrica

La experiencia en adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) se limita a datos de eficacia a corto plazo en esquizofrenia (6 semanas) y en manía asociada a trastorno bipolar I (3 semanas), en menos de 200 adolescentes. Se utilizó olanzapina a una dosis flexible, empezando con 2,5 mg e incrementándola hasta 20mg / día. Durante el tratamiento con olanzapina, el aumento de peso en adolescentes fue significativamente superior que en adultos. La magnitud del cambio en los niveles de colesterol total en ayunas, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y REACCIONES ADVERSAS) fue mayor en los adolescentes que en los adultos. No existen datos sobre el mantenimiento del efecto y los datos de seguridad a largo plazo son limitados (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y REACCIONES ADVERSAS).

Propiedades Farmacocinéticas:

Las tabletas dispersables de ZYPREXA® ZYDIS son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos de ZYPREXA® con tasa y grado de absorción similares. Las tabletas dispersables de ZYPREXA® ZYDIS se pueden usar como una alternativa a los comprimidos recubiertos de ZYPREXA®.

Absorción

La olanzapina es bien absorbida luego de la administración oral y alcanza concentraciones máximas en plasma entre 5 y 8 horas. La absorción no es afectada por las comidas.

No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta relacionada con la administración intravenosa.

Distribución

La unión de la olanzapina a proteínas plasmáticas fue de alrededor del 93% en el rango de concentraciones de aproximadamente 7 a casi 1.000 ng/ml. La olanzapina se une principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida α_1 .

Biotransformación

La olanzapina es metabolizada en el hígado por vías de conjugación y de oxidación. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, el cual no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la formación de los metabolitos N-desmetil y 2-hidroximetil, ambos de los cuales presentaron una actividad farmacológica *in vivo* significativamente inferior a la de la olanzapina en ensayos realizados con animales. La actividad farmacológica predominante proviene de la olanzapina madre.

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 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 a 20 mg/día no se asoció con ningún perfil diferenciado de reacciones adversas.

En mujeres, comparando con los resultados en hombres, 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 (5-20 mg) presentó un perfil de seguridad comparable tanto en mujeres (n=467) como en hombres (n=869).

Insuficiencia renal

En pacientes con deterioro renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) comparados con pacientes sanos, no hubo 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). 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.

Fumadores

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

En sujetos no fumadores, comparados con sujetos fumadores (mujeres y hombres) estaba prolongada la semivida 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 sujetos de edad avanzada 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 caucásicos, japoneses y chinos, no se encontraron diferencias entre los parámetros farmacocinéticos de las tres poblaciones.

Población pediátrica

Adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años): la farmacocinética de olanzapina en adolescentes es similar a la de adultos. En los ensayos clínicos, la exposición media a olanzapina fue aproximadamente un 27% superior en adolescentes. Las diferencias demográficas entre adolescentes y adultos incluyen un menor peso medio y un menor porcentaje de fumadores entre los adolescentes. Dichos factores posiblemente contribuyeron al aumento en la exposición media que se observó en los adolescentes.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda (una sola dosis): Los signos de toxicidad oral en roedores fueron característicos de los agentes antipsicóticos potentes: hipoactividad, coma, temblores, convulsiones clónicas, salivación y reducción del aumento de peso. Las dosis letales promedio fueron aproximadamente de 210 mg/kg (ratones) y 175 mg/kg (ratas). Los perros toleraron una dosis oral única de hasta 100 mg/kg sin mortalidad. Los signos clínicos incluyeron sedación, ataxia, temblores, aumento de la frecuencia cardíaca, dificultad respiratoria, miosis y anorexia. En monos, dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg provocaron postración y, con dosis más elevadas, semi-inconciencia.

Toxicidad a dosis múltiples: En ensayos de hasta 3 meses de duración realizados en ratones y de hasta 1 año realizados en ratas y perros, los efectos predominantes fueron depresión del SNC, efectos anticolinérgicos y trastornos hematológicos periféricos. Se desarrolló tolerancia a la depresión del SNC. Los parámetros de crecimiento disminuyeron con las dosis altas. Los efectos reversibles consistentes con niveles elevados de prolactina en ratas incluyeron disminución del peso de los ovarios y el útero y cambios morfológicos en el epitelio vaginal y en la glándula mamaria.

Toxicidad hematológica: En todas las especies, se hallaron efectos sobre parámetros hematológicos, incluyendo reducciones dosis-dependiente en los leucocitos circulantes en ratones y reducciones no específicas de leucocitos circulantes en ratas; sin embargo, no se halló evidencia de toxicidad de la médula ósea.

Se desarrolló neutropenia reversible, trombocitopenia, o anemia en unos pocos perros tratados con 8 ó 10 mg/kg/día (la exposición total a olanzapina [ABC] es 12 a 15 veces superior a la observada en un hombre que recibe una dosis de 12 mg). En perros citopénicos, no se observaron efectos no deseados sobre las células progenitoras y proliferativas en la médula ósea.

Toxicidad reproductiva: La olanzapina no tuvo efectos teratogénicos. La sedación afectó el desempeño de apareamiento de las ratas macho. Los ciclos menstruales se vieron afectados con dosis de 1,1 mg/kg (3 veces la dosis máxima utilizada en humanos) y los parámetros de reproducción se vieron afectados en ratas que recibieron 3 mg/kg (9 veces la dosis máxima utilizada en humanos). En la progenie de ratas tratadas con olanzapina, se observaron demoras en el desarrollo fetal así como también reducciones transitorias en los niveles de actividad.

Mutagenicidad: La olanzapina no fue mutagénica ni clastogénica en todas las pruebas estándar, las cuales incluyeron pruebas de mutación bacteriana y pruebas *in vitro* e *in vivo* (estos últimos con administración oral) con mamíferos.

Carcinogenicidad: Sobre la base de los resultados de los estudios con administración oral en ratones y ratas, se llegó a la conclusión de que la olanzapina no es carcinogénica.

CONTRAINDICACIONES

La olanzapina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto y en pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

Psicosis y/o Trastornos del comportamiento asociados a Demencia:

La olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia. No se recomienda su utilización en este grupo particular de pacientes 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 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.

Enfermedad de Parkinson: No se recomienda el uso de olanzapina en el tratamiento de psicosis asociada a agonistas dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

En ensayos clínicos con pacientes con psicosis inducida por drogas (agonista dopaminérgico) asociada a la enfermedad de Parkinson, se informó el empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y las alucinaciones fueron reportadas muy comúnmente y más frecuentemente con respecto a placebo. Además, la olanzapina no fue más efectiva que el placebo en los síntomas psicóticos. En estos ensayos, los pacientes permanecieron con la dosis efectiva más baja de medicación antiparkinsoniana (agonista dopaminérgico) antes de comenzar el estudio y permanecieron con la misma dosis y medicación a lo largo del estudio.

Se administró olanzapina 2.5 mg/día y se tituló hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): El SNM es una afección potencialmente fatal asociada con el uso de antipsicóticos, incluyendo la olanzapina. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden ser creatinina fosfoquinasa elevada, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas que indican SNM o presenta temperatura elevada inexplicable sin otros síntomas clínicos de SNM debe interrumpirse el uso de todas las drogas antipsicóticas, incluida la olanzapina. Hiperglucemia y Diabetes Mellitus: 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* REACCIONES ADVERSAS). 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® ZYDIS, 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 en los lípidos circulantes: Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (*ver* REACCIONES ADVERSAS).

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, incluyendo ZYPREXA® ZYDIS, 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: La experiencia durante los trabajos clínicos reveló una baja incidencia de eventos anticolinérgicos. No obstante, como la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedad concomitante es limitada, se recomienda tener precaución cuando se la prescribe a pacientes con hipertrofia de próstata o íleo paralítico y afecciones relacionadas.

Índices de función hepática: Con frecuencia se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas, ALT y AST, especialmente al comienzo del tratamiento. Se deberá tener cuidado y organizar seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevadas, en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática, en pacientes con enfermedades preexistentes asociadas con reserva funcional hepática limitada y en pacientes que reciben fármacos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se deberá 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 causadas 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 REACCIONES ADVERSAS*).

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. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, 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, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo: De manera poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), se ha comunicado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso. 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 presentan, a menudo, factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Actividad sobre el SNC en general: Dados los efectos principales de la olanzapina sobre el SNC, se deberá tener precaución cuando se la administra combinada con otras drogas de acción central incluyendo alcohol. Debido a que 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.

Disquinesia tardía: En estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de disquinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de disquinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de disquinesia 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 ortostática: Infrecuentemente se observó hipotensión ortostática en pacientes geriátricos durante los ensayos clínicos con olanzapina por vía oral. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda medir periódicamente la presión arterial en pacientes mayores de 65 años de edad.

Muerte súbita de origen cardíaco: En informes posmercado con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio observacional retrospectivo; pacientes tratados con antipsicóticos atípicos (incluyendo olanzapina) o antipsicóticos típicos, tuvieron un incremento similar (casi dos veces el riesgo) de presumible muerte cardíaca súbita dosis relacionada comparado con el presentado en los pacientes que no usaban antipsicóticos.

Población pediátrica: El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños / adolescentes de edades comprendidas entre los 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina. Las implicaciones a largo plazo relacionadas con estas reacciones adversas no han sido estudiadas y siguen sin conocerse (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS y REACCIONES ADVERSAS).

Fenilalanina: Las tabletas dispersables de ZYPREXA® ZYDIS contienen Aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Proceder con precaución en pacientes fenilcetonúricos.

Manitol: las tabletas dispersables de ZYPREXA® ZYDIS contienen manitol.

Metilparahidroxibenzoato de sodio y propilparahidroxibenzoato de sodio: cada tableta de olanzapina contiene metilparahidroxibenzoato de sodio y propilparahidroxibenzoato de sodio. Se sabe que estos conservantes causan urticaria. Generalmente pueden aparecer reacciones tardías tales como dermatitis de contacto; sin embargo, en raras ocasiones se pueden producir reacciones inmediatas con broncoespasmo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con olanzapina en mujeres embarazadas. Se deberá recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o intentan quedar embarazadas mientras reciben olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina deberá ser utilizada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica 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 como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia: En un estudio hecho en mujeres sanas que estaban dando de lactar se determinó que la olanzapina era excretada en la leche materna. La media de exposición del infante (mg/kg) en estado constante fue estimada en un 1.8% de la dosis de olanzapina materna (mg/kg). Se deberá recomendar a las pacientes que no den de lactar si reciben tratamiento con olanzapina.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y manejar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a que la olanzapina puede causar somnolencia y mareos, se debe advertir a los pacientes acerca del manejo de maquinarias peligrosas, incluidos los vehículos motorizados.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han llevado a cabo en adultos.

Efectos de otros fármacos sobre la 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 carbamazepina 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* POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN).

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.

Efectos de la olanzapina sobre otros fármacos.-

La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe las principales isoenzimas del CYP450 *in vitro* (p.ej 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.

Actividad general sobre el SNC

Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o que estén en tratamiento con medicamentos que puedan producir depresión del sistema nervioso central.

No se recomienda el uso concomitante de olanzapina con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Intervalo QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito

REACCIONES ADVERSAS

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* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO), glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO), disquinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO), 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).

<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>			
	<u>Eosinofilia</u> ¹⁰ <u>Leucopenia</u> ¹⁰ <u>Neutropenia</u> ¹⁰		<u>Trombocitopenia</u> ¹¹
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>			
		<u>Hipersensibilidad</u> ¹¹	
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>			
<u>Aumento de peso</u> ¹	<u>Niveles de colesterol elevados</u> ^{2,3} <u>Niveles de glucosa elevados</u> ⁴ <u>Niveles de triglicéridos elevados</u> ^{2,5} <u>Glucosuria</u> <u>Aumento del apetito</u>	<u>Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal</u> (<i>ver</i> ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) ¹¹	<u>Hipotermia</u> ¹²

<u>Trastornos del sistema nervioso</u>			
<u>Somnolencia</u>	<u>Mareos</u> <u>Acatisia</u> ⁶ <u>Parkinsonismo</u> ⁶ <u>Disquinesia</u> ⁶	<u>Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones</u> ¹¹ <u>Distonía (incluyendo crisis oculógiras)</u> ¹¹ <u>Disquinesia tardía</u> ¹¹ <u>Amnesia</u> ⁹ <u>Disartria</u>	<u>Síndrome neuroléptico maligno</u> (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) <u>Síntomas de retirada</u> ^{7,12}
<u>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</u>			
		<u>Epistaxis</u> ⁹	
<u>Trastornos cardiacos</u>			
		<u>Bradicardia</u> <u>Prolongación del intervalo QTc</u> (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)	<u>Taquicardia ventricular/fibrilación, muerte súbita</u> (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) ¹¹
<u>Trastornos vasculares</u>			
<u>Hipotensión ortostática</u> ¹⁰		<u>Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda)</u> (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)	
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
	<u>Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca</u>	<u>Distensión abdominal</u> ⁹	<u>Pancreatitis</u> ¹¹

<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
	<u>Aumentos</u> <u>asintomáticos</u> y <u>transitorios de las</u> <u>aminotransferasas</u> <u>hepáticas (ALT, AST)</u> <u>especialmente al</u> <u>comienzo del</u> <u>tratamiento</u> (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.)		<u>Hepatitis</u> (incluyendo <u>daño hepatocelular,</u> <u>colestásico o mixto)</u> ¹¹

<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>			
	<u>Exantema</u>	<u>Reacciones de fotosensibilidad</u> <u>Alopecia</u>	
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>			
	<u>Artralgia⁹</u>		<u>Rabdomiolisis¹¹</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>			
		<u>Incontinencia urinaria.</u> <u>retención urinaria.</u> <u>Dificultad para iniciar la micción¹¹</u>	
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>			
	<u>Disfunción eréctil en hombres</u> <u>Disminución de la libido en hombres y mujeres</u>	<u>Amenorrea</u> <u>Agrandamiento de las mamas</u> <u>Galactorrea en mujeres</u> <u>Ginecomastia o agrandamiento de las mamas en hombres</u>	<u>Priapismo¹²</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>			
	<u>Astenia</u> <u>Cansancio</u> <u>Edema</u> <u>Fiebre¹⁰</u>		
<u>Exploraciones complementarias</u>			
<u>Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina⁸</u>	<u>Aumento de la fosfatasa alcalina¹⁰</u> <u>Niveles elevados de creatinfosfoquinasa¹¹</u> <u>Gamma glutamil transferasa alta¹⁰</u> <u>Ácido úrico elevado¹⁰</u>	<u>Aumento de la bilirrubina total</u>	
<u>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</u>			
			<u>Síndrome de abstinencia neonatal (ver FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA)</u>

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 disquinesia 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.

¹² Reacciones adversas identificada 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.

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo 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 los niveles de 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* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). 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 valproato 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.

Reacciones adversas en Niños y Adolescentes

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados en adultos.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) que en pacientes adultos o reacciones adversas que únicamente se han identificado durante los ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes. Parece ser que el aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

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 $< 1/10$).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de peso ¹ , niveles de triglicéridos elevados ² , aumento del apetito <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados ³
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipersomnias, letargia, somnolencia)
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares <i>Muy frecuentes:</i> Aumentos de las transaminasas hepáticas (ALT/AST; ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)
Exploraciones complementarias <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ⁴

¹ Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6 %) un aumento del peso corporal ≥ 7 % con respecto al valor basal del peso corporal, de forma frecuente (7,1 %) un aumento ≥ 15 % del mismo y de forma frecuente (2,5 %) un aumento ≥ 25 %. Con una exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas), el 89,4 % presentaron una ganancia ≥ 7 %, el 55,3 % presentaron una ganancia ≥ 15 % y el 29,1 % presentaron una ganancia ≥ 25 % del nivel basal del peso corporal.

² Observados para niveles basales normales en ayunas ($< 1,016$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 1,467$ mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 1,467$ mmol/l)

³ Se observaron de forma muy frecuente cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales normales ($< 4,39$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($> 5,17$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 5,17$ mmol/l).

⁴ El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado en el 47,4 % de los pacientes adolescentes.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos

Vía de administración: ORAL

Esquizofrenia

La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día.

Episodio maníaco

La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación (ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar

La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día.

En pacientes que hayan estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir 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), junto 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 puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas.

Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción. Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Las tabletas dispersables de ZYPREXA® ZYDIS se deben colocar en la boca donde se dispersan rápidamente con la saliva, por lo que se tragan fácilmente. Es difícil sacar intacta la tableta dispersable de la boca. Como la tableta dispersable es frágil, hay que tomarla inmediatamente después de abrir el blíster. También se puede dispersar, inmediatamente antes de su administración, en un vaso lleno de agua u otra bebida adecuada (zumo de naranja, zumo de manzana, leche o café).

Las tabletas dispersables de ZYPREXA® ZYDIS son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos de ZYPREXA® con tasa y grado de absorción similares. Tienen la misma dosificación y frecuencia de administración que los comprimidos recubiertos de olanzapina. Las tabletas dispersables de ZYPREXA® ZYDIS se pueden usar como una alternativa a los comprimidos recubiertos de ZYPREXA®.

Población pediátrica

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, REACCIONES ADVERSAS, PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Pacientes de edad avanzada

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día) esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

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

Género

Por lo general, en las mujeres no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los hombres.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores.

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 de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Los síntomas más comunes (incidencia $\geq 10\%$) reportados por sobredosis de olanzapina incluyen taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y disminución del nivel de conciencia que va desde la sedación al coma.

Otras secuelas médicamente significativas de la sobredosis de olanzapina incluyen delirio, convulsiones, posible SNM, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmia cardíaca ($< 2\%$ de los casos de sobredosis) e insuficiencia cardiopulmonar. Se han reportado de casos fatales con sobredosis agudas tan bajas como 450 mg pero también se ha reportado supervivencia luego de una sobredosis aguda de aproximadamente 2g de olanzapina oral.

Manejo de la sobredosis

No existe antídoto específico para la olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Se pueden utilizar los métodos convencionales de tratamiento de sobredosis (lavado gástrico, administración de carbón activado). La administración concomitante de carbón activado reduce la biodisponibilidad oral de olanzapina en un 50 a un 60%.

Deberá instituirse tratamiento sintomático y monitoreo de la función de los órganos vitales de acuerdo a la presentación clínica, incluyendo tratamiento de la hipotensión y colapso circulatorio y soporte de la función respiratoria. No utilizar adrenalina, dopamina u otro agente simpaticomimético con actividad beta agonista ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión. Se requiere monitoreo cardiovascular para detectar posibles arritmias. Es necesario que el paciente continúe con supervisión médica y monitoreo clínico hasta su recuperación.

Condiciones de Almacenamiento:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Mantener las tabletas dispersables en el envase original, protegido de la luz y de la humedad.

No use este producto después de la fecha indicada en el envase

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA.

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

Mantener lejos del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase: ZYPREXA® ZYDIS se presenta en blisters de aluminio.

Instrucciones de Uso / Manipulación: Luego de abrir el estuche, despegue el foil posterior del blister y retire suavemente la tableta. Inmediatamente después de abrir el blister, con las manos secas, remueva la tableta y colóquela en la boca. La tableta es frágil y debe tomarse inmediatamente luego de abrir el blister. La disolución de ZYPREXA® ZYDIS ocurre rápidamente de manera tal que resulta fácil su deglución con o sin líquido. Alternativamente, ZYPREXA® ZYDIS puede mezclarse en un vaso con agua, café, leche, jugo de naranja o manzana inmediatamente antes de su administración.

Elaborado por Catalent U.K. Swindon Zydis Ltd, Inglaterra – Reino Unido.

Empacado por Lilly S.A. Alcobendas, España.

® Marca registrada.