

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olanzapina Mylan Pharmaceuticals 5 mg comprimidos bucodispersables EFG
Olanzapina Mylan Pharmaceuticals 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable contiene 5 mg de olanzapina.
Cada comprimido bucodispersable contiene 10 mg de olanzapina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable de 5 mg contiene 0,50 mg de aspartamo.
Cada comprimido bucodispersable de 10 mg contiene 1,00 mg de aspartamo.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos bucodispersables.

Olanzapina Mylan Pharmaceuticals 5 mg comprimidos bucodispersables EFG son: amarillos, redondos (diámetro = 5,5 mm), ligeramente biconvexos, jaspeados con posibles manchas individuales.
Olanzapina Mylan Pharmaceuticals 10 mg comprimidos bucodispersables EFG son: amarillos, redondos (diámetro = 7 mm), ligeramente biconvexo, jaspeados con posibles manchas individuales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 terapéutica inicial.

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

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

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

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día. En los pacientes que han estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, continuar con la misma dosis en el tratamiento para prevención de las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea

necesario), con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

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

Olanzapina comprimidos bucodispersables es bioequivalente a olanzapina comprimidos, con similar índice y extensión de absorción. Tiene la misma dosis y frecuencia de administración que olanzapina comprimidos. Olanzapina bucodispersable se puede utilizar como alternativa a olanzapina comprimidos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con alteraciones de la función renal y/o hepática

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

Fumadores

Generalmente, en los no fumadores no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. Fumar puede inducir el metabolismo de la olanzapina. Es recomendable realizar un seguimiento clínico y se puede considerar, en caso necesario, aumentar la dosis de olanzapina (ver sección 4.5).

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

En caso de necesitar incrementos de dosis de 2,5 mg se debería utilizar Olanzapina Mylan Pharmaceuticals comprimidos.

(Ver también las secciones 4.5 y 5.2).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de olanzapina en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se dispone de suficientes datos acerca de su seguridad y eficacia. Se han documentado un mayor número de casos de aumento de peso y alteración de lípidos y prolactinas en estudios a corto plazo de pacientes adolescentes que en los estudios de pacientes adultos (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

Olanzapina Mylan Pharmaceuticals se debe colocar en la boca, donde se dispersará rápidamente en la saliva, de modo que se puede tragar con mucha facilidad. Es complicado retirar el comprimido bucodispersable intacto de la boca. Al ser muy frágil, se debe tomar inmediatamente después de abrir el blíster. De forma alternativa, puede dispersarse en un vaso lleno de agua o con cualquier otra bebida adecuada (zumo de naranja, de manzana, leche o café) justo antes de la administración.

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

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

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

No es recomendable el uso de olanzapina en pacientes con psicosis asociadas a demencias o trastornos del comportamiento debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular.

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

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

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 comunicado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y de las alucinaciones muy frecuentemente, y con mayor frecuencia que con placebo (ver también sección 4.8), y olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

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

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 fatal (ver sección 4.8). En algunos casos se ha informado de un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor predisponente. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las pautas utilizadas de antipsicóticos p.ej. medir la glucosa en sangre al inicio, 12 semanas después de iniciar el tratamiento con olanzapina y después anualmente.

Los pacientes tratados con antipsicóticos, incluido Olanzapina Mylan Pharmaceuticals, deben ser vigilados por si aparecen signos y síntomas de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus deben controlarse regularmente los niveles de glucosa. El peso debe ser controlado regularmente p.ej. al inicio, 4,8 y 12 semanas después de empezar el tratamiento con olanzapina y trimestral a partir de entonces.

Alteraciones de lípidos

Se han observado alteraciones no deseadas de los lípidos en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver sección 4.8). Las alteraciones lipídicas deberían ser controladas clínicamente de modo apropiado, especialmente en pacientes dislipémicos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de trastornos de lípidos. Los pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo Olanzapina Mylan Pharmaceuticals, deben ser controlados regularmente para los lípidos, de acuerdo con las directrices utilizadas para los antipsicóticos p.ej. al inicio, 12 semanas después de iniciar 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 ha mostrado una baja incidencia de acontecimientos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes con hipertrofia prostática o fleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática

Frecuentemente se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas, ALT, AST, especialmente en los tratamientos iniciales. Se deben tomar precauciones en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia

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

Interrupción 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 repentinamente.

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 ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) en pacientes tratados con olanzapina, no existiendo diferencias significativas en comparación con placebo en

lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

Poco frecuentemente ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), se ha notificado 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 general sobre el SNC

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

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 pacientes tratados con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

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

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se recomienda medir la presión arterial periódicamente en pacientes mayores de 65 años.

Muerte cardíaca súbita

En los informes post-comercialización, el evento de muerte cardíaca súbita ha sido reportado en pacientes tratados con olanzapina. En un estudio observacional de cohortes retrospectivo, el riesgo de la presunta muerte cardíaca súbita en pacientes tratados con olanzapina fue de aproximadamente el doble del riesgo en pacientes que no utilizaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo de la olanzapina es comparable al riesgo de los antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Población pediátrica

La olanzapina no está indicada en el tratamiento de niños y adolescentes. Los estudios en pacientes de 13-17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina (ver secciones 4.8 y 5.1).

Olanzapina Mylan Pharmaceuticals contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

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 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 considerar, si fuera necesario, un incremento de la dosis de olanzapina (ver sección 4.2).

Inhibición del CYP1A2: Fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, ha demostrado inhibir significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la 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 AUC de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes en tratamiento con fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

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

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

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

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

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

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

Actividad general sobre el SNC

Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o tomen medicamentos que pueden causar 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 sección 4.4).

Intervalo QTc

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

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, la 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 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, 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 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 la sección 5.3 para conocer la información preclínica).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

Las reacciones adversas más frecuentes (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas con el uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos (ver sección 4.4), glucosuria, aumento de la 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, fatiga, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil tranferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

Listado tabulado de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas y las investigaciones de laboratorio notificadas espontáneamente y en ensayos clínicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Los intervalos de frecuencia se definen como sigue: 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 ($< 1/10.000$) y 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 elevados de colesterol ^{2,3}	Desarrollo o exacerbación de	Hipotermia ¹² .	

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
	Niveles de glucosa elevados ⁴ Niveles de triglicéridos elevados ^{2,5} Glucosuria Aumento del apetito	diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace fatal (véase sección 4.4) ¹¹ .		
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 Síndrome de las piernas inquietas	Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) (ver sección 4.4) ¹² Síntomas de retirada ^{7,12}	
Trastornos cardíacos				
		Bradicardia Prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilación Muerte súbita (ver sección 4.4) ¹¹	
Trastornos vasculares				
Hipotensión ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) (ver sección 4.4)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
		Epistaxis ⁹		
Trastornos gastrointestinales				
	Efectos anticolinérgicos leves y transitorios, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal ⁹	Pancreatitis ¹¹	
Trastornos hepato biliares				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST),		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) ¹¹	

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
	especialmente en el tratamiento precoz (ver sección 4.4)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Erupción	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		Síndrome de 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 (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	
Trastorno general y alteraciones en el lugar de administración				
	Astenia Fatiga 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 transferasa alta ¹⁰ Ácido úrico elevado ¹⁰	Aumento de la bilirrubina total		

¹ Un aumento de peso clínicamente significativo se observó en todas las categorías de referencia del índice de masa corporal (IMC). Tras el tratamiento a corto plazo (mediana de duración 47 días), fue muy frecuente un aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal inicial (22,2%), $\geq 15\%$ era común (4,2%) y $\geq 25\%$ fue poco frecuente (0,8%). Los pacientes que ganaron $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ y $\geq 25\%$ de su peso corporal inicial con

la exposición a largo plazo (por lo menos 48 semanas) fueron muy frecuentes (64,4%, 31,7% y 12,3% respectivamente).

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

³ Observados para niveles normales en ayunas al inicio del estudio ($<5,17$ mmol/l) que aumentaron ($\geq 6,2$ mmol/l). Los cambios en los niveles totales de colesterol en ayunas desde los límites de niveles basales ($\geq 5,17 - <6,2$ mmol/l) a niveles altos ($\geq 6,2$ mmol/l) fueron muy comunes.

⁴ Observados para niveles normales en ayunas al inicio del estudio ($<5,56$ mmol/l) que aumentaron (≥ 7 mmol/l). Los cambios en la glucosa en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 5,56 - <7$ mmol/l) a altos (≥ 7 mmol/l) fueron muy comunes.

⁵ Observados para niveles normales en ayunas al inicio del estudio ($<1,69$ mmol/l) que aumentaron ($\geq 2,26$ mmol/l). Los cambios en los triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 1,69$ mmol/l - mmol $<2,26$ /l) a altos ($\geq 2,26$ mmol/l) fueron muy comunes.

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. Ya que no se dispone de información detallada de antecedentes con 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 Los síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas y vómitos se han reportado cuando se deja el tratamiento de olanzapina de forma repentina.

⁸ En los ensayos clínicos de hasta 12 semanas, las concentraciones plasmáticas de prolactina superaron el límite superior del rango normal en aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con olanzapina con el valor normal de prolactina basal. En la mayoría de estos pacientes, las elevaciones fueron generalmente leves, y se mantuvieron por debajo del límite superior del rango normal dos veces.

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 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.

Exposición a largo plazo (por lo menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que tuvieron cambios negativos clínicamente significativos de aumento de peso, glucosa, colesterol total / LDL / HDL o triglicéridos, aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron los 9-12 meses de tratamiento, la tasa de aumento de glucosa en la sangre disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional sobre poblaciones especiales

En los ensayos clínicos en pacientes ancianos con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muerte y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con el placebo (ver sección 4.4). 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 los ensayos clínicos en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson, se informó de forma muy frecuente y con mayor frecuencia que con placebo, de un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones.

En un ensayo clínico en pacientes con manía bipolar, la terapia combinada con valproato con olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%, un factor potencial que contribuye podría ser elevados niveles de valproato en plasma. La olanzapina administrada con litio o valproato dio lugar a mayores niveles ($\geq 10\%$) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Se informó también comúnmente de trastornos del lenguaje. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproex, un incremento del $\geq 7\%$ respecto al peso corporal inicial se dio en el 17,4% de los pacientes durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas). El tratamiento con olanzapina a largo plazo (hasta 12 meses) para la prevención de recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció con un incremento del $\geq 7\%$ respecto al peso corporal inicial en el 39,9% de los pacientes.

Población pediátrica

La olanzapina no está indicada para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Aunque no se han realizado estudios clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, los datos de los ensayos de los adolescentes se compararon con los de los ensayos en adultos.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (13-17 años) que en pacientes adultos o reacciones adversas identificadas únicamente en pacientes adolescentes durante ensayos clínicos a corto plazo. Un aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$) parece ocurrir con más frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes que tenían un aumento de peso clínicamente significativo, fueron mayores con la exposición a largo plazo (por lo menos 24 semanas) que con la exposición a corto plazo.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Los intervalos de frecuencia se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

<p>Trastornos metabólicos y nutricionales <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de peso¹³, niveles elevados de triglicéridos¹⁴, aumento del apetito. <i>Frecuentes:</i> nivel de colesterol elevado¹⁵</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipersomnia, letargia, somnolencia).</p>
<p>Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca</p>
<p>Trastornos hepatobiliares <i>Muy frecuentes:</i> elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (ALT / AST; ver sección 4.4).</p>
<p>Investigaciones <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, aumento de GGT, niveles de prolactina plasmática elevados¹⁶.</p>

¹³ A raíz de tratamiento a corto plazo (duración media 22 días), un aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal inicial (kg) fue muy frecuente (40,6%), $\geq 15\%$ del peso corporal inicial fue común (7,1%) y $\geq 25\%$ poco común (2,5%). Con la exposición a largo plazo (por lo menos 24 semanas), el 89,4% ganaron $\geq 7\%$, el 55,3% aumentaron $\geq 15\%$ y 29,1% aumentaron $\geq 25\%$ de su peso corporal inicial.

¹⁴ Observados para niveles normales en ayunas al inicio del estudio ($< 1,016$ mmol / l) que aumentaron ($\geq 1,467$ mmol / l) y cambios en los triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 1,016$ mmol / l - $< 1,467$ mmol / l) a altos ($\geq 1,467$ mmol / l).

¹⁵ Se observaron con frecuencia cambios en los niveles de colesterol total en ayunas de nivel normal (<4,39 mmol / l) a alto ($\geq 5,17$ mmol / l). Los cambios en los niveles totales de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 4,39$ - <5,17 mmol / l) a altos ($\geq 5,17$ mmol / l) fueron muy comunes

¹⁶ Niveles plasmáticos elevados de prolactina fueron notificados en el 47,4% de los pacientes adolescentes.

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Entre los síntomas muy comunes de la sobredosis (con una incidencia > 10%) se encuentran: taquicardia, agitación / agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma.

Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas son: delirium, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (< del 2% de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Se han 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 2 g de olanzapina oral.

Tratamiento

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

En estudios preclínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades (K_i ; < 100 nM) por los receptores de serotonina 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; 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, colinérgico y dopaminérgico 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.

Efectos farmacodinámicos

Estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. La olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras. Al contrario que algunos agentes antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en un test “ansiolítico”.

En un estudio de tomografía por emisión de positrones (TEP) de dosis única (10 mg) en voluntarios sanos, la olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5 HT_{2A} mayor que la de los receptores de dopamina D₂. Además, un estudio de imagen por 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.

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

En un segundo estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes con episodio maniaco que alcanzaron la remisión con una combinación de olanzapina y litio y fueron luego aleatorizados a olanzapina o a litio en monoterapia, la olanzapina no fue estadísticamente inferior a litio en el criterio principal de valoración de la recaída (olanzapina 30,0 %, litio 38,3%; $p = 0,055$).

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

Población pediátrica

Los datos de eficacia controlada en adolescentes (edades entre 13 y 17 años) se limitan a estudios de corta duración sobre esquizofrenia (6 semanas) y manía asociada al trastorno bipolar de tipo I (3 semanas), con menos de 200 adolescentes.

La olanzapina se utilizó como una dosis flexible, empezando con 2,5 hasta 20 mg/día. Durante el tratamiento con olanzapina, el aumento de peso de los adolescentes fue significativamente mayor en comparación con los adultos. La magnitud de los cambios en ayunas del colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina (ver secciones 4.4 y 4.8) fue mayor en adolescentes que en adultos. No existen datos de control sobre el mantenimiento de los efectos o la seguridad a largo plazo (ver secciones 4.4 y 4.8). La información de seguridad a largo plazo se limita principalmente a datos de estudios abiertos y no controlados.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Olanzapina comprimidos bucodispersables es bioequivalente a olanzapina comprimidos, con similar índice y extensión de absorción. Olanzapina comprimidos bucodispersables se puede utilizar como alternativa a olanzapina comprimidos.

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

La olanzapina se metaboliza en el hígado a través de reacciones de conjugación y oxidación. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucuronido, 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 vida media terminal de eliminación media de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el sexo.

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

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

Disfunción renal

En pacientes con deterioro renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) comparados con pacientes sanos, no hubo diferencia significativa ni en la media de la semivida de eliminación (37,7 frente a 32,4 horas) ni en el aclaramiento (21,2 frente a 25,0 l/hora). Un estudio de balance de masas ha demostrado que

aproximadamente el 57 % de la olanzapina radiactiva se elimina en la orina, principalmente en forma de metabolitos.

Fumadores

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

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

El aclaramiento plasmático de la olanzapina es menor en los ancianos que en los sujetos jóvenes, en las mujeres que en los varones y en los no fumadores que en los fumadores. Sin embargo, el impacto de la edad, el sexo o el tabaco sobre el aclaramiento y la 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.

Población pediátrica

Adolescentes (de 13 a 17 años): La farmacocinética de la olanzapina es similar entre adolescentes y adultos. En estudios clínicos, la exposición media a olanzapina fue aproximadamente un 27% mayor en adolescentes. Las diferencias demográficas entre los adolescentes y adultos incluyen un peso corporal medio menor y menor número de adolescentes fumadores. Dichos factores posiblemente contribuyeron a la mayor exposición media observada en los adolescentes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda (dosis únicas)

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

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

Toxicidad sobre la función reproductora

La olanzapina no ha presentado efecto teratógeno. El estado de sedación modificó la conducta de apareamiento en las ratas macho. Los ciclos menstruales en la rata se alteraron con dosis de 1,1 mg/kg (3 veces la dosis máxima en humanos) y los parámetros de la función reproductora, con dosis de 3 mg/kg (9 veces la dosis máxima en humanos). La descendencia de las ratas tratadas con olanzapina mostró un retraso en el desarrollo fetal así como una disminución transitoria en el grado de actividad.

Mutagenicidad

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

Carcinogénesis

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Hidroxipropilcelulosa
Aspartamo
Silicato de calcio
Estearato magnésico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad y la luz. *Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.*

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Olanzapina Mylan Pharmaceuticals comprimidos bucodispersables está disponible en cajas de 14, 28, 35, 56 o 70 comprimidos en blíster (Al/OPA/Al/PVC).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere condiciones especiales de conservación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Olanzapina Mylan Pharmaceuticals 5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 70680

Olanzapina Mylan Pharmaceuticals 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 70683

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

Fecha de la primera autorización: 18/octubre/2010

Fecha de la última renovación: 27/marzo/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2017