FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olanzapina Cantabria 5 mg comprimidos bucodispersables EFG
Olanzapina Cantabria 10 mg comprimidos bucodispersables EFG
Olanzapina Cantabria 15 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable contiene 5 mg de olanzapina.
Además cada comprimido contiene 37,85 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido bucodispersable contiene 10 mg de olanzapina.
Además cada comprimido contiene 75,70 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de olanzapina.
Además cada comprimido contiene 113,55 mg de lactosa monohidrato.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Olanzapina Cantabria 5 mg: comprimidos redondos, biconvexo y de color de amarillo, con un “5” impreso en una cara

Olanzapina Cantabria 10 mg: comprimidos redondos, biconvexo y de color de amarillo, con un “10” impreso en una cara

Olanzapina Cantabria 15 mg: comprimidos redondos, biconvexo y de color de amarillo, con un “15” impreso en una cara

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 inicial al tratamiento.

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

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 sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Adultos

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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.

Niños y adolescentes

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 secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

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 sección 4.4).

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg) en este tipo de pacientes. 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. (Ver secciones 4.5 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la olanzapina o a alguno de los excipientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con la medicación antipsicótica.

En raras ocasiones se han notificado casos de SNM, asociados al tratamiento con olanzapina.
Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatin-fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En raras ocasiones se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal (ver sección 4.8). En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluído Olanzapina Cantabria, 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.

Alteraciones lipídicas
Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver sección 4.8). Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas.

A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluído Olanzapina Cantabria, se les debe hacer un control de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas.

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

Función hepática
Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hepáticas, ALT, AST, especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Se debe hacer un seguimiento y considerar la reducción de la dosis cuando se produzca durante el tratamiento una elevación de ALT y/o AST. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

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

Discontinuación del tratamiento
Se han notificado, muy raramente (< 0,01 %), 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 siginificativas 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipocalemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo
Muy raramente (< 0,01 %), 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 a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

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

Debido a que 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. Se ha notificado que en raras ocasiones aparecen convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía
En estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento.

Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar 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. Como con otros medicamentos antipsicóticos, se recomienda medir la presión arterial de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

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

Uso en niños y adolescentes menores de 18años
El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños 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 secciones 4.8 y 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios de interacción únicamente 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 concentración máxima de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores. El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes en tratamiento con fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

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

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

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

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

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

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

Actividad general del Sistema Nervioso Central
Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o estén en tratamiento con medicamentos que pueden producir depresión del sistema nervioso central.

No se recomienda el uso concomitante de Olanzapina con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con la enfermedad de Parkinson y demencia (ver sección 4.4).

Intervalo QTc

Se recomienda precaución si la Olanzapina se administra de manera concomitante con otros

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

medicamentos que pueden producir un aumento del intervalo QTC (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluido Olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo, pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

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

Adultos
Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en ≥ 1 %de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos (ver sección 4.4), glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo (ver sección 4.4), discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ver sección 4.4), exantema, astenia, cansancio y edema.

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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
	Eosinofilia	Leucopenia Neutropenia	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			
			Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento de peso [1]	Niveles de colesterol elevados[2,3] Niveles de glucosa		Hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	elevados [4] Niveles de triglicéridos elevados[2,5] Glucosuria Aumento del apetito		diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal (ver sección 4.4) Hipotermia
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 Síndrome Neuroléptico Maligno (ver sección 4.4) Distonía (incluyendo crisis oculógiras) Discinesia tardía Síntomas de retirada[7]
Trastornos cardiacos			
		Bradicardia Prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilación, muerte súbita (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares			
	Hipotensión ortostática		Tromboembolismo (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)
Trastornos gastrointestinales			
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver sección 4.4.)		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Exantema	Alopecia Reacciones de fotosensibilidad	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios			
			Dificultad para iniciar la micción
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
			Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
	Astenia Cansancio Edema		
Exploraciones complementarias			
Aumento de los niveles plasmáticos deprolactina[8]		Niveles elevados de creatinfosfoquinasa Aumento de la bilirrubina total	Aumento de la fosfatasa alcalina
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales			
			Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)

[1] Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorias 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 ≥ 7 % del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4,2 %) un aumento ≥ 15 % del mismo y de forma poco frecuente (0,8 %) ≥ 25 %. Se observó de forma muy frecuente un aumento ≥ 7 %, ≥ 15 % y ≥ 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 (≥ 6,2 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites (≥ 5,17-< 6,2 mmol/l) a niveles elevados (≥ 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 (≥ 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 (≥ 2,26mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites (≥ 1,69 mmol/l - < 2,26 mmol/l) a niveles elevados (≥ 2,26 mmol/l).

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

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

[8] En ensayos clínicos de hasta 12 semanas, en aproximadamente un 30 % de los pacientes tratados con olanzapina que presentaron valores basales normales de prolactina, las concentraciones plasmáticas de prolactina excedieron el límite superior del rango normal. En la mayoría de estos pacientes, las elevaciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal. En pacientes con esquizofrenia, los cambios en el nivel medio de prolactina disminuyeron con tratamiento continuado, mientras que en pacientes con otros diagnósticos, la media de prolactina se incrementó. Los cambios medios fueron moderados. Generalmente en pacientes tratados con olanzapina, se han notificado de forma poco frecuente manifestaciones clínicas relacionadas (y potencialmente asociadas) con la glándula mamaria y el ciclo menstrual (por ejemplo, amenorrea, aumento del tamaño de las mamas, galactorrea en mujeres y ginecomastia/aumento del tamaño de las mamas en hombres). Se observaron de forma frecuente reacciones adversas potencialmente asociadas y relacionadas a la función sexual (por ejemplo, disfunción eréctil en hombres y disminución de la líbido en ambos géneros).

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 la sección 4.4). Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

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

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1 %; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia (≥ 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 ≥ 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 (más de 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de ≥ 7 % del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9 % de los pacientes.

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 (≥ 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10).

Muy frecuentes: Aumento de peso [9], niveles de triglicéridos elevados[10], aumento del apetito *Frecuentes:* Niveles de colesterol elevados[11]
Trastornos del sistema nervioso *Muy frecuentes:* Sedación (incluyendo: hipersomnia, letargia, somnolencia)
Trastornos gastrointestinales *Frecuentes:* Sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares *Muy frecuentes:* Aumentos de las transaminasas hepáticas (ALT/AST; ver sección 4.4.)
Exploraciones complementarias *Muy frecuentes:* Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina[12]

[9] 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.

[10] Observados para niveles basales normales en ayunas (< 1,016 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥ 1,467 mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites (≥ 1,016 mmol/l - < 1,467 mmol/l) a niveles elevados (≥ 1,467 mmol/l)

[11] 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 (≥ 4,39- < 5,17 mmol/l) a niveles elevados (≥ 5,17 mmol/l).

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

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 2 g. de olanzapina por vía oral.

Tratamiento de la sobredosis

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 epinefrina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad agonista beta, puesto que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión. Es necesario hacer una monitorización cardiovascular para detectar posibles arritmias. Es necesario que el paciente continúe con una estrecha supervisión y monitorización clínica hasta su recuperación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipsicótico. Diazepinas, oxacepinas y tiazepinas.
Código ATC: N05A H03.

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

En estudios preclínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades (Ki; < 100 nM) por los receptores de serotonina $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; receptores de dopamina D_1, D_2, D_3, D_4 y D_5; receptores muscarínicos colinérgicos m1-m5; receptores α1 adrenérgicos y receptores de histamina H1. Los estudios de comportamiento con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, colinérgico y dopaminérgico concordante con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró una afinidad in vitro mayor sobre los receptores de serotonina $5HT_2$ que en los receptores de dopamina D_2 y mayor actividad en vivo en los modelos de $5HT_2$ que en los de D2. Estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. La olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras. Al contrario que algunos agentes antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en un test "ansiolítico".

En un estudio de tomografía por emisión de positrones (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 D_2. Además, un estudio de imagen por SPECT en pacientes esquizofrénicos reveló que los pacientes con respuesta a olanzapina presentaban una ocupación de receptores D_2 en estriado menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

La experiencia en adolescentes (de 13 a 17 años) se limita a estudios de eficacia a corto plazo en esquizofrenia (6 semanas) y manía asociados a trastorno bipolar I (3 semanas), que incluyó a menos de 200 adolescentes. La olanzapina se utilizó con dosis flexibles, comenzando por 2.5 mg y aumentando hasta 20 mg/día. Durante el tratamiento con olanzapina, los adolescentes aumentaron significativamente más su peso en comparación con los adultos. La magnitud de los cambios den los niveles totales de colesterol, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina (ver sección 4.4 y 4.8) fue superior en adolescentes que en adultos. No existen datos de mantenimiento del efecto y los datos de seguridad a largo plazo son limitados (ver secciones 4.4 y 4.8).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

En sujetos sanos de edad avanzada (65 o más años) en comparación con sujetos más jóvenes la 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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.

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 α1-glucoproteína ácida.

Población pediátrica

Adolescentes (edades entre 13-17 años): La farmacocinética de olanzapina son similares entre adolescentes y adultos. En estudios clínicos, la media de exposición a olanzapina fue un 27% superior en adolescentes. Las diferencias demográficas entre adolescentes y adultos incluyen un peso corporal medio más bajo y hubo menos adolescentes fumadores. Estos factores posiblemente contribuyen al valor medio superior de exposición a Olanzapina visto en 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 semiinconsciencia.

Toxicidad de las dosis múltiples

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Lactosa monohidrato, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, ciclamato de sodio, levomentol y estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en embalaje original
No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister formado por polilámina de Al/Al.

OLANZAPINA CANTABRIA 5 mg: envases conteniendo 28 comprimidos.
OLANZAPINA CANTABRIA 10 mg: envases conteniendo 28 y 56 comprimidos.
OLANZAPINA CANTABRIA 15 mg: envases conteniendo 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CANTABRIA PHARMA, S.L.U.
C/ Ribera del Loira, 46
28042 Madrid- España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73587, 73588 73589

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

Marzo de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2015

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios