ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos
ZYPREXA 5 mg comprimidos recubiertos
ZYPREXA 7,5 mg comprimidos recubiertos
ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos
ZYPREXA 15 mg comprimidos recubiertos
ZYPREXA 20 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 2,5 mg de olanzapina.
Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto contiene 102 mg de lactosa monohidrato.

ZYPREXA 5 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de olanzapina.
Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto contiene 156 mg de lactosa monohidrato.

ZYPREXA 7,5 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 7,5 mg de olanzapina.
Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto contiene 234 mg de lactosa monohidrato.

ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de olanzapina.
Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto contiene 312 mg de lactosa monohidrato.

ZYPREXA 15 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de olanzapina.
Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto contiene 178 mg de lactosa monohidrato.

ZYPREXA 20 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de olanzapina.
Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto contiene 238 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos
Comprimidos redondos, blancos, recubiertos y llevan impresa la leyenda “LILLY” y el código numérico de identificación "4112".

ZYPREXA 5 mg comprimidos recubiertos
Comprimidos redondos, blancos, recubiertos y llevan impresa la leyenda “LILLY” y el código numérico de identificación "4115".

ZYPREXA 7,5 mg comprimidos recubiertos
Comprimidos redondos, blancos, recubiertos y llevan impresa la leyenda “LILLY” y el código numérico de identificación "4116".

ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos
Comprimidos redondos, blancos, recubiertos y llevan impresa la leyenda “LILLY” y el código numérico de identificación "4117".

ZYPREXA 15 mg comprimidos recubiertos
Comprimidos elípticos de color azul, recubiertos y llevan impresa la leyenda “LILLY” y el código numérico de identificación "4415".

ZYPREXA 20 mg comprimidos recubiertos
Comprimidos elípticos de color rosa, recubiertos y llevan impresa la leyenda “LILLY” y el código numérico de identificación "4420".

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 a grave.

La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación (ver 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 en el trastorno bipolar, 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.

Poblaciones especiales

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 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.

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. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina (ver sección 4.5).

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

(Ver secciones 4.5 y 5.2).

Población pediátrica
La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

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 cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia
La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5 % vs 1,5 % respectivamente). La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o

con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad > 65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo, la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

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

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

tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido ZYPREXA, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad anticolinérgica
Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica *in vitro*, la experiencia durante los ensayos clínicos 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 aminotransferasas hepáticas, ALT, AST, especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

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

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

Intervalo QT
En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente 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, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

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

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

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

Convulsiones
La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

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. 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 incluidos en un análisis agrupado.

Población pediátrica
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 (ver secciones 4.8 y 5.1).

Lactosa
Los pacientes con intolerancia hederitaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo 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, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina (ver sección 4.2).

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

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

No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

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

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

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

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

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

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

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

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 extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que 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 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, leucopenia, neutropenia (ver sección 4.4), discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ver sección 4.4), exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

Tabla de reacciones adversas
La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes (≥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 no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Somnolencia	Mareos Acatisia[6] Parkinsonismo[6] Discinesia[6]	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones[11] Distonía (incluyendo crisis oculógiras)[11] Discinesia tardía[11] Amnesia[9] Disartria Tartamudeo[11] Síndrome de piernas inquietas[11]	Síndrome Neuroléptico Maligno (ver sección 4.4)[12] Síntomas de retirada[7,12]	
Trastornos cardiacos				
		Bradicardia Prolongación del intervalo QT_c (ver sección 4.4)	Taquicardia/fibrilación ventricular, muerte súbita (ver sección 4.4)[11]	
Trastornos vasculares				
Hipotensión ortostática[10]		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda) (ver sección 4.4)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
		Epistaxis[9]		
Trastornos gastrointestinales				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal[9] Hipersecreción salival[11]	Pancreatitis[11]	
Trastornos hepatobiliares				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver sección 4.4.)		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto)[11]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS

				por sus siglas en inglés)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia[9]		Rabdomiolisis[11]	
Trastornos renales y urinarios				
		Incontinencia urinaria, retención urinaria Dificultad para iniciar la micción[11]		
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				
				Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil en hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Agrandamiento de las mamas Galactorrea en mujeres Ginecomastia/ agrandamiento de las mamas en hombres	Priapismo[12]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Astenia Cansancio Edema Fiebre[10]			
Exploraciones complementarias				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina[8]	Aumento de la fosfatasa alcalina[10] Niveles elevados de creatinfosfoquinasa[11] Gamma glutamil transferasa alta[10] Ácido úrico elevado[10]	Aumento de la bilirrubina total		

[1] Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías de índice de masa corporal (IMC). Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), se observó de forma muy frecuente (22,2%) un aumento ≥ 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 (≥2,26 mmol/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 fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal.

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

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

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

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

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)
La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales
En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo (ver 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 divalproex (combinación de ácido valproico y valproato sódico) 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 (hasta 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.

Población pediátrica
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.

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).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición *Muy frecuentes:* Aumento de peso[13], niveles de triglicéridos elevados[14], aumento del apetito *Frecuentes:* Niveles de colesterol elevados[15]
Trastornos del sistema nervioso *Muy frecuentes:* Sedación (incluyendo: hipersomnia, letargia, somnolencia)
Trastornos gastrointestinales *Frecuentes:* Sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares *Muy frecuentes:* Aumentos de las aminotransferasas 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[16]

[13] 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.

[14] 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).

[15] Se observaron de forma frecuente cambios en los niveles de colesterol total 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 total en ayunas desde niveles basales límites (≥4,39-<5,17 mmol/l) a niveles elevados (≥5,17 mmol/l).

[16] El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas
Entre los síntomas muy frecuentes 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 delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardiacas (< 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.

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

En estudios no clínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades (K_i <100 nM) por los receptores de serotonina $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; receptores de dopamina D_1, D_2, D_3, D_4 y D_5; receptores muscarínicos colinérgicos M_1-M_5; receptores α_1 adrenérgicos y receptores de histamina H_1. Los estudios de comportamiento con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, dopaminérgico y colinérgico concordante con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró una afinidad *in vitro* mayor sobre los receptores de serotonina $5HT_2$ que en los receptores de dopamina D_2 y mayor actividad *in vivo* en los modelos de $5HT_2$ que en los de D_2. Estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. La olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras. Al contrario que algunos agentes antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en un test "ansiolítico".

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

Eficacia clínica

Olanzapina se asoció con mejorías mayores de forma estadísticamente significativa, tanto en síntomas positivos como en negativos, en los dos ensayos controlados con placebo y en 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 tres semanas, en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar. Olanzapina también demostró unos resultados de eficacia comparables a haloperidol en términos de la proporción de pacientes en remisión de los síntomas de manía y depresión a las 6 y 12 semanas. En un estudio de tratamiento de combinación con pacientes tratados con litio o valproato durante al menos dos semanas, la adición de 10 mg de olanzapina (tratamiento en combinación con litio o valproato) dio lugar, después de 6 semanas, a una mayor reducción de los síntomas de manía que litio o valproato en monoterapia.

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

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

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

Población pediátrica
Los datos controlados de eficacia en adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) se limitan a ensayos a corto plazo en esquizofrenia (6 semanas) y en manía asociada a trastorno bipolar I (3 semanas), en menos de 200 adolescentes. Se utilizó olanzapina a una dosis flexible, empezando con 2,5 mg e incrementándola hasta 20 mg/día. Durante el tratamiento con olanzapina, el aumento de peso en adolescentes fue significativamente superior que en adultos. La magnitud del cambio en los niveles de colesterol total en ayunas, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina (ver secciones 4.4 y 4.8) fue mayor en los adolescentes que en los adultos. No existen datos controlados sobre el mantenimiento del efecto o la seguridad a largo plazo (ver secciones 4.4 y 4.8). La información sobre seguridad a largo plazo se limita principalmente a datos abiertos, no controlados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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. Olanzapina se une preferentemente a la albúmina y a la α1-glucoproteína ácida.

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

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

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

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

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

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

Insuficiencia hepática
Un estudio pequeño sobre el efecto de la función hepática alterada en 6 sujetos con cirrosis clínicamente significativa (Clasificación Childs Pugh A (n = 5) y B (n = 1) reveló escaso efecto sobre la farmacocinética de olanzapina administrada oralmente (2,5 – 7,5 mg dosis única): los sujetos con disfunción hepática de leve a moderada presentaron un aclaramiento sistémico ligeramente mayor y un tiempo medio de eliminación más rápido en comparación con los sujetos sin disfunción hepática (n = 3). Hubo más fumadores entre sujetos con cirrosis (4/6; 67%) que entre sujetos sin disfunción hepática (0/3; 0%).

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

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

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

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

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, disnea, miosis y anorexia. En los monos, las dosis únicas orales de hasta 100 mg/kg causaron un estado de postración y las dosis mayores, de semi-inconsciencia.

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

Toxicidad hematológica
En todas las especies se observaron cambios en los parámetros hematológicos, incluidas una reducción dosis-dependiente de los leucocitos circulantes en ratones, y una reducción inespecífica en los leucocitos circulantes de la rata. Sin embargo, no se hallaron signos de citotoxicidad medular. Algunos perros tratados con 8 o 10 mg/kg/día experimentaron neutropenia, trombocitopenia o anemia

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Hiprolosa
Crospovidona
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg y 10 mg comprimidos recubiertos
Hipromelosa
Mezcla de color blanco (hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, polisorbato 80)
Cera de carnauba
Tinta azul comestible (shellac, etanol anhidro, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, hidróxido de amonio, color índigo carmín (E132))

ZYPREXA 15 mg comprimidos recubiertos
Hipromelosa
Mezcla de color azul claro (dióxido de titanio (E171), lactosa monohidrato, hipromelosa, triacetina y color índigo carmín (E132))
Cera de carnauba

ZYPREXA 20 mg comprimidos recubiertos
Hipromelosa
Mezcla de color rosa (dióxido de titanio (E171), macrogol, lactosa monohidrato, hipromelosa y óxido de hierro rojo sintético)
Cera de carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos
2 años.

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos recubiertos
3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tiras de blísteres de aluminio formados en frío de 28, 35, 56, 70 o 98 comprimidos por envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania.

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/022/002 ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos recubiertos - 28 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/019 ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos recubiertos - 56 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/023 ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos recubiertos - 35 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/029 ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos recubiertos - 70 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/035 ZYPREXA - 2.5 mg - comprimidos recubiertos - 98 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/004 - ZYPREXA - 5 mg - comprimidos recubiertos - 28 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/020 - ZYPREXA - 5 mg - comprimidos recubiertos - 56 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/024 - ZYPREXA - 5 mg - comprimidos recubiertos - 35 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/030 - ZYPREXA - 5 mg - comprimidos recubiertos - 70 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/036 - ZYPREXA - 5 mg - comprimidos recubiertos - 98 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/011 - ZYPREXA - 7,5 mg - comprimidos recubiertos - 28 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/006 - ZYPREXA - 7,5 mg - comprimidos recubiertos - 56 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/025 - ZYPREXA – 7,5 mg - comprimidos recubiertos - 35 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/031 - ZYPREXA – 7,5 mg - comprimidos recubiertos - 70 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/037 - ZYPREXA - 7,5 mg - comprimidos recubiertos - 98 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/009 - ZYPREXA - 10 mg - comprimidos recubiertos - 28 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/010 - ZYPREXA - 10 mg - comprimidos recubiertos - 56 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/026 - ZYPREXA - 10 mg - comprimidos recubiertos - 35 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/032 - ZYPREXA - 10 mg - comprimidos recubiertos - 70 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/038 - ZYPREXA - 10 mg - comprimidos recubiertos - 98 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/012 - ZYPREXA - 15 mg - comprimidos recubiertos - 28 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/021 - ZYPREXA - 15 mg - comprimidos recubiertos - 56 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/027 - ZYPREXA - 15 mg - comprimidos recubiertos - 35 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/033 - ZYPREXA - 15 mg - comprimidos recubiertos - 70 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/039 - ZYPREXA - 15 mg - comprimidos recubiertos - 98 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/014 - ZYPREXA - 20 mg - comprimidos recubiertos - 28 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/022 - ZYPREXA - 20 mg - comprimidos recubiertos - 56 comprimidos, por caja.

EU/1/96/022/028 - ZYPREXA - 20 mg - comprimidos recubiertos - 35 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/034 - ZYPREXA - 20 mg - comprimidos recubiertos - 70 comprimidos, por caja.
EU/1/96/022/040 - ZYPREXA - 20 mg - comprimidos recubiertos - 98 comprimidos, por caja.

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

Fecha de la primera autorización: 27 de septiembre de 1996
Fecha de la última revalidación: 12 de septiembre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 10 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido: Cada vial contiene 50 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.
Polvo liofilizado amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

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

Para más información sobre el tratamiento con olanzapina oral (5 mg a 20 mg diarios), ver el Resumen de las Características del Producto de ZYPREXA comprimidos recubiertos o ZYPREXA VELOTAB comprimidos bucodispersables.

Poblaciones especiales

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

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

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

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

(Ver secciones 4.5 y 5.2).

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

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

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron 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 notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo (ver sección 4.8), y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo

medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)
El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o 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
De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal (ver sección 4.8). En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido ZYPREXA, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

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

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

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

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

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

Intervalo QT
En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente 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 cardiacos asociados. En ensayos clínicos con ZYPREXA polvo para solución inyectable, no se asoció la olanzapina con un aumento persistente de los intervalos absolutos de QT o QTc. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

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

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

Convulsiones
La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

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

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

Muerte súbita de origen cardiaco
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 incluidos en un análisis agrupado.

Lactosa
Los pacientes con intolerancia hederitaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

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

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

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

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

Inhibición del CYP1A2
Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la C_{max} de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores. El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52 % y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como

ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

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

No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos
La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos (ver sección 6.2).

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Una reacción adversa común (≥1/100 a <1/10) asociada con el uso de olanzapina intramuscular en ensayos clínicos fue somnolencia.

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

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

Trastornos cardiacos *Frecuentes (≥1/100 a <1/10):* bradicardia con o sin hipotensión o síncope, taquicardia. *Poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100):* pausa sinusal
Trastornos vasculares *Frecuentes (≥1/100 a <1/10):* hipotensión postural, hipotensión
Trastornos respiratorios *Poco frecuentes(≥1/1.000 a <1/100):* hipoventilación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *Frecuentes (≥1/100 a <1/10):* malestar en el lugar de la inyección

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

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

Tabla de reacciones adversas
La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes (≥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 no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia[10] Neutropenia[10]		Trombocitopenia[11]	
Trastornos del sistema inmunológico				
		Hipersensibilidad[11]		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Aumento de peso [1]	Niveles de colesterol elevados[2,3] Niveles de glucosa elevados[4] Niveles de triglicéridos elevados[2,5] Glucosuria Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal (ver sección 4.4)[11]	Hipotermia[12]	
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	Mareos Acatisia[6] Parkinsonismo[6] Discinesia[6]	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones[11] Distonía (incluyendo crisis oculógiras)[11] Discinesia tardía[11] Amnesia[9] Disartria Tartamudeo[11, 13] Síndrome de piernas inquietas[11]	Síndrome Neuroléptico Maligno (ver sección 4.4)[12] Síntomas de retirada[7,12]	
Trastornos cardiacos				
		Bradicardia Prolongación del intervalo QT_c (ver sección 4.4)	Taquicardia/fibrilación ventricular, muerte súbita (ver sección 4.4)[11]	
Trastornos vasculares				
Hipotensión ortostática[10]		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda) (ver sección 4.4)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
		Epistaxis[9]		
Trastornos gastrointestinales				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo	Distensión abdominal[9] Hipersecreción salival[11]	Pancreatitis[11]	

	estreñimiento y sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver sección 4.4.)		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto)[11]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia[9]		Rabdomiolisis[11]	
Trastornos renales y urinarios				
		Incontinencia urinaria, retención urinaria Dificultad para iniciar la micción[11]		
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				
				Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil en hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Agrandamiento de las mamas Galactorrea en mujeres Ginecomastia/ agrandamiento de las mamas en hombres	Priapismo[12]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Astenia Cansancio Edema Fiebre[10]			
Exploraciones complementarias				

Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina[8]	Aumento de la fosfatasa alcalina[10] Niveles elevados de creatinfosfoquinasa[11] Gamma glutamil transferasa alta[10] Ácido úrico elevado[10]	Aumento de la bilirrubina total		

[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 (≥2,26 mmol/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 fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal.

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

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

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

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

[13] Reacciones adversas enumeradas y observadas después de la administración de olanzapina por vía oral y de olanzapina intramuscular de acción prolongada, que también pueden ocurrir después de la administración de olanzapina intramuscular de acción rápida.

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)
La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo y clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de la glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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 delirio, 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.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

En estudios no clínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades (K_i <100 nM) por los receptores de serotonina 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6; receptores de dopamina D_1, D_2, D_3, D_4 y D_5; receptores muscarínicos colinérgicos M_1-M_5; receptores α_1 adrenérgicos y receptores de histamina H_1. Los estudios de comportamiento con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, dopaminérgico y colinérgico concordante con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró una afinidad *in vitro* mayor sobre los receptores de serotonina $5HT_2$ que en los receptores de dopamina D_2 y mayor actividad *in vivo* en los modelos de $5HT_2$ que en los de D_2. Estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. La olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras. Al contrario que algunos agentes antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en un test “ansiolítico”.

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

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

En un estudio comparativo, doble ciego, multinacional de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos relacionados que incluía 1.481 pacientes con diferentes grados de síntomas depresivos asociados (puntuación media basal en la escala de Montgomery-Asberg de valoración de la depresión de 16,6), un análisis secundario prospectivo del cambio en la puntuación desde la basal hasta el punto

final en dicha escala, demostró una mejoría estadísticamente significativa (p=0,001) que favorecía a olanzapina (-6,0) en comparación con haloperidol (-3,1).

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Distribución
La unión de olanzapina a las proteínas plasmáticas representa aproximadamente un 93%, dentro del intervalo de concentración de 7 hasta aproximadamente 1.000 ng/ml. Olanzapina se une preferentemente a la albúmina y a la α1-glucoproteína ácida.

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

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

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

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

Insuficiencia renal
No se observó diferencia significativa ni en la semivida de eliminación media (37,7 frente a 32,4 horas) ni en el aclaramiento (21,2 frente a 25,0 litros/hora) en pacientes con deterioro renal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) en comparación con pacientes sanos, que recibieron olanzapina por vía oral. Un estudio de balance de masas ha demostrado que aproximadamente el 57% de la olanzapina radiactiva se elimina en la orina, principalmente en forma de metabolitos.

Insuficiencia hepática
Un estudio pequeño sobre el efecto de la función hepática alterada en 6 sujetos con cirrosis clínicamente significativa (Clasificación Childs Pugh A (n = 5) y B (n = 1) reveló escaso efecto sobre la farmacocinética de olanzapina administrada oralmente (2,5 – 7,5 mg dosis única): los sujetos con disfunción hepática de leve a moderada presentaron un aclaramiento sistémico ligeramente mayor y un tiempo medio de eliminación más rápido en comparación con los sujetos sin disfunción hepática (n = 3). Hubo más fumadores entre sujetos con cirrosis (4/6; 67%) que entre sujetos sin disfunción hepática (0/3; 0%).

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda (dosis únicas)
Los signos de toxicidad oral en los roedores son característicos de los compuestos antipsicóticos potentes: hipoactividad, coma, temblores, convulsiones clónicas, salivación y reducción del aumento de peso. La mediana de las dosis letales fue aproximadamente 210 mg/kg (ratones) y 175 mg/kg (ratas). Los perros toleraron una dosis oral única de hasta 100 mg/kg sin sufrir mortalidad. Los signos clínicos consistieron en sedación, ataxia, temblores, taquicardia, disnea, miosis y anorexia. En monos,

las dosis únicas orales de hasta 100 mg/kg causaron un estado de postración y las dosis mayores, de semi-inconsciencia.

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

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

Toxicidad reproductiva
La olanzapina no ha presentado efecto 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 (tres veces la dosis máxima en humanos) y los parámetros de la función reproductora, con dosis de 3 mg/kg (nueve veces la dosis máxima en humanos). La descendencia de las ratas tratadas con olanzapina mostró un retraso en el desarrollo fetal así como una disminución transitoria en el grado de actividad.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Ácido tartárico, E334
Ácido clorhídrico
Hidróxido de sodio

6.2 Incompatibilidades

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

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

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

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

6.3 Periodo de validez

Polvo: 3 años.
Solución (después de la reconstitución): 1 hora. No congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo I, 5 ml.
Cada envase contiene 1 o 10 vial(es).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

1. Introducir 2,1 ml de agua para inyección en una jeringuilla estéril. Inyectarla en el vial de ZYPREXA.

2. Rotar el vial hasta que el contenido quede completamente disuelto, produciendo una solución de color amarillo. El vial contiene 11,0 mg de olanzapina con los que se consigue una solución de 5 mg/ml (en el vial y la jeringuilla queda un resto de 1 mg de olanzapina; por ello se recuperan 10 mg de olanzapina).

3. En la tabla siguiente se indican los volúmenes de inyección para las diferentes dosis de olanzapina:

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

4. La solución se debe administrar por vía intramuscular. No administrar ni por vía intravenosa ni por vía subcutánea.

5. Desechar de forma responsable tanto la jeringuilla como cualquier resto de solución.

6. Utilizar la solución reconstituida dentro de la hora siguiente al momento de la reconstitución.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/022/016- ZYPREXA- polvo para solución inyectable. 1vial.
EU/1/96/022/017- ZYPREXA- polvo para solución inyectable. 10 viales.

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

Fecha de la primera autorización: 27 de septiembre de 1996
Fecha de la última revalidación: 12 de septiembre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Comprimidos recubiertos
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Polvo para solución inyectable
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Alemania.

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de una nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto contiene 2,5 mg de olanzapina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos
35 comprimidos recubiertos
56 comprimidos recubiertos
70 comprimidos recubiertos
98 comprimidos recubiertos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/022/002 28 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/023 35 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/019 56 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/029 70 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/035 98 comprimidos recubiertos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZYPREXA 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ZYPREXA 2,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: LÁMINA DE ALUMINIO DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 5 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de olanzapina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos
35 comprimidos recubiertos
56 comprimidos recubiertos
70 comprimidos recubiertos
98 comprimidos recubiertos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/022/004 28 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/024 35 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/020 56 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/030 70 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/036 98 comprimidos recubiertos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

ZYPREXA 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ZYPREXA 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: LÁMINA DE ALUMINIO DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 5 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 7,5 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto contiene 7,5 mg de olanzapina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos
35 comprimidos recubiertos
56 comprimidos recubiertos
70 comprimidos recubiertos
98 comprimidos recubiertos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/022/011 28 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/025 35 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/006 56 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/031 70 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/037 98 comprimidos recubiertos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN

ZYPREXA 7,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ZYPREXA 7,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: LÁMINA DE ALUMINO DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 7,5 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de olanzapina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos
35 comprimidos recubiertos
56 comprimidos recubiertos
70 comprimidos recubiertos
98 comprimidos recubiertos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/022/009 28 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/026 35 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/010 56 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/032 70 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/038 98 comprimidos recubiertos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZYPREXA 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ZYPREXA 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: LÁMINA DE ALUMINIO DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 15 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de olanzapina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos
35 comprimidos recubiertos
56 comprimidos recubiertos
70 comprimidos recubiertos
98 comprimidos recubiertos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/022/012 28 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/027 35 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/021 56 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/033 70 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/039 98 comprimidos recubiertos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

ZYPREXA 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ZYPREXA 15 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: LÁMINA DE ALUMINIO DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zyprexa 15 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 20 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de olanzapina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos
35 comprimidos recubiertos
56 comprimidos recubiertos
70 comprimidos recubiertos
98 comprimidos recubiertos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/022/014 28 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/028 35 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/022 56 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/034 70 comprimidos recubiertos
EU/1/96/022/040 98 comprimidos recubiertos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMATION IN BRAILLE

ZYPREXA 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ZYPREXA 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: LÁMINA DE ALUMINIO DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zyprexa 20 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYPREXA 10 mg polvo para solución inyectable
olanzapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato, ácido tartárico, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable. 1 vial
Polvo para solución inyectable. 10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para inyección intramuscular. Vial para un sólo uso. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar la solución antes de transcurrida una hora desde su reconstitución

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar de forma responsable tanto la jeringuilla como cualquier resto de solución

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/022/016 Polvo para solución inyectable. 1 vial
EU/1/96/022/017 Polvo para solución inyectable. 10 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL DE 10 mg DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ZYPREXA 10 mg olanzapina polvo para solución inyectable
Para inyección intramuscular

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar la solución antes de transcurrida una hora desde su reconstitución

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

10 mg de olanzapina por vial

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos
ZYPREXA 5 mg comprimidos recubiertos
ZYPREXA 7,5 mg comprimidos recubiertos
ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos
ZYPREXA 15 mg comprimidos recubiertos
ZYPREXA 20 mg comprimidos recubiertos
olanzapina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZYPREXA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZYPREXA
3. Cómo tomar ZYPREXA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ZYPREXA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZYPREXA y para qué se utiliza

ZYPREXA contiene el principio activo olanzapina. ZYPREXA pertenece al grupo de medicamentos denominados antipsicóticos y está indicado para tratar las siguientes enfermedades:
- Esquizofrenia, una enfermedad cuyos síntomas son oír, ver o sentir cosas irreales, creencias erróneas, suspicacia inusual, y volverse retraído. Las personas que sufren estas enfermedades pueden encontrarse, además, deprimidas, con ansiedad o tensas.
- Trastorno maníaco de moderado a grave, caracterizado por síntomas tales como excitación o euforia.

ZYPREXA ha demostrado prevenir la recurrencia de estos síntomas en pacientes con trastorno bipolar cuyos episodios maníacos han respondido al tratamiento con olanzapina.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZYPREXA

No tome ZYPREXA
- Si es alérgico a la olanzapina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). La reacción alérgica puede manifestarse en forma de erupción, picor, hinchazón de la cara o de los labios o dificultad para respirar. Si le pasara esto, dígaselo a su médico.
- Si previamente se le han diagnosticado problemas en los ojos tales como ciertos tipos de glaucoma (aumento de la presión en el ojo).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ZYPREXA.
- No se recomienda el uso de ZYPREXA en pacientes de edad avanzada con demencia ya que puede tener efectos adversos graves.
- Medicamentos de este tipo pueden provocar movimientos inusuales, sobre todo en la cara o en

la lengua. Si le pasara esto después de haber tomado ZYPREXA, dígaselo a su médico.
- En muy raras ocasiones, medicamentos de este tipo producen una combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia. Si le ocurriera esto, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- Se ha observado un aumento de peso en los pacientes que están tomando ZYPREXA. Usted y su médico deben comprobar su peso con regularidad. Si fuera necesario, su médico le puede ayudar a planificar una dieta o considerar la posibilidad de remitirle a un nutricionista.
- Se han observado niveles elevados de azúcar y grasas (triglicéridos y colesterol) en sangre en los pacientes que están tomando ZYPREXA. Su médico debe hacerle análisis de sangre para controlar su azúcar en sangre y los niveles de grasa antes de que comience a tomar ZYPREXA y de forma regular durante el tratamiento.
- Si usted o alguien en su familia tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, consulte con su médico, ya que los medicamentos de este tipo han sido asociados con la formación de coágulos en la sangre.

Si usted padece cualquiera de las siguientes enfermedades, hágaselo saber a su médico lo antes posible:

- Infarto cerebral o falta de riego sanguíneo transitorio en el cerebro (síntomas pasajeros de infarto cerebral)
- Enfermedad de Parkinson
- Problemas de próstata
- Bloqueo intestinal (Íleo paralítico)
- Enfermedad del hígado o riñón
- Alteraciones de la sangre
- Enfermedades del corazón
- Diabetes
- Convulsiones
- Si cree que puede tener pérdida de sales como consecuencia de tener diarrea y vómitos intensos de forma prolongada o por el uso de medicamentos diuréticos (comprimidos para orinar)

Si sufre demencia, usted o su cuidador o familiar deben informar a su médico si ha tenido alguna vez un infarto cerebral o una falta de riego sanguíneo en el cerebro.

Como precaución rutinaria, si tiene más de 65 años, convendría que su médico le controlara la tensión arterial.

Niños y adolescentes
Los pacientes menores de 18 años no deben tomar ZYPREXA.

Otros medicamentos y ZYPREXA
Solo use otros medicamentos al mismo tiempo que ZYPREXA, si su médico se lo autoriza. Es posible que sienta cierta sensación de sueño si combina ZYPREXA con antidepresivos o medicamentos para la ansiedad o que ayuden a dormir (tranquilizantes).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En concreto, diga a su médico si está tomando:
- medicación para la enfermedad de Parkinson.
- carbamazepina (un antiepiléptico y estabilizador del humor), fluvoxamina (un antidepresivo) o ciprofloxacino (un antibiótico). Puede que necesiten cambiar su dosis de ZYPREXA.

Uso de ZYPREXA con alcohol
No debe beber alcohol si le han administrado ZYPREXA porque puede producir somnolencia.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar este medicamento cuando esté dando el pecho ya que pequeñas cantidades de ZYPREXA pueden pasar a la leche materna.

Los siguientes síntomas pueden ocurrir en recién nacidos, de madres que han usado ZYPREXA en el último trimestre (últimos tres meses de su embarazo): temblores, rigidez muscular y/o debilidad, somnolencia, agitación, problemas respiratorios y dificultad para comer. Si su bebé tiene cualquiera de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

Conducción y uso de máquinas
Existe el riesgo de sufrir somnolencia cuando esté tomando ZYPREXA. Si le ocurriera esto, no conduzca vehículos ni use maquinaria. Consúltelo con su médico.

ZYPREXA contiene lactosa
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar ZYPREXA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico le indicará cuántos comprimidos de ZYPREXA debe tomar y durante cuánto tiempo. La dosis diaria de ZYPREXA oscila entre 5 mg y 20 mg. Consulte con su médico si vuelve a sufrir los síntomas pero no deje de tomar ZYPREXA a menos que se lo diga su médico.

Debe tomar sus comprimidos de ZYPREXA una vez al día, siguiendo las indicaciones de su médico. Procure tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. Puede tomarlos con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de ZYPREXA son para administración vía oral. Debe tragar los comprimidos de ZYPREXA enteros con agua.

Si toma más ZYPREXA del que debe
Los pacientes que han tomado más ZYPREXA del que debían, han experimentado los siguientes síntomas: latidos rápidos del corazón, agitación/agresividad, problemas con el habla, movimientos inusuales (especialmente de la cara y de la lengua) y un nivel reducido de consciencia. Otros síntomas pueden ser: confusión aguda, convulsiones (epilepsia), coma, una combinación de fiebre, respiración rápida, sudor, rigidez muscular, somnolencia o letargo, enlentecimiento de la frecuencia respiratoria, aspiración, aumento de la tensión arterial o disminución de la tensión arterial, ritmos anormales del corazón. Póngase en contacto con su médico o diríjase inmediatamente al hospital si nota cualquiera de los síntomas antes mencionados. Enséñele al médico el envase con los comprimidos.

Si olvidó tomar ZYPREXA
Tome sus comprimidos tan pronto como se acuerde. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ZYPREXA
No interrumpa el tratamiento simplemente porque note que se encuentra mejor. Es muy importante que continúe tomando ZYPREXA mientras se lo diga su médico.

Si deja de tomar ZYPREXA de forma repentina, pueden aparecer síntomas como sudoración, imposibilidad para dormir, temblor, ansiedad, o náuseas y vómitos. Su médico puede sugerirle que reduzca la dosis gradualmente antes de dejar el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico si usted tiene:

- movimientos inusuales (un efecto adverso frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) especialmente de la cara o de la lengua;
- coágulos sanguíneos en las venas (un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas), especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden viajar a través de la sangre hacia los pulmones, causando dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, acuda al médico de inmediato.
- combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Efectos adversos muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 entre 10 personas) incluyen aumento de peso; somnolencia; y aumento de los niveles de prolactina en sangre. En las primeras fases del tratamiento, algunas personas pueden sentir mareos o desmayos (con latidos del corazón más lentos), sobre todo al incorporarse cuando están tumbados o sentados. Esta sensación suele desaparecer espontáneamente, pero si no ocurriera así, consulte con su médico.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen cambios en los niveles de algunas células sanguíneas, lípidos circulantes y al comienzo del tratamiento aumentos temporales de las enzimas hepáticas; aumento de los niveles de azúcar en sangre y orina; aumento de los niveles de ácido úrico y creatinfosfoquinasa en sangre; aumento del apetito; mareos; agitación; temblor; movimientos extraños (discinesia); estreñimiento; sequedad de boca; erupción en la piel; pérdida de fuerza; cansancio excesivo; retención de líquidos que provoca inflamación de las manos, los tobillos o los pies; fiebre; dolor en las articulaciones; y disfunciones sexuales tales como disminución de la libido en hombres y mujeres o disfunción eréctil en hombres.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 persona de cada 100) incluyen hipersensibilidad (p. ej. inflamación de la boca y de la garganta, picores, erupción en la piel); diabetes o empeoramiento de la diabetes, relacionados ocasionalmente con cetoacidosis (acetona en sangre y orina) o coma; convulsiones, en la mayoría de los casos se relacionan con antecedentes de convulsiones (epilepsia); rigidez muscular o espasmos (incluyendo movimientos de los ojos); síndrome de piernas inquietas; problemas con el habla; tartamudeo; pulso lento; sensibilidad a la luz del sol; sangrado por la nariz; distensión abdominal; salivación excesiva; pérdida de memoria u olvidos; incontinencia urinaria; pérdida de la habilidad para orinar; pérdida de cabello; ausencia o disminución de los periodos menstruales; y cambios en la glándula mamaria en hombres y en mujeres tales como producción anormal de leche materna o crecimiento anormal.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 persona de cada 1000) incluyen descenso de la temperatura corporal normal; ritmo anormal del corazón; muerte repentina sin explicación aparente; inflamación del páncreas, que provoca fuerte dolor de estómago, fiebre y malestar; enfermedad del hígado, con aparición de coloración amarillenta en la piel y en las zonas blancas del ojo; trastorno muscular que se presenta como dolores sin explicación aparente y erección prolongada y/o dolorosa.

Efectos adversos muy raros incluyen reacciones alérgicas graves tales como reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés). Inicialmente DRESS se manifiesta con síntomas similares a la gripe con sarpullido en la cara y posteriormente, con un sarpullido extenso, fiebre, ganglios linfáticos agrandados, elevación de enzimas hepáticas observado en análisis de sangre y aumento de un tipo de glóbulos blancos de la sangre (eosinofilia).

Durante el tratamiento con olanzapina, los pacientes de edad avanzada con demencia pueden sufrir ictus, neumonía, incontinencia urinaria, caídas, cansancio extremo, alucinaciones visuales, una subida de la temperatura corporal, enrojecimiento de la piel y tener problemas al caminar. Se han notificado algunos fallecimientos en este grupo particular de pacientes.

ZYPREXA puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ZYPREXA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

ZYPREXA debe conservarse en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZYPREXA
- El principio activo es olanzapina. Cada comprimido contiene 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg de principio activo. La cantidad exacta se muestra en su envase de ZYPREXA.
- Los demás componentes son
  - Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, hiprolosa, crospovidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio,
  - Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, dióxido de titanio (E171) y cera de carnauba.
- Adicionalmente las diferentes concentraciones de ZYPREXA también contienen los siguientes componentes:

CONCENTRACIÓN	OTROS COMPONENTES
ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg y 10 mg comprimidos	(recubrimiento del comprimido) shellac, macrogol, propilenglicol, polisorbato 80 y color índigo carmín (E132), etanol anhidro, alcohol isopropílico, alcohol butílico, hidróxido de amonio
ZYPREXA 15 mg comprimidos	(recubrimiento del comprimido) triacetina y color índigo carmín (E132).
ZYPREXA 20 mg comprimidos	(recubrimiento del comprimido) macrogol y óxido de hierro rojo sintético (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase
Los comprimidos recubiertos de ZYPREXA 2,5 mg son blancos y tienen impreso “LILLY” y un código de identificación numérico “4112”.
Los comprimidos recubiertos de ZYPREXA 5 mg son blancos y tienen impreso “LILLY” y un código

de identificación numérico “4115”.
Los comprimidos recubiertos de ZYPREXA 7,5 mg son blancos y tienen impreso “LILLY” y un código de identificación numérico “4116”.
Los comprimidos recubiertos de ZYPREXA 10 mg son blancos y tienen impreso “LILLY” y un código de identificación numérico “4117”.
Los comprimidos recubiertos de ZYPREXA 15 mg son de color azul.
Los comprimidos recubiertos de ZYPREXA 20 mg son rosas.

ZYPREXA está disponible en envases de 28, 35, 56, 70 o 98 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:
CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania.

Responsable de la fabricación
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

Prospecto: información para el usuario

ZYPREXA 10 mg polvo para solución inyectable
olanzapina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZYPREXA y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ZYPREXA.
3. Cómo usar ZYPREXA.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de ZYPREXA.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. Qué es ZYPREXA y para qué se utiliza

ZYPREXA contiene el principio activo olanzapina. ZYPREXA inyectable pertenece al grupo de medicamentos denominados antipsicóticos y está indicada para tratar síntomas de agitación y desasosiego que se pueden dar en las siguientes enfermedades:
- Esquizofrenia, una enfermedad cuyos síntomas son oír, ver o sentir cosas irreales, creencias erróneas, suspicacia inusual, y volverse retraído. Las personas que sufren estas enfermedades pueden encontrarse, además, deprimidas, con ansiedad o tensas.
- Trastorno maníaco, una enfermedad cuyos síntomas son excitación o euforia.

ZYPREXA inyectable se usa cuando se necesita un control rápido de la agitación y el nerviosismo y el tratamiento con comprimidos de ZYPREXA no es adecuado. Su médico le cambiará el tratamiento a los comprimidos de ZYPREXA tan pronto como lo considere adecuado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ZYPREXA

No use ZYPREXA:
- Si es alérgico a la olanzapina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). La reacción alérgica puede manifestarse en forma de erupción, picor, hinchazón de la cara o de los labios o dificultad para respirar. Si le pasara esto, dígaselo a su médico.
- Si previamente se le han diagnosticado problemas en los ojos tales como ciertos tipos de glaucoma (aumento de la presión en el ojo).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o enfermero antes de recibir ZYPREXA inyectable.
- Informe a su médico o enfermero si usted se marea o desvanece después de la inyección. Probablemente usted necesitará tumbarse hasta que se encuentre mejor. Además su médico o enfermero puede querer medirle su tensión sanguínea y su pulso.
- No se recomienda el uso de ZYPREXA en pacientes de edad avanzada con demencia (confusión o pérdida de memoria) ya que puede tener efectos adversos graves.
- Medicamentos de este tipo pueden provocar movimientos inusuales, sobre todo en la cara o en la lengua. Si le pasara esto después de recibir ZYPREXA, dígaselo a su médico.

- En muy raras ocasiones, medicamentos de este tipo producen un conjunto de síntomas como fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia. Si le ocurriera esto, póngase en contacto con su médico inmediatamente. No se le administrarán más inyecciones.
- Se ha observado un aumento de peso en los pacientes que están tomando ZYPREXA. Usted y su médico deben comprobar su peso con regularidad. Si fuera necesario, su médico le puede ayudar a planificar una dieta o considerar la posibilidad de remitirle a un nutricionista.
- Se han observado niveles elevados de azúcar y grasas (triglicéridos y colesterol) en sangre en los pacientes que están tomando ZYPREXA. Su médico debe hacerle análisis de sangre para controlar su azúcar en sangre y los niveles de grasa antes de que comience a tomar ZYPREXA y de forma regular durante el tratamiento.
- Consulte con su médico si usted o alguien en su familia tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, ya que los medicamentos de este tipo han sido asociados con la formación de coágulos en la sangre.

Si usted padece cualquiera de las siguientes enfermedades, dígaselo a su médico lo antes posible:
- Infarto cerebral o falta de riego sanguíneo transitorio en el cerebro (síntomas pasajeros de infarto cerebral)
- Enfermedad de Parkinson
- Problemas de próstata
- Bloqueo intestinal (Íleo paralítico)
- Enfermedad del hígado o riñón
- Alteraciones de la sangre
- Si usted ha sufrido recientemente un ataque al corazón o tiene una enfermedad cardiaca incluyendo síndrome del seno enfermo, angina inestable o tiene la tensión sanguínea baja.
- Diabetes
- Convulsiones
- Si cree que puede tener pérdida de sales como consecuencia de tener diarrea y vómitos intensos de forma prolongada o por el uso de medicamentos diuréticos (comprimidos para orinar)

Si sufre demencia, usted o su cuidador o familiar deben informar a su médico si ha tenido alguna vez un infarto cerebral o una falta de riego sanguíneo en el cerebro.

Como precaución rutinaria, si tiene más de 65 años, convendría que su médico le controlara la tensión arterial.

Niños y adolescentes
Los pacientes menores de 18 años no deben tomar ZYPREXA.

Otros medicamentos y ZYPREXA
Es posible que usted sienta cierta sensación de sueño si combina ZYPREXA con cualquiera de los siguientes medicamentos: los que combaten la ansiedad o ayudan a dormir (tranquilizantes, incluyendo benzodiazepinas), y los antidepresivos. Sólo use otras medicinas al mismo tiempo que ZYPREXA, si su médico se lo autoriza.

Si recibe ZYPREXA inyectable, no se recomienda la inyección de benzodiazepinas al mismo tiempo, ya que puede resultar en un excesivo adormecimiento, puede tener serios efectos sobre su frecuencia cardíaca o su respiración y en muy raras ocasiones puede ocasionar la muerte. Si su médico tiene que administrarle una inyección de benzodiazepina para tratar su enfermedad, debe pasar al menos una hora tras la inyección de ZYPREXA y debe ser vigilado de cerca después de que le hayan inyectado la benzodiazepina.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Especialmente dígale a su médico si está utilizando medicamentos para la enfermedad de Parkinson.

Uso de ZYPREXA con alcohol
No debe beber alcohol si le han administrado ZYPREXA porque la combinación con alcohol puede producir somnolencia.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No deben administrarle esta medicina si está dando el pecho a su hijo ya que pequeñas cantidades de ZYPREXA pueden pasar a la leche materna.

Se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con ZYPREXA en el último trimestre de embarazo (último tres meses de su embarazo): temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas al respirar y dificultad en la alimentación. Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas se debe poner en contacto con su médico.

Conducción y uso de máquinas
Puede producirse somnolencia cuando le administren ZYPREXA. Si le ocurriera esto, no conduzca vehículos ni use maquinarias y póngase en contacto con su médico.

ZYPREXA contiene Lactosa
Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

ZYPREXA contiene Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar ZYPREXA

Al final de este prospecto, en una página que se puede separar de él, se proporciona información sobre la reconstitución y el método de administración.

Su médico decidirá la cantidad de ZYPREXA que necesita y durante cuánto tiempo. Generalmente, la dosis es de 10 mg para la primera inyección, pero puede ser menor. Le pueden poner hasta 20 mg en 24 horas. La dosis para pacientes de más de 65 años es de 2,5 mg o 5 mg.

ZYPREXA se presenta en forma de polvo. Su médico o el personal sanitario preparará con él una solución y le inyectará en un músculo la cantidad adecuada de solución. La inyección de ZYPREXA es para uso intramuscular.

Si recibe más ZYPREXA del que debe
Los pacientes que han recibido más ZYPREXA del que debían, han experimentado los siguientes síntomas: latidos rápidos del corazón, agitación/agresividad, problemas con el habla, movimientos inusuales (especialmente de la cara y de la lengua) y un nivel reducido de consciencia. Otros síntomas pueden incluir: confusión aguda, convulsiones (epilepsia), coma, una combinación de fiebre, respiración rápida, sudor, rigidez muscular, somnolencia o letargo, enlentecimiento de la frecuencia respiratoria, aspiración, aumento o disminución de la tensión arterial, ritmos anormales del corazón. Coméntelo con su médico o con el personal sanitario.

Sólo son necesarias algunas inyecciones de ZYPREXA. Su médico decidirá cuándo necesita recibir ZYPREXA inyectable.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico si usted tiene:

- movimientos inusuales (un efecto adverso frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) especialmente de la cara o de la lengua.
- coágulos sanguíneos en las venas (un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1de cada 100 personas), especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden viajar a través de la sangre hacia los pulmones, causando dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, acuda al médico de inmediato.
- combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) con ZYPREXA inyectable incluye pulso más rápido o más lento, somnolencia, bajada de tensión, molestias en el lugar de la inyección.

Algunas personas se marean o se desvanecen (por descenso del ritmo del corazón) después de la inyección, sobre todo al incorporarse cuando están tumbados o sentados. Esta sensación suele desaparecer espontáneamente, pero si no ocurriera así, informe a su médico o enfermero tan pronto como le sea posible.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyen respiración más lenta y ritmo anormal del corazón, que puede ser grave.

Además, cuando se toman comprimidos de ZYPREXA pueden aparecer los siguientes efectos adversos.

Otros efectos adversos muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) incluyen aumento de peso; y aumento de los niveles de prolactina en sangre. En las primeras fases del tratamiento, algunas personas pueden sentir mareos o desmayos (con latidos del corazón más lentos), sobre todo al incorporarse cuando están tumbados o sentados. Esta sensación suele desaparecer espontáneamente, pero si no ocurriera así, consulte con su médico.

Otros efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen cambios en los niveles de algunas células sanguíneas, lípidos circulantes y al comienzo del tratamiento aumentos temporales de las enzimas hepáticas; aumento de los niveles de azúcar en sangre y orina; aumento de los niveles de ácido úrico y creatinfosfoquinasa en sangre; aumento del apetito; mareos; agitación; temblor; movimientos extraños (discinesia); estreñimiento; sequedad de boca; erupción; pérdida de fuerza; cansancio excesivo; retención de líquidos que provoca inflamación de las manos, los tobillos o los pies; fiebre; dolor en las articulaciones; y disfunciones sexuales tales como disminución de la libido en hombres y mujeres o disfunción eréctil en hombres.

Otros efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyen hipersensibilidad (p. ej. inflamación de la boca y de la garganta, picores, erupción en la piel); diabetes o empeoramiento de la diabetes, relacionados ocasionalmente con cetoacidosis (acetona en sangre y orina) o coma; convulsiones, en la mayoría de los casos se relacionan con antecedentes de convulsiones (epilepsia); rigidez muscular o espasmos (incluyendo movimientos de los ojos); síndrome de piernas inquietas; problemas con el habla; tartamudeo; pulso lento; sensibilidad a la luz del sol; sangrado por la nariz; distensión abdominal; salivación excesiva; pérdida de memoria u olvidos; incontinencia urinaria; pérdida de la habilidad para orinar; pérdida de cabello; ausencia o disminución de los períodos menstruales; y cambios en la glándula mamaria en hombres y en mujeres tales como producción anormal de leche materna o crecimiento anormal.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 persona de cada 1000) incluyen descenso de la temperatura corporal normal; ritmo anormal del corazón, muerte repentina sin explicación aparente; inflamación del páncreas, que provoca fuerte dolor de estómago, fiebre y malestar; enfermedad del hígado, con aparición de coloración amarillenta en la piel y en las zonas blancas del ojo; trastorno muscular que se presenta como dolores sin explicación aparente; y erección prolongada y/o dolorosa.

Efectos adversos muy raros incluyen reacciones alérgicas graves tales como reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés). Inicialmente DRESS se manifiesta con síntomas similares a la gripe con sarpullido en la cara y posteriormente, con un sarpullido extenso, fiebre, ganglios linfáticos agrandados, elevación de enzimas hepáticas observado en análisis de sangre y aumento de un tipo de glóbulos blancos de la sangre (eosinofilia).

Durante el tratamiento con olanzapina, los pacientes de edad avanzada con demencia pueden sufrir ictus, neumonía, incontinencia urinaria, caídas, cansancio extremo, alucinaciones visuales, una subida de la temperatura corporal, enrojecimiento de la piel y tener problemas al caminar. Se han notificado algunos fallecimientos en este grupo particular de pacientes.

ZYPREXA puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ZYPREXA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Usar la solución de ZYPREXA inyectable antes de que transcurra una hora desde su reconstitución. No congelar después de la reconstitución.

Deseche la solución que no haya usado.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZYPREXA inyectable
- El principio activo es olanzapina. Cada vial contiene 10 mg de principio activo.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, ácido tartárico, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase
ZYPREXA se presenta en forma de polvo amarillo, envasado en un vial. Un vial de ZYPREXA contiene 10 mg de olanzapina. Su médico o el personal sanitario preparará con él una solución para inyectársela.

ZYPREXA polvo para solución inyectable se presenta en envases de 1 o 10 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemania.

Responsable de la fabricación
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Prestige Promotion Verkaufsfoerderung & Werbeservice GmbH, Borsigstrasse 2, 63755 Alzenau, Alemania.

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

---

(Perforación con información dirigida al personal sanitario, que permite separarla del cuerpo de este prospecto)

INSTRUCCIONES PARA EL PERSONAL SANITARIO

Reconstitución y administración de ZYPREXA

Reconstituya ZYPREXA polvo para solución inyectable solo con agua para inyección.

ZYPREXA polvo para solución inyectable no se debe mezclar en la jeringuilla con ningún medicamento disponible en el mercado debido a las incompatibilidades. Ver ejemplos a continuación.

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

Olanzapina para inyección no puede ser mezclada en una jeringuilla ni usado de forma conjunta con benzodiazepinas.

Polvo para solución inyectable

ZYPREXA 10 mg polvo para solución inyectable se debe reconstituir utilizando métodos estándares asépticos de reconstitución de productos parenterales.

1. Introducir 2,1 ml de agua para inyección en una jeringuilla estéril. Inyectarla en el vial de ZYPREXA polvo para solución inyectable.

2. Rotar el vial hasta que el contenido quede completamente disuelto, produciendo una solución de color amarillo. El vial contiene 11,0 mg de olanzapina con los que se consigue una solución de 5 mg/ml. Cuando se utilizan 2,0 ml de solución, en el vial y la jeringuilla queda un resto de 1 mg de olanzapina; por ello se recuperan 10 mg de olanzapina.

3. En la tabla siguiente se indican los volúmenes de inyección para las diferentes dosis de olanzapina:

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

4. La solución se debe administrar por vía intramuscular. No administrar ni por vía intravenosa ni por vía subcutánea.

5. Desechar de forma responsable tanto la jeringuilla como cualquier resto de solución.

6. Utilizar la solución reconstituida dentro de la hora siguiente al momento de la reconstitución. No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

Siempre que la solución y el envase lo permitan, los medicamentos para uso parenteral se deben examinar antes de administrarlos para comprobar que no contienen partículas sólidas.