



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-38112913-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-38112913-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PHARMALEP SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ONOTRAN – ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y COMPRIMIDOS DISPERSABLES / OLANZAPINA 5 mg y 10 mg; aprobada por Certificado N° 56.811.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PHARMALEP SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ONOTRAN – ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y COMPRIMIDOS DISPERSABLES / OLANZAPINA 5 mg y 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-69779897-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-69779663-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-69779517-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-69779395-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.811, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-38112913-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.08.12 16:15:45 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.08.12 16:15:53 -03:00

106

**PROYECTO DE PROSPECTO  
ONOTRAN  
OLANZAPINA 5 mg y 10 mg  
Comprimidos Recubiertos**

**Venta Bajo Receta Archivada  
Industria Canadiense**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de Onotran/Olanzapina 5mg contiene:

Olanzapina.....5.00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 133mg; Estearato de magnesio 1.60mg; Celulosa microcristalina PH 102 60mg; Almidón de maíz 20.40mg; Hidroxipropilmetil celulosa 2910 1.8mg; Hidroxipropil celulosa tipo LF 0.6mg; Polietilenglicol 8000 1.2mg; Dióxido de Titanio 2.4mg

Cada comprimido recubierto de Onotran/Olanzapina 10mg contiene:

Olanzapina.....10.00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 265.98mg; Estearato de magnesio 3.20mg; Celulosa microcristalina PH 102 120mg; Almidón de maíz 40.80mg; Hidroxipropilmetil celulosa 2910 1.8mg; Hidroxipropil celulosa tipo LF 0.6mg; Polietilenglicol 8000 1.2mg; Dióxido de Titanio 2.4mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicótico

Código ATC: N05 AH03

**INDICACIONES**

**Adultos:**

Olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV).

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 (DSM IV).

Olanzapina está indicada en la prevención del episodio maníaco de moderado a grave (DSM IV).

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 (DSM IV).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Olanzapina es un agente antipsicótico, anti maníaco y estabilizador del ánimo que ha demostrado un amplio perfil farmacológico a través de numerosos sistemas receptores.

En estudios no clínicos, la Olanzapina mostró una gama de afinidades ( $K_1$ : < 100 nM) por los receptores de serotonina 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>; 5HT<sub>6</sub>, receptores de dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub>; receptores muscarínicos colinérgicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos y receptores de histamina H<sub>1</sub>. Los estudios de comportamiento con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, colinérgico y dopaminérgico concordante con el perfil de unión al receptor. Olanzapina demostró una afinidad *in vitro* mayor sobre los receptores de serotonina 5HT<sub>2</sub> que los receptores de dopamina D<sub>2</sub> y mayor actividad *in vivo* en los modelos 5HT<sub>2</sub> que en los D<sub>2</sub>. Estudios electrofisiológicos demostraron que Olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas

  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
APODERADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

(A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. 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, 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, Olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5HT<sub>2A</sub> mayor que la de los receptores de dopamina D<sub>2</sub>. 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 los receptores D<sub>2</sub> en estriado menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a Risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a Clozapina.

Eficacia clínica y Seguridad: Olanzapina se asoció con 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 tantos 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 línea base hasta el punto final de 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, 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, olanzapina demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en el criterio principal de valoración de la recaída en el trastorno bipolar. Olanzapina también mostró una ventaja estadísticamente significativa frente a placebo en lo referente tanto a la recaída del episodio maníaco como la recaída del 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 aleatorizados a Olanzapina o a Litio en monoterapia, Olanzapina no fue estadísticamente inferior a Litio en el criterio principal de valoración de la recaída (olanzapina 30,0%, litio 36,3%; p=0,055).

En un estudio de prevención de las 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 significativamente superior estadísticamente a Litio o Valproato en monoterapia atendiendo al criterio sindrómico de retraso de la recaída en el trastorno bipolar.

  
FARM. MARIA T. MANZOLDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
AUTORIZADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

Población pediátrica: La experiencia en adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) se limita a datos de eficacia a corto plazo en esquizofrenia (6 semanas) y en manía asociada a trastorno bipolar I (3 semanas), en menos de 200 adolescentes. Se utilizó Olanzapina a una dosis flexible, empezando con 2,5 mg e incrementándola hasta 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 fue mayor en los adolescentes que en los adultos. No existen datos sobre el mantenimiento del efecto y los datos de seguridad a largo plazo son limitados (Ver Advertencias y Reacciones Adversas).

**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

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

La 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  $\alpha$ 1-gluco proteína ácida.

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

En sujetos sanos de edad avanzada (65 años o más) en comparación con sujetos más jóvenes la semivida de eliminación media estaba prolongada (51,8 frente a 33,6 horas) y el aclaramiento estaba reducido (17,5 frente a 18,2 litros/hora). La variabilidad farmacocinética observada en los sujetos de edad avanzada esta comprendida en el rango de los nos ancianos. En 44 pacientes con esquizofrenia, mayores a 65 años, la dosis de 5 a 20 mg/día no se asoció con ningún perfil diferenciado de reacciones adversas.

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

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 l/hora). Un estudio de balance de masas ha demostrado que aproximadamente el 57% de Olanzapina radiactiva se elimina en la orina, principalmente en forma de metabolitos.

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

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

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

FARM. MARIA MANZOLDO  
PHARMALES S.A.  
DIRECCION TECNICA  
SAN ANTONIO

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

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 observada en adolescentes.

**DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

**Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad y toxicidad animal**

Toxicidad aguda (dosis únicas): Los signos de toxicidad oral en roedores son característicos de los compuestos neurolépticos potentes: hipotactividad, 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 hasta 100 mg/kg sin sufrir mortalidad. Los signos clínicos consistieron en sedación, ataxia, temblores, taquicardia, disnea, miosis y anorexia. En monos, dosis únicas orales de hasta 100 mg/kg causaron en estado de postración y dosis mayores, 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 encontraron 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 en ratas. Sin embargo, no se hallaron signos de citotoxicidad medular. Algunos perros tratados con 8 ó 10 mg/kg/día experimentaron neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibles (la exposición total a olanzapina (AUC) es de 12 a 15 veces superior que la de un hombre que recibe 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: Olanzapina no ha presentado efecto teratógeno. El estado de sedación modificó la conducta de apareamiento de 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: 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.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

**Adultos**

**Esquizofrenia:** La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día de Olanzapina.

*[Handwritten signature]*  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
CODERADA LFAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

**Episodio maniaco:** La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg al día en el tratamiento de combinación (Ver Propiedades Farmacológicas).

**Prevención de la recaída en el trastorno bipolar:** La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día. En pacientes que hayan estado tomando Olanzapina para el episodio maniaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maniaco, mixto o depresivo, se debe continuar 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 maniaco y de la prevención de recaídas la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg/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**

**Niños y adolescentes**

Olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores a 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, alteraciones en los niveles de lípidos y prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos. (Ver Advertencias, Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas)

**Pacientes de edad avanzada**

No se recomienda una dosis inicial inferior (5 mg/día) de manera rutinaria, pero debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran (Ver Advertencias).

**Insuficiencia renal y/o hepática**

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

**Género**

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

**Fumadores**

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

Cuando este presente mas 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 Interacciones Medicamentosas y Propiedades farmacocinéticas).

**CONTRAINDICACIONES**

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

  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
APROBADA LFGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

111

**ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

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

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia: Olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia. No se recomienda su utilización en este grupo particular de pacientes debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con Olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente). La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de Olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad > 65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodicepinas. 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 (> 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 Reacciones Adversas), y se observó que la 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, asociado con la medicación antipsicótica. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con Olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre estos signos adicionales se observa un incremento en la creatin-fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida Olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes: De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoadicidosis o coma, con algún

  
FARM MARIA MANZOLIDO  
IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
DISTRIBUIDORA S.A.  
AUTORIZADA LFAL

desenlace mortal. 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 utilizada, por ejemplo, medición de glucosa en sangre al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con Olanzapina y después, anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Olanzapina, 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 a 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, al inicio del estudio, 4, 8 y 12 semanas después de comenzar el tratamiento con Olanzapina y de manera trimestral.

Alteraciones lipídicas: Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con Olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver Reacciones Adversas). Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Olanzapina, se les debe hacer un control regular de los niveles de lipídicos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con Olanzapina y cada 5 años a partir de entonces.

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

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

Hiponatremia secundaria al SIADH: Se han descrito casos de hiponatremia por SIADH asociados al consumo de antipsicóticos. Al parecer este efecto estaría mediado, por la acción de la serotonina sobre receptores centrales 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1c</sub>, que induciría la liberación de ADH, y sobre la médula renal, aumentando los efectos de la hormona a este nivel.

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 Reacciones Adversas).

Suspensión del tratamiento: Se han notificado, muy raramente (< 0,01%), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con Olanzapina de forma repentina.

  
FARM. MARIA T MANZOLDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TÉCNICA  
APURADERADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

Intervalo QT: En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QT (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF]  $\geq$  500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con Olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia, hipocalemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo: Muy raramente ( $\geq$  0,1 % y < 1 %) se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con Olanzapina con tromboembolismo venoso. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con Olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia 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, inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC: Teniendo en cuenta los efectos primarios de 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*, Olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos o indirectos.

Convulsiones

Olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. Se ha notificado que en raras ocasiones aparecen convulsiones en este tipo de pacientes cuando se las 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, 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 infrecuente. Como con otros medicamentos antipsicóticos, se recomienda medir la presión arterial de forma periódica en pacientes mayores a 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.

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): Se presenta por una reacción adversa grave a medicamentos. Usualmente se define por la triada de fiebre, exantema y afectación sintomática o asintomática de órganos internos.

Uso en niños y adolescentes menores a 18 años: El uso de Olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños de edades comprendidas entre 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina. Las implicaciones a largo

FARM. MARTA MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TÉCNICA  
AUTORIZADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

plazo relacionadas con estas reacciones adversas no han sido estudiadas y siguen sin conocerse (ver Reacciones Adversas y Propiedades farmacodinámicas).

Uso en pacientes de edad avanzada. (> 75 años). No se dispone de información sobre el uso de Olanzapina en pacientes > 75 años. Debido a las modificaciones bioquímicas y fisiológicas, así como la reducción de la masa muscular, no se recomienda comenzar a utilizar esta formulación en este subgrupo de pacientes.

Lactosa: Los comprimidos recubiertos con película de Olanzapina contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Uso Durante el Fertilidad, Embarazo y la Lactancia**

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se deben 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 (incluyendo olanzapina) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, trastorno del temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos en la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos se deben monitorizar con precaución.

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). No se aconseja la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad.

**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 advertidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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

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

Inducción del CYP1A2: El tabaco y la carbamacepina pueden inducir metabolismo de 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 el caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de Olanzapina (ver posología).

Inhibición del CYP1A2: Se ha demostrado que fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de Olanzapina. El incremento medio de la C<sub>max</sub> 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

  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
DISTRIBUIDOR S.A.  
IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
APODERADA LFGAL

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 activado reduce la biodisponibilidad de olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de Olanzapina.

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

Riesgo de que Olanzapina afecte a otros medicamentos: Olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos. Olanzapina no inhibe a las 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 (CYP 1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

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 están en tratamiento con medicamentos que puedan producir depresión del sistema nervioso central.

No se recomienda el uso concomitante de Olanzapina con medicamentos anti parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia (ver Advertencias).

Intervalo QTc: Se debe tener precaución cuando Olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc (ver Advertencias).

Población pediátrica

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

**Incompatibilidades**

No se han descrito.

**REACCIONES ADVERSAS**

Adultos

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

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia post comercialización y en los ensayos clínicos.

Los intervalos de frecuencia utilizados son:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LFGAL

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
		Hipersensibilidad <sup>11</sup>		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Niveles de colesterol elevados <sup>2,3</sup> Niveles de glucosa elevados <sup>4</sup> Niveles de triglicéridos elevados <sup>2,5</sup> Glucosuria Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Somnolencia	Mareos Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones <sup>11</sup>  Distonía (incluyendo crisis oculógiras) <sup>11</sup> Discinesia tardía <sup>11</sup>  Amnesia <sup>9</sup>  Disartria	Síndrome Neuroléptico Maligno <sup>12</sup> Síntomas de retirada <sup>7, 12</sup>	
<b>Trastornos cardiacos</b>				
		Bradycardia Prolongación del intervalo QTc	Taquicardia ventricular/fibrilación, muerte súbita <sup>11</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y		

  
 FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
 QUARTELLES S.A.  
 INELECTORA TECNICA  
 APODERADA LF GAL  
 IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

		trombosis venosa profunda)		
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal <sup>9</sup>	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento.		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) <sup>11</sup>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) <sup>13</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiolisis <sup>11</sup>	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
		Incontinencia urinaria, Retención urinaria Dificultad para iniciar la micción <sup>11</sup>		
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>				
				Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco.
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				
	Disfunción eréctil en hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Agrandamiento de las mamas Galactorrea en mujeres	Priapismo <sup>12</sup>	

*UCC*  
 FARM. MARIA T. MANZOLDO  
 PHARMALEP S.A.  
 REGISTRO TECNICO  
 APODERADA

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

		Ginecomastia o agrandamiento de las mamas en hombres		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
	Astenia Cansancio Edema Fiebre <sup>10</sup>			
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina	Aumento de la fosfatasa alcalina <sup>10</sup> Niveles elevados de creatinfosfoquinasa <sup>11</sup> Gamma glutamil transferasa alta <sup>10</sup> Ácido úrico elevado <sup>10</sup>	Aumento de la bilirrubina total		

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

<sup>2</sup> 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.

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

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

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

<sup>6</sup> 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.

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

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina

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

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

*Maria T. Manzolido*  
 FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
 PHARMALEP S.A.  
 DIRECTORA TECNICA  
 SUPERADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

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

<sup>13</sup> Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionada con el tratamiento con olanzapina.

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

Información adicional en poblaciones especiales: En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo (Ver Advertencias). 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 mas 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 puede ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. Olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia (> 10%) de temblor, sequedad en boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato se produjo un incremento  $\geq 7\%$  del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (más de 12 meses) para la prevención de recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de  $\geq 7\%$  del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

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 ( $\geq 7\%$ ) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

  
FARM. MARIA T. MANZO LIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
BOYERADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de peso <sup>13</sup> , niveles de triglicéridos elevados <sup>14</sup> , aumento del apetito <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados <sup>15</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipersomnia, letargia, somnolencia)
<b>Trastornos gastrointestinales</b> <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca
<b>Trastornos hepatobiliares</b> <i>Muy frecuentes:</i> Aumentos de las transaminasas hepáticas (ALT/AST)
<b>Exploraciones complementarias</b> <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina <sup>16</sup>

<sup>13</sup>Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6 %) un aumento del peso corporal  $\geq 7$  % con respecto al valor basal del peso corporal, de forma frecuente (7,1 %) un aumento  $\geq 15$  % del mismo y de forma frecuente (2,5 %) un aumento  $\geq 25$  %. Con una exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas), el 89,4 % presentaron una ganancia  $\geq 7$  %, el 55,3 % presentaron una ganancia  $\geq 15$  % y el 29,1 % presentaron una ganancia  $\geq 25$  % del nivel basal del peso corporal.

<sup>14</sup>Observados para niveles basales normales en ayunas ( $< 1,016$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 1,467$  mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 1,016$  mmol/l- $< 1,467$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 1,467$  mmol/l)

<sup>15</sup>Se observaron de forma muy frecuente cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales normales ( $< 4,39$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $> 5,17$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 4,39$ - $< 5,17$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>16</sup>El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado en el 47,4 % de los pacientes adolescentes.

**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 consciencia desde la sedación hasta el coma.

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

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

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.

*[Handwritten signature]*  
 FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
 PHARMALEP S.A.  
 DIRECTORA TECNICA  
 GOBIERNO FEDERAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

*En Argentina:* Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los

Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777  
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4861-8447

### MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz y el calor.

### PRESENTACIONES

**Onotran/Olanzapina 5mg:** Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

**Onotran/Olanzapina 10mg:** Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**Importado por: PHARMALEP S.A**  
Caaguazú 7235. CABA. Argentina.

**Director Técnico: Maria T. Manzolido Farmacéutica**  
**Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**  
**Certificado N° 56.811**

Fecha de la última revisión: ----/----/----

  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TÉCNICA  
AUTORIZADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-38112913 PROSP Comp Rec

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.08 12:36:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.08 12:36:58 -03:00

**ONOTRAN RAPID  
OLANZAPINA 5mg - 10mg  
Comprimidos dispersables**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Canadiense**

**FORMULA**

*Principio activo:* olanzapina 5 mg y 10 mg

*Excipientes:* carboximetilcelulosa de calcio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio (origen vegetal), manitol, celulosa microcristalina y sucralosa.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicótico. **Código ATC:** N05AH03

**INDICACIONES**

**Adultos**

**Esquizofrenia y Trastornos Relacionados (DSM IV)**

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA está indicado en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de trastornos psicóticos relacionados. Se demostró en ensayos clínicos controlados que la olanzapina mejora tanto los síntomas positivos como los negativos.

Se ha demostrado que la olanzapina es eficaz para mantener la mejoría clínica durante un año de tratamiento de continuidad en pacientes que han presentado una respuesta inicial al tratamiento.

**Trastorno Bipolar (DSM IV)**

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar. La olanzapina puede utilizarse como monoterapia o como terapia concomitante con agentes que habitualmente se utilizan en el tratamiento del trastorno bipolar agudo (por ej. litio o divalproex sódico).

La eficacia de la olanzapina como monoterapia en el tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares con episodios maníacos o mixtos que respondieron al tratamiento agudo con olanzapina quedó demostrada en ensayos clínicos.

El médico que elige utilizar ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA durante períodos prolongados debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente (ver POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN).

**Uso geriátrico (≥65 años)**

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no está indicado en pacientes ancianos con demencia. Se requiere precaución al tratar pacientes geriátricos con este medicamento (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y POSOLOGÍA)

**Uso pediátrico (<18 años de edad)**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en poblaciones pediátricas, por lo cual no se recomienda su uso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

**FARMACOLOGÍA**

**Farmacodinamia**

La olanzapina, una tienobenzodiazepina, es un agente antipsicótico que demuestra poseer un amplio perfil farmacológico en varios sistemas receptores.

  
FARM. MARIA T. MANZOLDO  
PHARMALEP S.A.  
APODERADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

La olanzapina exhibe alta afinidad *in vitro* por los subtipos receptores de dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> (K<sub>i</sub> = 11-31 nM), 5-HT<sub>2A/C</sub> (K<sub>i</sub> = 4 y 11 nM, respectivamente), 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, muscarínicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> (K<sub>i</sub> =1,9-2,5 nM), adrenérgicos α<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> = 19 nM) e histamínicos H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> = 7 nM).

En un paradigma conductual predictivo de la actividad antipsicótica, la olanzapina redujo la respuesta de elusión condicionada en ratas a dosis menores que 4 veces la dosis requerida para provocar catalepsia.

En un estudio PET (*Positron Emission Tomography*, tomografía por emisión de positrones) de dosis única (10 mg) en sujetos sanos, la olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> mayor que la de los receptores de dopamina D<sub>2</sub>. El porcentaje de ocupación D<sub>2</sub> fue menor que el valor umbral predictivo de los eventos extrapiramidales.

Se ha observado que la olanzapina en animales produce una reducción significativa en la actividad de las células dopaminérgicas A10. La cantidad de neuronas A9 espontáneamente activas se mantuvo constante o aumentó. Esto puede explicar la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales con la olanzapina, que en general se asocian con los antipsicóticos típicos.

La olanzapina también aumenta los niveles extracelulares de dopamina de manera específica según la región en la corteza prefrontal, similar a los estabilizadores de los estados de ánimo, el litio y el valproato.

**Farmacocinética**

**Absorción:** La olanzapina se absorbe bien después de la administración oral, y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 5 a 8 horas.

La ingesta de alimentos no afecta su absorción.

**Distribución:** Las concentraciones de olanzapina de administración oral fueron lineales y proporcionales a las dosis en los ensayos en los que se estudiaron dosis de 1 a 15 mg.

Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) de olanzapina después de la administración de dosis orales de 5, 10 y 15 mg promediaron 7, 14 y 21 ng/mL respectivamente (20 ng/mL = 0,064 μM).

En voluntarios sanos jóvenes, después de la administración repetida de una dosis diaria, la C<sub>max</sub> en estado estacionario fue aproximadamente el doble que aquella alcanzada después de una dosis única (por ej. 23 ng/mL contra 12 ng/mL para una dosis de 10 mg).

En ancianos, la concentración plasmática en estado estacionario fue aproximadamente 3 veces mayor que aquella alcanzada después de una dosis única (por ej. 16 ng/mL contra 5 ng/mL para una dosis de 5 mg).

Tanto en jóvenes como en ancianos, se obtuvieron concentraciones de olanzapina en estado estacionario al cabo de siete días de tratamiento con una dosis diaria.

Los datos obtenidos de estudios farmacocinéticos combinados con dosis únicas demostraron que la semivida de la olanzapina oscila entre 21 y 54 horas (percentil 5º a 95º) y que la depuración plasmática aparente oscila entre 12 y 47 L/h (percentil 5º a 95º).

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

**Metabolismo:** La olanzapina se metaboliza en el hígado por las vías conjugativa y oxidativa.

El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, que farmacológicamente es inactivo y no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Las isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6 del citocromo P450 contribuyen a la formación de los metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo. Ambos metabolitos exhibieron una actividad farmacológica *in vivo* significativamente menor que la olanzapina en estudios con animales.

La actividad farmacológica predominante deriva del fármaco progenitor olanzapina.

**Eliminación:** Tras la administración oral a sujetos sanos, la media de semivida de eliminación terminal fue de 33 horas (21 a 54 horas para los percentiles 5º a 95º) y la media de depuración plasmática de olanzapina fue de 26 L/h (12 a 47 L/h para los percentiles 5º a 95º).

La farmacocinética de la olanzapina varió en función del sexo, la edad y la condición respecto del tabaquismo. En la Tabla 9 se resumen estos efectos:

**Tabla 9: Farmacocinética principal de la olanzapina**

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
MARTA MANZOLIDO  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

Características del paciente	Semivida (horas)	Depuración plasmática (L/h)
No fumador	38,6	18,6
Fumador	30,4	27,7
Mujer	36,7	18,9
Hombre	32,3	27,3
Anciano (65 años y más)	51,8	17,5
No anciano	33,8	18,2

Si bien la condición respecto del tabaquismo, el sexo y, en menor medida, la edad pueden afectar la depuración y semivida de la olanzapina, la magnitud del impacto de estos únicos factores es pequeña en comparación con la variabilidad general que existe entre los individuos.

Los estudios farmacocinéticos demuestran que los comprimidos de olanzapina y las formas farmacéuticas dispersables de olanzapina son bioequivalentes.

Los comprimidos de olanzapina dispersables se pueden utilizar como alternativa de los comprimidos de olanzapina.

**Poblaciones especiales y enfermedades**

**Uso geriátrico:** En un estudio en el que participaron 24 sujetos sanos, la media de la semivida de eliminación de la olanzapina fue aproximadamente 1,5 veces mayor en ancianos (>65 años) que en sujetos no ancianos (≤65 años).

Se deben tomar precauciones al administrar este fármaco a los ancianos, en particular si existen otros factores que podrían influir también en el metabolismo y/o en la sensibilidad farmacodinámica (véase POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN).

**Sexo:** La depuración de la olanzapina es aproximadamente 30% más baja en las mujeres que en los hombres. No obstante, no se observan diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a su eficacia o a sus efectos adversos.

No se requiere modificar la dosis en función del sexo.

**Raza:** En un estudio de sujetos caucásicos, japoneses y chinos, no se observaron diferencias en la farmacocinética de la olanzapina entre las tres poblaciones.

El estado de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 no afecta el metabolismo de la olanzapina.

**Insuficiencia hepática:** No se observaron diferencias en la farmacocinética de la olanzapina administrada en una única dosis por vía oral en sujetos con cirrosis clínicamente significativa (la mayoría de los cuales eran fumadores), en comparación con los sujetos sanos (todos no fumadores). No obstante, no se han realizado estudios con dosis múltiples en pacientes con deterioro hepático.

**Insuficiencia renal:** No se observó diferencia significativa en la media de la semivida de eliminación o en la depuración plasmática de olanzapina entre sujetos con función renal severamente dañada, en comparación con individuos con función renal normal.

Aproximadamente el 57% de la olanzapina radiactiva se elimina en la orina, principalmente como metabolitos.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Esquizofrenia y trastornos relacionados (DSM IV)**

**Adultos:** ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA debe administrarse una vez al día sin tener en cuenta las comidas, en general comenzando con una dosis de 5 a 10 mg hasta llegar a 10 mg/día al cabo de varios días.

Los ajustes de dosis posteriores, se deben realizar a intervalos no menores de 1 semana, dado que el estado estacionario para ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no se alcanza antes de 1 semana en un paciente típico.

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
 FARMACIA MANZOLDO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LFGAL

En caso de requerirse ajustes de la dosis, se recomiendan incrementos/reducciones de 5 mg por día. Por lo general se aconseja un incremento a una dosis mayor que la dosis objetivo de 10 mg/día (por ejemplo, 15 mg/día o más), únicamente después de la evaluación clínica. En ensayos clínicos, se estudió un rango de dosis de 5 a 20 mg/día. Se han evaluados dosis superiores a 20 mg/día desde el punto de vista de la seguridad; sin embargo, no se ha evaluado sistemáticamente la eficacia de dosis mayores de 20 mg/día.

Terapia de mantenimiento en la esquizofrenia:

Se recomienda que los pacientes con esquizofrenia que responden al tratamiento continúen recibiendo ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA a la dosis más baja necesaria para mantener la remisión. Se deberá reevaluar periódicamente a estos pacientes a fin de determinar la necesidad de realizar una terapia de mantenimiento. Si bien no existe evidencia disponible que permita responder a la pregunta de cuánto tiempo debería durar el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA, la efectividad de la terapia de mantenimiento ya ha sido comprobada para muchos otros fármacos antipsicóticos.

**Trastorno bipolar (DSM IV)**

Manía bipolar

Adultos: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 15 mg administrados una vez al día para monoterapia y de 10 mg diarios para tratamientos combinados. Puede administrarse independientemente de las comidas, ya que los alimentos no afectan la absorción del fármaco. El rango de dosis de olanzapina es de 5 mg a 20 mg por día. La dosis diaria debe ajustarse según a la evaluación clínica.

Tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes que han estado recibiendo y han tenido buena respuesta a ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos de trastorno bipolar deberán, en principio, continuar con un tratamiento de mantenimiento a la misma dosis. La dosis diaria posterior se deberá ajustar según el estado clínico, dentro de un rango de 5 a 20 mg por día. Periódicamente se debe evaluar a los pacientes a fin de determinar la necesidad de realizar un tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para el mismo.

**Consideraciones generales sobre la administración oral en poblaciones especiales**

Pacientes ancianos o debilitados:

Dada la experiencia limitada con olanzapina en ancianos y la mayor incidencia de enfermedad y medicación concomitantes en esta población, se deberá utilizar con precaución ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA. La dosis inicial recomendada es de 5 mg en pacientes ancianos, debilitados, con predisposición a reacciones hipotensivas, que manifiestan una combinación de factores que pueden causar una ralentización del metabolismo de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA (por ej., pacientes mujeres no fumadoras), o que pueden ser más sensibles a este medicamento desde el punto de vista farmacodinámico. En los casos indicados, se deben tomar precauciones al realizar un aumento de dosis en estos pacientes.

Pacientes con deterioro hepático y/o renal:

Dado que no se cuenta con experiencia clínica en estos pacientes, se debe considerar comenzar el tratamiento con la dosis inicial más baja y con un ajuste más lento hasta alcanzar la dosis inicial objetivo. De ser necesario un futuro aumento de la dosis, se debe proceder con prudencia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Dosis salteada**

Si un paciente olvida tomar una dosis y han pasado algunas horas, debe tomarla ni bien lo recuerda. Si ya ha transcurrido la mayor parte del día, deberá esperar hasta la siguiente dosis programada. Se debe advertir a los pacientes que no deben tomar 2 dosis de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA juntas.

*[Handwritten signature]*  
 FARM. MARTA T. MANZOLIDO  
 PHARMALEP S.A.  
 DIRECTORA TÉCNICA

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

**Administración de ONOTRAN RAPID**

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA (comprimidos dispersables) está indicado únicamente para ser administrado por vía oral.

Se disuelve en la boca en segundos, lo que permite tragar el contenido con o sin líquido.

El comprimido dispersable se quiebra con facilidad y debe manipularse con cuidado con las manos secas.

Si es posible, se debe evitar el contacto directo con las manos.

El comprimido dispersable se debe extraer y colocar directamente en la boca.

También se puede disolver en 125 mL (1/2 vaso) de agua, leche, café, jugo de naranja o de manzana e ingerir el contenido de inmediato.

La dosis máxima diaria recomendada de olanzapina es de 20 mg.

**Manipuleo de blísteres de dosis única:**

Siga estas instrucciones:

- Separe una celda del blíster de la tira, tirando a lo largo de la línea perforada.
- Empuje con suavidad el comprimido para que salga del blíster.
- Evite tocar el comprimido con las manos. Lleve el comprimido directamente a la boca. Comenzará a disolverse en la boca en segundos.
- También puede colocar el comprimido directamente en un vaso de agua, leche, café, jugo de naranja o de manzana. Luego bata y beba el contenido de inmediato.

**CONTRAINDICACIONES**

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a los excipientes del producto.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Advertencias y precauciones serias**

Aumento de la tasa de mortalidad en pacientes ancianos con demencia:

Los pacientes ancianos con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos sufren mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo.

Si bien las causas de muerte resultaron diversas, la mayoría de ellas resultó ser de naturaleza cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ej., neumonía).

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms):

Se presenta por una reacción adversa grave a medicamentos. Usualmente se define por la triada de fiebre, exantema y afectación sintomática o asintomática de órganos internos.

**General**

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno (NMS) es un complejo de síntomas potencialmente fatales que se ha observado en relación con fármacos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Las manifestaciones clínicas de NMS son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de desequilibrio autonómico (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden ser aumento en el nivel de la creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Al llegar a un diagnóstico, es importante identificar casos donde la presentación clínica incluya tanto la enfermedad médica grave (por ej. neumonía, infección sistémica, etc.) como los signos y síntomas extrapiramidales (EPS) no tratados o tratados de manera inadecuada.

Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpes de calor, fiebre causada por el fármaco y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo de NMS debe incluir:

  
 FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
 FARMALEP S.A.  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 ABOGADA EN LA LEY

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

- 1) la discontinuación inmediata de todos los fármacos antipsicóticos, incluido ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA, y de otros fármacos no esenciales para la terapia;
- 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico;
- 3) tratamiento de cualquier problema clínico concomitante grave para el que no haya tratamiento específico disponible.

No existe consenso general sobre el tratamiento farmacológico específico para NMS simple.  
 Si un paciente requiere tratamiento con fármacos antipsicóticos después de recuperarse de NMS, deberá considerarse con mucho cuidado la posibilidad de reintroducir el tratamiento.  
 El paciente debe ser controlado con atención, dado que se han informado recurrencias de NMS.

Aumento de peso:

La administración de olanzapina se asoció con el aumento de peso durante ensayos clínicos. Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en todas las categorías de índice de masa corporal (IMC) en la línea basal (ver REACCIONES ADVERSAS).

Regulación de la temperatura corporal:

La alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal fue atribuida a agentes antipsicóticos. Se aconseja prestar mucha atención al prescribir ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA a pacientes que vayan a someterse a condiciones que puedan contribuir a un aumento de la temperatura corporal, por ej., ejercicio físico intenso, exposición a calor extremo, administración de medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o que puedan estar expuestos a la deshidratación.

Efecto potencial sobre el rendimiento cognitivo y motriz:

Dado que ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA puede causar somnolencia, deberá advertirse a los pacientes sobre el riesgo de operar maquinarias peligrosas, incluidos vehículos de transporte, hasta estar razonablemente seguros de que el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no los afecta en forma adversa.

**Trastornos Cardiovasculares**

Hipotensión y Síncope:

Al igual que con otros fármacos que presentan alta actividad de bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa-1, la olanzapina puede causar hipotensión ortostática, taquicardia, mareos y, a veces, síncope, en particular al inicio del tratamiento. En el caso de que se produzca hipotensión, se debe considerar un ajuste más gradual hasta alcanzar la dosis deseada.

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA se debe utilizar con especial cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular y condiciones que podrían predisponer a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Intervalo QT:

En ensayos clínicos, las prolongaciones del segmento QTc clínicamente significativas fueron poco comunes (0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina. Sin embargo, al igual que con otros antipsicóticos, se requiere precaución al prescribir olanzapina junto con medicamentos que producen un aumento del intervalo QTc, en particular en los ancianos, en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia (ver REACCIONES ADVERSAS).

Muerte cardíaca:

En un estudio de observación retrospectivo, los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, como la olanzapina, o con antipsicóticos típicos presentaron un incremento similar de muerte súbita por paro cardíaco (SCD) relacionado con la dosis, en comparación con aquellos que no consumían antipsicóticos (casi el doble de riesgo respecto de quienes no los consumían).

En informes posteriores a la comercialización de olanzapina, rara vez se han informado casos de SCD.

  
 FARM. MARIA T. MANZOLDO  
 PHARMATEP S.A.  
 DIRECTORA TECNICA

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

**Sistema endocrino y metabolismo**

**Hiperglucemia:**

Al igual que con algunos otros antipsicóticos, rara vez se han informado eventos de exacerbación de diabetes e hiperglucemia preexistentes, y muy rara vez se han informado casos de cetoacidosis diabética y coma diabético.

En algunos casos se ha registrado un aumento previo del peso corporal, que puede constituir un factor de predisposición.

Los pacientes deben someterse a controles de la glucosa en sangre y del peso corporal, tanto en la línea basal como periódicos.

La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en los niveles de glucosa se ve complicada por la posibilidad de un aumento en el riesgo histórico de desarrollar diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población en general. Dados estos factores de confusión, no se comprende por completo la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia. No obstante, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento en el riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia derivados del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos.

No existen estimaciones precisas de los riesgos de padecer eventos adversos relacionados con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser controlado a fin de detectar síntomas de hiperglucemia, entre ellos polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad.

Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a evaluaciones de la glucosa en sangre en ayunas.

En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió al discontinuar la administración del antipsicótico atípico; no obstante, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético, a pesar de haber discontinuado el uso del fármaco bajo sospecha.

Los pacientes que presenten factores de riesgo de padecer diabetes mellitus (por ej. obesidad, antecedentes familiares de diabetes) y que estén comenzando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a controles de glucosa en sangre en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

Los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus que hayan comenzado a recibir antipsicóticos atípicos deben ser controlados con regularidad a fin de determinar si empeora el control de la glucosa.

**Hiperprolactinemia:**

Al igual que con otros fármacos que bloquean los receptores de dopamina D2 y/o de serotonina 5-HT2, la olanzapina puede elevar los niveles de prolactina. Los aumentos asociados con el tratamiento con olanzapina en general son leves y pueden disminuir con la administración continua.

Se debe ser precavido al considerar el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en pacientes con tumores de la glándula pituitaria. Entre las manifestaciones posibles asociadas con elevados niveles de prolactina figuran amenorrea, galactorrea y menorragia.

Como es habitual con los compuestos que estimulan la liberación de prolactina, la administración de olanzapina produjo un incremento en la incidencia de neoplasias mamarias tanto en ratas como en ratones. Las diferencias fisiológicas entre las ratas y los seres humanos respecto de la prolactina hacen que la importancia clínica de estos hallazgos sea poco clara. Hasta la fecha, ni los estudios clínicos ni los epidemiológicos han demostrado una asociación entre la administración crónica de estos fármacos y la tumorigénesis mamaria.

La hiperprolactinemia prolongada, cuando está asociada al hipogonadismo, puede producir una disminución en la densidad mineral ósea, tanto en mujeres como en hombres.

**Lípidos:**

Se han observado incrementos en los lípidos en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo.

Se recomienda realizar un monitoreo clínico adecuado, que incluya evaluaciones del nivel de lípidos en la línea basal y controles de seguimiento.

**Hiponatremia secundaria al SIADH:** Se han descrito casos de hiponatremia por SIADH asociados al consumo de antipsicóticos. Al parecer este efecto estaría mediado, por la acción de la serotonina sobre receptores

*[Handwritten signature]*  
FARM. MARIA T. MATEO LIDO  
IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LFGAL

centrales 5-HT2 y 5-HT1c, que induciría la liberación de ADH, y sobre la médula renal, aumentando los efectos de la hormona a este nivel.

**Trastornos gastrointestinales**

**Efecto antiemético:**

En coherencia con sus efectos antagonistas de la dopamina, la olanzapina puede producir un efecto antiemético. Dicho efecto puede enmascarar signos de toxicidad resultantes de la sobredosis de otros fármacos, o puede esconder síntomas de enfermedades como tumor cerebral u obstrucción intestinal.

**Trastornos genitourinarios**

**Priapismo:**

Se han informado casos raros de priapismo con el uso de antipsicóticos como la olanzapina. El mecanismo de acción más probable del priapismo es una disminución relativa en el tono del sistema nervioso simpático.

**Trastornos hematológicos**

**Índices hematológicos:**

En ensayos clínicos con olanzapina administrada por vía oral, no hubo datos que sugirieran que la olanzapina producía un efecto adverso sobre la función de la médula ósea, incluso en pacientes con antecedentes de neutropenia o leucopenia asociada al uso de clozapina.

La olanzapina se asoció con una incidencia del 5,7% en los aumentos principalmente pasajeros del recuento de eosinófilos derivados del tratamiento por encima del nivel normal. Los aumentos no se asociaron con ninguno de los síntomas, ni con fenómenos alérgicos identificables, ni con cambios en otros índices hematológicos.

Se han informado casos raros de leucopenia con olanzapina. Si se observan síntomas de infección, debe considerarse realizar un recuento de glóbulos blancos y un recuento diferencial.

Se han informado casos de neutropenia, granulocitopenia y agranulocitosis durante el uso de antipsicóticos. Por ende, se recomienda que los pacientes se sometan a un análisis de sangre completo antes de comenzar a recibir ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA, y luego repetir los análisis periódicamente a lo largo del tratamiento.

**Trastornos hepáticos**

**Aumento de las aminotransaminasas:**

Durante los ensayos clínicos previos a la comercialización, el tratamiento con olanzapina se asoció con una elevación de las aminotransferasas hepáticas, principalmente la enzima ALT (SGPT).

La mayoría de los aumentos de aminotransaminasas se observó durante las primeras seis semanas de tratamiento. En su mayor parte fueron pasajeros (66%) y duraron mientras los pacientes continuaron recibiendo olanzapina, o fueron disminuyendo (11%) en la última medición disponible.

En raras ocasiones se han recibido informes de hepatitis posteriores a la comercialización.

Asimismo se han informado casos muy raros de lesión hepática colestática o mixta en el período posterior a la comercialización.

También se han informado casos muy raros de insuficiencia hepática, incluidos algunos fatales, en el período posterior a la comercialización.

Se deben tomar precauciones al administrar ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, en pacientes tratados con fármacos potencialmente hepatotóxicos, o si se observan signos o síntomas de insuficiencia hepática derivados del tratamiento.

En aquellos pacientes con función hepática anormal conocida o sospechada antes del inicio del tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA, se aconseja realizar una evaluación clínica estándar que incluya la medición de los niveles de aminotransaminasas.

Se recomienda realizar una reevaluación clínica periódica de los niveles de aminotransaminasas en estos pacientes, así como también en aquellos que manifiesten signos y síntomas que sugieran la aparición de un nuevo trastorno hepático durante el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA.

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LEGAL

**Trastornos neurológicos**

**Discinesia tardía:**

La discinesia tardía (TD) es un síndrome que consiste en movimientos discinéticos involuntarios potencialmente irreversibles, asociada al uso de fármacos antipsicóticos.

La discinesia tardía se produce con más frecuencia en pacientes ancianos; no obstante, puede afectar a pacientes de todas las edades.

Se desconoce si hay diferencias entre los fármacos antipsicóticos en cuanto a su potencial para producir TD.

Ensayos de largo plazo, a doble ciego, de mantenimiento y de extensión sobre esquizofrenia asociaron la olanzapina con una incidencia considerablemente más baja, desde el punto de vista estadístico, de discinesia derivada del tratamiento en comparación con el haloperidol.

Durante ensayos de largo plazo, a doble ciego, con monoterapia, de mantenimiento y de extensión sobre bipolaridad, no hubo casos de TD en los brazos que recibieron olanzapina.

Se han informado casos muy raros de TD ( $\leq 0,0025\%$ ) en controles posteriores a la comercialización.

Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y las probabilidades de que ésta se torne irreversible aumenta a medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis acumulada del fármaco antipsicótico.

No obstante, el síndrome puede desarrollarse --si bien es menos habitual que así suceda-- al cabo de períodos relativamente breves de tratamiento a dosis bajas.

No existe tratamiento conocido para casos establecidos de TD. El síndrome puede remitir, parcial o totalmente, si se interrumpe el tratamiento con el fármaco antipsicótico. No obstante, el tratamiento con el fármaco antipsicótico mismo puede reprimir los signos y síntomas de la discinesia tardía, enmascarando así el proceso subyacente.

Dadas estas consideraciones, la olanzapina debería indicarse de manera tal de minimizar el riesgo de padecer discinesia tardía.

Al igual que con cualquier otro fármaco antipsicótico, se debe reservar la administración para aquellos pacientes que parezcan beneficiarse sustancialmente del fármaco. En estos pacientes, debe procurarse la dosis más baja efectiva y la duración más breve de tratamiento.

Periódicamente es preciso reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento.

Si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía en un paciente se debe considerar la discontinuación del fármaco.

**Convulsiones:**

Se sabe que los neurolépticos convencionales reducen el umbral convulsivo.

Se debe emplear con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones o con enfermedades relacionadas con convulsiones, o bien que presenten una disminución del umbral convulsivo.

**Trastornos psiquiátricos**

**Suicidio:**

La posibilidad del suicidio o de intento de suicidio es inherente a la psicosis, por lo cual el tratamiento con el fármaco en pacientes de alto riesgo debe ir acompañado de una atenta supervisión y un adecuado manejo clínico.

**Trastornos renales**

**Ácido úrico:**

En la base de datos de ensayos clínicos previos a la comercialización, se asoció la administración oral de olanzapina con leves incrementos del ácido úrico en algunos pacientes.

**Poblaciones especiales**

**Embarazadas:**

No se han llevado a cabo estudios suficientes y bien controlados con embarazadas.

Es necesario advertir a las pacientes que deben informar a su médico si se embarazan o pretenden quedar embarazadas durante el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA.

Dado que la experiencia con mujeres embarazadas es limitada, únicamente se debe utilizar este fármaco durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
FARMATEC S.A.  
DIRECTOR GENERAL  
APODERADA LF GAL  
IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

Efectos no teratogénicos: Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluido ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto.

Ha habido informes de agitación, hipertoniía, hipotoniía, temblores, somnolencia, dificultad para respirar y trastornos de la alimentación en estos neonatos.

Estas complicaciones han variado en cuanto a su severidad; mientras en algunos casos los síntomas han sido autolimitados, en otros casos los recién nacidos han requerido internación en unidades de cuidado intensivo y hospitalización prolongada.

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que los beneficios esperados para la madre superen considerablemente los riesgos potenciales para el feto.

Trabajo de parto y alumbramiento: La olanzapina no afectó el parto en ratas. Se desconoce el efecto de olanzapina en el trabajo de parto y alumbramiento en seres humanos.

**Madres lactantes:**

Lactancia:

En un estudio con madres lactantes sanas, la olanzapina se excretó en la leche materna. La media de la exposición en los niños (mg/kg) en estado estacionario se estimó en 1,8% de la dosis de olanzapina de la madre (mg/kg). Se debe aconsejar a las pacientes que no amamenten a su hijo si están recibiendo ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA.

**Uso pediátrico (<18 años de edad):**

La olanzapina no está indicada para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años. Se han informado aumento de peso y alteraciones en el porcentaje de lípidos de mayor magnitud en adolescentes que en adultos. Los adolescentes tratados con olanzapina experimentaron una incidencia considerablemente mayor de niveles de prolactina elevados y una media del aumento de los niveles de prolactina considerablemente mayor en comparación con los adultos. Los aumentos en los niveles de aminotransferasa hepática son más frecuentes en los adolescentes que en los adultos. Los eventos relacionados con la sedación son más frecuentes en adolescentes que en adultos.

**Uso geriátrico (≥65 años de edad):**

Se debe ser precavido con el empleo de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en pacientes ancianos, ya que es más frecuente observar disfunciones hepáticas, renales, cardiovasculares y del sistema nervioso central, así como también el uso más frecuente de medicamentos concomitantes en esta población.

**Uso en pacientes geriátricos con demencia:**

Mortalidad general:

Los pacientes ancianos con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos demostraron un aumento en el nivel de mortalidad en comparación con el placebo, en un meta-análisis de 13 ensayos controlados de varios fármacos antipsicóticos atípicos. En cinco ensayos controlados con placebo con olanzapina de administración oral en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 3,5% para los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 1,5% de aquellos tratados con placebo.

**ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no está indicado en pacientes ancianos que sufren de demencia.**

Disfagia:

La alteración en la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado al uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbimortalidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer avanzada.

Tanto la olanzapina como cualquier otro fármaco antipsicótico se deben utilizar con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Eventos cerebrovasculares adversos (ECVA), incluidos accidente cerebrovascular, en pacientes ancianos con demencia:

  
FARM. MARIA T. MARZOLIDO  
IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LEGAL

Se informaron eventos cerebrovasculares adversos (tales como ACV, accidente isquémico transitorio), incluidos casos fatales, en ensayos de olanzapina con pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia.

No existe evidencia suficiente que permita determinar si los ECVA en pacientes ancianos con demencia se asocian específicamente con la olanzapina o con todos los agentes antipsicóticos.

Los datos obtenidos de ensayos clínicos parecen sugerir que los pacientes con un diagnóstico de demencia de tipo vascular o mixto presentaban más probabilidades de padecer ECVA que quienes padecían de otros tipos de demencia.

Los riesgos y beneficios del uso de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en pacientes ancianos con demencia deben evaluarse teniendo en cuenta los factores de predicción del riesgo de ECVA en cada paciente en particular.

Se debe advertir a los pacientes/cuidadores que informen de inmediato si se observan signos y síntomas de ECVA potenciales, tales como debilidad o entumecimiento repentinos del rostro, los brazos o las piernas y problemas en el habla o la visión.

#### **Uso en pacientes con otras enfermedades concomitantes:**

##### Uso en pacientes con trastornos cardíacos:

No se ha evaluado la olanzapina en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable.

##### Uso en pacientes con diabetes y factores de riesgo de desarrollar diabetes:

Al igual que con algunos otros antipsicóticos, se han informado casos raros de exacerbación de la diabetes y de hiperglucemia preexistentes, y casos muy raros de cetoacidosis diabético y coma diabético --incluidos algunos casos fatales-- durante el uso de olanzapina, a veces en pacientes sin antecedentes informados de hiperglucemia.

En algunos casos, se ha informado un aumento previo del peso corporal, que puede constituir un factor de predisposición.

Se recomienda realizar un control clínico adecuado en pacientes diabéticos y en aquellos con factores de riesgo de padecer diabetes mellitus.

##### Uso en pacientes con deterioro renal y hepático:

Dada la limitada experiencia clínica con olanzapina en pacientes con estas condiciones, se deben tomar las precauciones del caso (ver POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN).

##### Otras enfermedades concomitantes:

Dado que la olanzapina demostró actividad anticolinérgica *in vitro*, se aconseja tener precaución al indicar este fármaco a pacientes con agrandamiento prostático sintomático, glaucoma de ángulo estrecho o íleo paralítico y condiciones relacionadas.

En ensayos clínicos se observó un solo caso de exacerbación de la hipertensión intracraneal preexistente.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **Interacciones con otros fármacos**

Alcohol: Deben tomarse las precauciones necesarias al administrar el fármaco en combinación con alcohol y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, ya que pueden producirse efectos farmacológicos adicionales tales como un aumento en la sedación.

Agonistas de la levodopa y dopamina: Dado que la olanzapina exhibe antagonismo de la dopamina *in vitro*, puede antagonizar los efectos de los agonistas de la levodopa y la dopamina.

Agentes antihipertensivos: Debido a que este fármaco puede inducir hipotensión, la olanzapina puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Se deben tomar precauciones con pacientes que reciben productos medicinales que pueden inducir hipotensión, bradicardia o depresión respiratoria.

Potencial de otros fármacos para producir un efecto sobre la olanzapina:

  
 FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
 IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LFGAL

- *Carbamazepina*: La administración concomitante de carbamazepina puede inducir el metabolismo de la olanzapina.
- *Carbón activado*: La administración concomitante de carbón activado redujo la biodisponibilidad oral de la olanzapina en un 50% a un 60%.
- *Antiácidos*: La administración de dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o de cimetidina no afectó la biodisponibilidad oral de olanzapina.
- *Valproato*: La administración diaria concomitante *in vivo* de 10 mg de olanzapina durante 2 semanas no afectó las concentraciones plasmáticas del valproato en estado estacionario. Por ende, la administración concomitante de olanzapina no requiere un ajuste de dosis del valproato.
- *Fluoxetina*: La fluoxetina (dosis única de 60 mg o 60 mg diarios durante 8 días) produce una media del incremento de la concentración máxima de olanzapina del 16% y una media de la disminución de la depuración de la olanzapina del 16%.  
La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad general entre individuos, y por ende no se recomienda modificar la dosis como rutina.
- *Inductores del citocromo CYP1A2*: Los agentes que inducen el CYP1A2 tales como el omeprazol pueden incrementar la depuración de la olanzapina.
- *Inhibidores del CYP1A2*: Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina.  
Se debe considerar una dosis inicial más baja de olanzapina en pacientes que reciben fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tal como ciprofloxacina o ketoconazol.  
Se debe considerar disminuir la dosis de olanzapina si se inicia el tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Efecto potencial de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA sobre otros fármacos:

- *Teofilina*: La farmacocinética de la teofilina, un fármaco básicamente metabolizado por el CYP1A2, no se vio alterada por la olanzapina en un ensayo clínico con una única dosis de teofilina de administración endovenosa.
- *Imipramina/desipramina*: En ensayos clínicos con dosis únicas de olanzapina, no se observó inhibición del metabolismo de la imipramina/desipramina (P450-CYP2D6).
- *Warfarina*: En ensayos clínicos con dosis únicas de olanzapina, no se observó inhibición del metabolismo de la warfarina (P450 CYP2C9).
- *Diazepam*: En ensayos clínicos con dosis únicas de olanzapina, no se observó inhibición del metabolismo del diazepam (P450 CYP3A4).
- *Litio o biperideno*: La olanzapina no mostró interacción cuando se la administró conjuntamente con litio o biperideno.
- *Fármacos metabolizados vía P450-CYP1A2, -CYP2C9, CYP2C19, -CYP2D6 y -CYP3A4*: En estudios *in vitro* con microsomas humanos, la olanzapina demostró tener escaso potencial de inhibición de los citocromos P450-CYP1A2, -CYP2C9, CYP2C19, -CYP2D6 y -CYP3A4.

Interacciones entre el fármaco y los alimentos

La ingesta de alimentos no afecta la absorción de la olanzapina.

Interacciones entre el fármaco y algunas hierbas

No se han identificado interacciones con productos a base de hierbas.

Interacciones entre el fármaco y las pruebas de laboratorio

No se han identificado interacciones con pruebas de laboratorio.

Interacciones del fármaco con el estilo de vida

Tabaquismo: El consumo concomitante de tabaco puede inducir el metabolismo de la olanzapina.

  
 FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
 IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL

**REACCIONES ADVERSAS**

**Incidencia de Eventos Adversos Observados con Frecuencia:**

**Esquizofrenia y trastornos relacionados:**

En los ensayos sobre esquizofrenia controlados con placebo, los eventos adversos que se observaron con más frecuencia en relación con el uso de olanzapina (incidencia  $\geq 5\%$  y al menos el doble con placebo) fueron: mareos (11% para olanzapina contra 4% para placebo), constipación (9% contra 3%), aumento de la ALT (SGPT) (8% contra 3%), trastornos de la personalidad (8% contra 4%), aumento de peso (6% contra 1%), acatisia (5% contra 1%) e hipotensión postural (5% contra 2%).

**Trastorno bipolar:**

**Manía bipolar:** En los ensayos de manía bipolar con monoterapia controlados con placebo, los eventos adversos observados con mayor frecuencia en relación con el uso de olanzapina (incidencia  $\geq 5\%$  y al menos el doble con placebo) fueron: somnolencia (35% contra 13%), boca seca (22% contra 7%), mareos (18% contra 6%), astenia (15% contra 6%), constipación (11% contra 5%), dispepsia (11% contra 5%) aumento del apetito (6% contra 3%) y temblores (6% contra 3%).

En ensayos controlados con placebo de manía bipolar con combinación de fármacos, los eventos adversos observados con más frecuencia relacionados con la combinación de olanzapina y litio o valproato (incidencia  $\geq 5\%$  y al menos el doble con placebo) fueron: boca seca (32% para la combinación de olanzapina contra 9% para placebo), aumento de peso (26% contra 7%), aumento del apetito (24% contra 8%), mareos (14% contra 7%), dorsalgia (8% contra 4%), constipación (8% contra 4%), trastornos del habla (7% contra 1%), aumento de la salivación (6% contra 2%), amnesia (5% contra 2%) y parestesia (5% contra 2%). Además de esta lista de eventos adversos identificados durante los ensayos clínicos de manía bipolar con combinación de fármacos, también se han observado temblores ( $\geq 10\%$ ).

**Mantenimiento del trastorno bipolar:** En el ensayo clínico controlado con placebo, de un año de tiempo transcurrido hasta una recaída en el trastorno bipolar, los eventos adversos observados con mayor frecuencia asociados con la olanzapina (incidencia  $\geq 5\%$  y al menos el doble con placebo) fueron: aumento de peso (8% para olanzapina contra 1,5% para placebo), cefalea NOS ( no especificada de alguna otra manera) (6,7% contra 2,9%), fatiga (6,2% contra 1,5%), depresión (5,8% contra 2,9%).

**Ensayos relacionados con otros indicios:** Se han observado casos muy frecuentes de marcha anormal y caídas ( $\geq 10\%$ ) en ensayos clínicos con pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia.

Además, hay informes frecuentes ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ) de incontinencia urinaria y neumonía en estos pacientes.

En ensayos clínicos en pacientes con psicosis asociada con el mal de Parkinson inducida por el fármaco (agonista de la dopamina), se informaron casos de sintomatología Parkinsoniana y alucinaciones muy comunes y más frecuentes que con el placebo.

**Efectos adversos producidos con una incidencia del 1% o más entre pacientes tratados con olanzapina de administración oral:**

Ciertas secciones de la discusión planteada más adelante relacionada con los parámetros de seguridad objetivos o numéricos provienen de estudios en pacientes con esquizofrenia y no se han repetido para los ensayos de trastornos bipolares. No obstante, esta información en general también se aplica al trastorno bipolar.

En la Tabla 1 se enumera la incidencia de los eventos adversos derivados del tratamiento, redondeados al porcentaje más cercano, que se produjeron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas) de la esquizofrenia en el 1% o más de los pacientes tratados con olanzapina (dosis  $\geq 2,5$  mg/día), donde la incidencia en los pacientes tratados con olanzapina fue mayor que la incidencia en aquellos tratados con placebo.

**Tabla 1: Ensayos sobre esquizofrenia: Incidencia de eventos adversos derivados del tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo con olanzapina de administración oral – Fase aguda<sup>1</sup>**

*hac*  
FARM. MARTA T. MANZOLDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
FEBRADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

Sistema orgánico/evento adverso	Porcentaje de pacientes que informaron sobre un evento	
	Olanzapina (N=248)	Placebo (N=118)
<i>El cuerpo en su totalidad</i>		
Cefalea	17%	15%
Dolor	10%	9%
Fiebre	5%	3%
Dolor abdominal	4%	2%
Dorsalgia	4%	3%
Dolor de pecho	4%	2%
Rigidez del cuello	2%	1%
Lesión intencional	1%	0%
<i>Sistema cardiovascular</i>		
Hipotensión postural	5%	2%
Taquicardia	4%	1%
Hipotensión	2%	1%
<i>Aparato digestivo</i>		
Constipación	9%	3%
Boca seca	7%	4%
Aumento de gamma glutamil transpeptidasa	2%	1%
Aumento del apetito	2%	1%
<i>Sistema hematológico y linfático</i>		
Leucopenia	1%	0%
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		
Aumento de la SGPT	8%	3%
Aumento de peso <sup>2</sup>	6%	1%
Edema	2%	0%
Edema periférico	2%	0%
Aumento de SGOT	2%	0%
Aumento de la creatina fosfocinasa	1%	0%
<i>Sistema músculo-esquelético</i>		
Artralgia	3%	2%

*[Handwritten signature]*  
 FARM. ...  
 FARMALEP S.A.  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL

Trastorno de las articulaciones	2%	1%
Espasmos	2%	1%
<i>Sistema nervioso</i>		
Somnolencia <sup>2</sup>	26%	15%
Agitación	23%	17%
Insomnio	20%	19%
Nerviosismo	16%	14%
Hostilidad	15%	14%
Mareos <sup>2</sup>	11%	4%
Ansiedad	9%	8%
Trastorno de la personalidad	8%	4%
Acatisia <sup>2</sup>	5%	1%
Hipertonía	4%	3%
Trastorno del habla	4%	1%
Temblores	4%	3%
Amnesia	2%	0%
Farmacodependencia	2%	0%
Euforia	2%	0%
Neurosis	1%	0%
<i>Aparato respiratorio</i>		
Rinitis	10%	6%
Aumento de la tos	5%	3%
Faringitis	5%	3%
<i>Piel y anejos cutáneos</i>		
Dermatitis micótica	2%	0%
Erupción vesiculobullosa	2%	1%
<i>Sentidos especiales</i>		
Ambliopía	5%	4%
Blefaritis	2%	1%
Trastornos oculares	2%	1%
Lesión de la córnea	1%	0%
<i>Aparato urogenital</i>		
Trastorno menstrual	2%	0%

  
 FARM. MARIA T. MANZOLDO  
 FARMALER S.A.  
 IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
 DIRECTORA LEGAL  
 APODERADA LEGAL

- |   |
|---|
| 1. Los siguientes eventos presentaron una incidencia igual o menor que el placebo: sueños anormales, lesión accidental, anorexia, apatía, astenia, rigidez en rueda dentada, confusión, conjuntivitis, depresión, diarrea, dismenorrea <sup>3</sup> , dispepsia, equimosis, labilidad emocional, alucinaciones, hiperkinesia, hipertensión, hipokinesia, aumento de la libido, mialgia, náuseas, reacción paranoide, parestesia, prurito, erupción cutánea, reacción esquizofrénica, sudoración, pensamientos anormales, caries dentales, vaginitis <sup>3</sup> , vómitos. |
| 2. Según las estadísticas, significativamente más frecuentes en pacientes tratados con olanzapina que en aquellos tratados con placebo.   |
| 3. El denominador utilizado fue únicamente para mujeres (N=41 Olanzapina; N=23 Placebo).  |

**Otros eventos adversos extraídos de los ensayos sobre esquizofrenia:**

Ciertas secciones de la discusión planteada más adelante relacionada con parámetros de seguridad objetivos o numéricos, a saber, alteraciones en los signos vitales, aumento de peso, variaciones en los análisis de laboratorio y cambios en el ECG, provienen de estudios realizados en pacientes con esquizofrenia y no se han repetido para la manía bipolar. Sin embargo, esta información en general también se aplica a la manía bipolar.

Variaciones en el peso:

Durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas) en ensayos clínicos controlados en los que se comparó la olanzapina con el placebo para el tratamiento de la esquizofrenia, los porcentajes de pacientes con aumento de peso ≥7% del peso corporal en la línea basal en cualquier momento fueron del 29% para la olanzapina y del 3% para el placebo, lo que constituyó una diferencia estadísticamente considerable.

En ensayos de extensión, de largo plazo, sobre esquizofrenia, se observó un aumento promedio de 5,4 kg y un 56% de los pacientes tratados con olanzapina con aumento de peso >7% respecto del peso corporal en la línea basal.

En ensayos de largo plazo, de mantenimiento y de extensión sobre el trastorno bipolar, se observó una media de aumento de peso de 3,8 kg, y el 31% de pacientes tratados con olanzapina presentaron un aumento de peso >7% respecto del peso corporal en la línea basal.

Alteración de los signos vitales:

En ensayos clínicos controlados con placebo, se observó hipotensión ortostática (disminución de la presión arterial sistólica mayor de 30 mm) con una incidencia del 5% en pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 2% de los pacientes tratados con placebo (mediciones de los signos vitales recogidas únicamente después de 3 a 7 días de tratamiento con olanzapina).

La administración oral de olanzapina se asoció a una media del aumento de la frecuencia cardíaca entre la línea basal y el punto final de 2,4 latidos por minuto, en comparación con ninguna variación entre los pacientes tratados con placebo.

Variaciones en los análisis de laboratorio:

La olanzapina está asociada a los aumentos asintomáticos de SGPT, SGOT y GGT.

La olanzapina también está asociada a aumentos generalmente leves en los niveles de prolactina sérica, que habitualmente disminuye con el tratamiento continuo del fármaco.

La olanzapina está asociada a incrementos asintomáticos de los eosinófilos y del ácido úrico y a disminuciones en el bicarbonato sérico.

Alteraciones en el ECG:

Las comparaciones entre grupos para ensayos combinados controlados con placebo no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre la olanzapina y el placebo en lo que respecta a la proporción de pacientes que experimentaron cambios potencialmente importantes en los parámetros de ECG, incluidos los intervalos QT, QTc y PR.



FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
FARMALEP S.A.  
AUTORIZADA  
APODERADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

**Otros eventos adversos observados durante ensayos clínicos con olanzapina en todas las indicaciones**

**Lípidos:**

En ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 12 semanas de duración, los pacientes tratados con olanzapina presentaron una media del aumento en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en ayunas mayor que en los pacientes tratados con placebo.

La proporción de pacientes que presentaron alteraciones en el colesterol total, en el colesterol LDL o en los triglicéridos, de valores normales o límite a valores altos, o variaciones en el colesterol HDL, de valores normales o límite a bajos, fue mayor en los estudios de largo plazo (de al menos 48 semanas de duración) que en los estudios de corto plazo.

Se observaron alteraciones clínicamente significativas derivadas del tratamiento en los valores de lípidos en pacientes con o sin evidencia de dislipidemia en la línea basal.

**Alteraciones en los niveles de glucosa:**

En los ensayos clínicos (hasta 52 semanas) se asoció la olanzapina con una media de variación de los valores de glucosa mayor que con el placebo.

La diferencia en la media de las variaciones entre la olanzapina y el placebo fue mayor en pacientes con evidencia de mala regulación de la glucosa en la línea basal (incluidos aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, que cumplían con los criterios que hace suponer la presencia de hiperglucemia), y estos pacientes presentaron un aumento en HbA1c mayor, en comparación con el placebo.

**Prolactina:**

En ensayos clínicos controlados (hasta 12 semanas), se observaron aumentos en los niveles de prolactina en el 30% de los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 10,5% de aquellos tratados con placebo. En la mayoría de estos pacientes, los aumentos fueron leves.

En pacientes con esquizofrenia, se observaron con frecuencia como efectos adversos derivados del tratamiento en pacientes tratados con hasta 52 semanas de tratamiento, eventos adversos de índole menstrual potencialmente relacionados con aumentos en los niveles de prolactina (<10% a ≥1%), mientras que los eventos adversos relacionados con la función sexual y con las mamas fueron poco frecuentes (<1% a ≥0,1%).

En pacientes tratados por otras enfermedades mentales como depresión bipolar, depresión psicótica, trastorno de la personalidad límite (personalidad "borderline") y manía bipolar, los eventos adversos relacionados con la función sexual (disfunción eréctil, disminución de la libido, pérdida de la libido, trastornos del orgasmo) potencialmente asociados con los aumentos de la prolactina fueron frecuentes (<10% a ≥1%), mientras que los eventos adversos relacionados con las mamas y con el ciclo menstrual fueron poco frecuentes (<1% a ≥0,1%).

**Alteraciones en los signos vitales:**

En los ensayos clínicos se observaron casos poco frecuentes de bradicardia.

**Reacciones de fotosensibilidad:**

En los ensayos clínicos se observaron casos poco frecuentes de reacciones de fotosensibilidad.

**Eventos adversos cerebrovasculares (EACV) en pacientes con demencia:**

Los datos obtenidos hasta ahora sugieren que los pacientes con diagnóstico de demencia de tipo vascular o mixto presentaban una probabilidad 5 veces mayor de experimentar EACV que los pacientes con diagnóstico de Alzheimer.

No existe información suficiente que permita determinar si los EACV en pacientes ancianos con demencia están específicamente asociados a la olanzapina o a todos los agentes antipsicóticos.

El uso de olanzapina en pacientes ancianos con demencia no está aprobado.

**Mortalidad general:**

Los pacientes ancianos con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos presentaron un mayor índice de mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 13 ensayos controlados de varios fármacos antipsicóticos atípicos.

En cinco ensayos controlados con placebo, con olanzapina de administración oral en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 3,5% para los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 1,5% para aquellos tratados con placebo.

**ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no está indicado en pacientes ancianos con demencia.**

  
FARM. MARIA T. MANZOLDO  
PHARMALEP S.A.  
CALLE 10 DE ABRIL 100  
APODERADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGAFANMAT

Variaciones en las pruebas de laboratorio:

En 5 ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo, de pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia (n=1184 en total en los brazos de olanzapina y n=478 en total en los brazos de placebo), los pacientes que recibieron olanzapina presentaron índices de incidencia considerablemente mayores que los pacientes tratados con placebo de bajos niveles de albúmina (10,4% contra 5,5% respectivamente), bajos niveles de hemoglobina (4,2% contra 1,8%) y bajos niveles de hematocritos (4,6% contra 2,4%).

De los pacientes que presentaron bajos niveles de albúmina, el 3,6% en el grupo tratado con olanzapina contra el 1,4% en el grupo tratado con placebo también experimentaron infección respiratoria derivada del tratamiento. No se ha determinado una relación causal entre los dos eventos adversos.

Eventos adversos en pacientes adolescentes (13 a 17 años de edad)

Los tipos de eventos adversos observados en pacientes adolescentes tratados con olanzapina fueron similares a los observados en pacientes adultos.

Si bien no se han llevado a cabo ensayos clínicos destinados a comparar adolescentes con adultos, se compararon los datos de los ensayos con adolescentes con los datos de los ensayos con adultos.

La media del aumento de peso en los adolescentes (4,6 kg durante una mediana de duración de exposición de 3 semanas) fue mayor que en los adultos (2,6 kg durante una mediana de duración de exposición de 7 semanas).

En estudios de largo plazo (al menos 24 semanas), tanto la magnitud del aumento de peso como la proporción de pacientes adolescentes tratados con olanzapina que presentaron aumento de peso clínicamente significativo fueron mayores que en los estudios de corto plazo y mayores que en los pacientes adultos con exposiciones comparables. Con la exposición de largo plazo, aproximadamente la mitad de los pacientes adolescentes aumentaron un porcentaje  $\geq 15\%$  de su peso corporal en la línea basal y casi un tercio de ellos aumentó un porcentaje  $\geq 25\%$ . Entre los pacientes adolescentes, la media del aumento de peso fue mayor en los pacientes con sobrepeso u obesidad en la línea basal.

La media del aumento del nivel de glucosa en ayunas fue similar en adolescentes y en adultos tratados con olanzapina; no obstante, la diferencia entre los grupos de olanzapina y placebo fue mayor en adolescentes que en adultos.

En estudios de largo plazo (al menos 24 semanas de duración), las variaciones en el nivel de glucosa de valores normales en la línea basal a altos fueron poco frecuentes ( $<1\%$  y  $\geq 0,1\%$ ).

La media del aumento del nivel de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos fue mayor en adolescentes que en adultos tratados con olanzapina; no obstante, en ensayos de corto plazo, las diferencias entre olanzapina y placebo fueron similares en adolescentes y en adultos.

La proporción de variaciones clínicamente significativas derivadas del tratamiento en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, de valores normales a altos o de valores límite a altos, fue mayor en adolescentes que en adultos, y las diferencias entre la olanzapina y el placebo en estas categorías de valores de laboratorio en general también fueron mayores en los adolescentes.

En estudios de largo plazo, se observaron cambios clínicamente significativos derivados del tratamiento en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en adolescentes con y sin evidencia de dislipidemia en la línea basal.

En comparación con los adultos, los adolescentes tratados con olanzapina experimentaron una incidencia de aumento de los niveles de prolactina significativamente mayor (47% en adolescentes tratados con olanzapina contra 30% de los adultos tratados con olanzapina) y una media de incremento en los niveles de prolactina significativamente más alta.

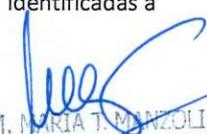
Los incrementos de las aminotransferasas hepáticas (3 veces más que el límite superior del valor normal) son más frecuentes en adolescentes (12,1%) que en adultos (5,4%).

Los eventos relacionados con la sedación son más frecuentes en adolescentes (44%) que en adultos (29%).

**ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no está indicado para su uso en pacientes adolescentes (entre 13 y 17 años de edad).**

Reacciones adversas del fármaco posteriores a la comercialización

En la Tabla 8 se resumen los términos de las reacciones adversas del fármaco y su frecuencia, identificadas a

  
FARM. MARIA T. MONZOLIDO  
PHARMACEUTICAL S.A.  
APODERADA LT GAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

partir del control posterior a la comercialización en todo el mundo, además de lo que se informó en ensayos clínicos.

No se ha establecido relación causal entre la olanzapina y la aparición de estos eventos.

Tabla 8: Principales reacciones adversas del fármaco observadas con formulaciones que contienen olanzapina<sup>1</sup>

Sistema orgánico/Reacción adversa	Frecuencia				
	≥10%	<10% y ≥1%	<1% y ≥0,1%	<0,1% y ≥0,01%	<0,01%
<b>El cuerpo en su totalidad</b>					
Reacción alérgica <sup>2</sup>					X
Reacción causada por discontinuación <sup>3</sup>					X
<b>Trastornos cardiovasculares</b>					
Tromboembolia venosa, incluida la embolia pulmonar y la trombosis de vena profunda					X
<b>Aparato digestivo</b>					
Pancreatitis					X
<b>Trastornos hematológicos</b>					
Trombocitopenia <sup>4</sup>					X
Leucopenia, incluida neutropenia				X	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>					
Hepatitis				X	
Ictericia					X
Insuficiencia hepática					X
<b>Trastornos metabólicos</b>					
Coma diabético					X
Cetoacidosis diabética <sup>5</sup>					X
Hipercolesterolemia <sup>7</sup>					X
Hiperglucemia				X	
Hipertrigliceridemia <sup>6,7</sup>					X
Exacerbación de la diabetes preexistente				X	
<b>Sistema músculo-esquelético</b>					
Rabdomiólisis					X
<b>Sistema nervioso</b>					

Convulsiones				X	
<b>Piel y anejos cutáneos</b>					
Alopecia					X
Rash				X	
<b>Aparato urogenital</b>					
Priapismo					X
Incontinencia urinaria					X
Retención urinaria					X
<b>Análisis de laboratorio</b>					
<i>Química clínica</i>					
Aumento la fosfatasa alcalina					X
Aumento de la bilirrubina total					X

1. Evento adverso identificado a partir del control espontáneo posterior a la comercialización. Por ej., erupción maculopapular, reacción anafilactoide, angioedema, prurito o urticaria.
2. Por ej., diaforesis, náuseas o vómitos.
3. Incluido un caso de púrpura trombocitopénica.
4. El término COSTART es acidosis diabética.
5. El término COSTART es hiperlipemia.
6. Se han informado casos muy raros de niveles de colesterol aleatorios  $\geq 6,22$  mmol/L y niveles de triglicéridos aleatorios  $\geq 11,30$  mmol/L.

Al igual que con otros antipsicóticos atípicos, se han informado casos aislados posteriores a la comercialización de eventos adversos serios con la olanzapina, relacionados con trastornos cardiovasculares, algunos fatales. Se han informado casos de neutropenia, granulocitopenia y agranulocitosis durante el uso de antipsicóticos. Por lo tanto, se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA y luego periódicamente a lo largo del mismo, los pacientes se sometan a un análisis completo de recuento de glóbulos. Se han informado casos de tromboembolia venosa (VTE), incluidos casos fatales de embolia pulmonar, con el uso de fármacos antipsicóticos. No obstante, dado que los pacientes que requieren tratamiento con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de VTE, se deberán identificar todos los factores de riesgo de VTE, por ejemplo, inmovilización, así como tomar las medidas preventivas del caso. Se deberá advertir a los pacientes acerca del riesgo de padecer constipación severa durante el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA. Asimismo, estos deben informar al médico si sufren de constipación o si ésta empeora, ya que pueden necesitar laxantes.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Signos y síntomas

Entre los síntomas muy frecuentes informados con sobredosis de olanzapina ( $\geq 10\%$  de incidencia) se encuentran: taquicardia, agitación/agresividad, disartria, diversos síntomas extrapiramidales y disminución en el nivel de conciencia que va de la sedación al coma.

Otras secuelas clínicamente significativas de la sobredosis de olanzapina son: delirio, convulsiones, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (<2% de los casos de sobredosis) y paro cardiopulmonar.

  
 FARM. MARIA SUANZOLIDO  
 PHARMALER S.A.  
 IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT  
 APODERADA LEGAL

Se han informado casos fatales por sobredosis agudas de solo 450 mg de olanzapina de administración oral, pero también se han informado casos de pacientes que sobrevivieron a sobredosis agudas de aproximadamente 2.000 mg de olanzapina oral.

Manejo de sobredosis

No existe antídoto específico para la olanzapina.

No se recomienda la inducción del vómito.

Se pueden indicar los procedimientos estándares para el manejo de la sobredosis (por ej. lavado gástrico, administración de carbón activado).

Se demostró que la administración concomitante de carbón activado reduce la biodisponibilidad oral de la olanzapina en un 50 a 60%.

El tratamiento sintomático y el monitoreo de la función de los órganos vitales se debe implementar de acuerdo con la presentación clínica, incluido el tratamiento de la hipotensión y el colapso circulatorio y el soporte de la función respiratoria.

No utilice epinefrina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad beta-agonista dado que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los

Centros de Toxicología:

**Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247**

**Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777**

**Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.**

**Modo de Conservación:**

Los comprimidos dispersables deben conservarse a temperatura entre 15 y 30°C y protegerse de la humedad.

**Presentación:** Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos dispersables.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

**Importado por: PHARMALEP S.A**

Caaguazu 7235. C.A.B.A., Argentina.

**Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica**

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

**Venta bajo receta archivada**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.811

Fecha de la revisión: ---/---/---

*Manz*  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LFGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-38112913 PROSP Comp Disp

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.08 12:36:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.08 12:36:44 -03:00

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**ONOTRAN**

**OLANZAPINA 5mg y 10 mg**

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

INDUSTRIA CANADIENSE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- ✓ Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es y para qué se utiliza ONOTRAN.
2. Antes de usar este medicamento.
3. Uso apropiado de ONOTRAN.
4. Efectos indeseables.
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones.
7. Modo de conservación y almacenamiento

**1. Qué es y para qué se utiliza ONOTRAN**

Olanzapina pertenece a un grupo de medicamentos llamados antipsicóticos y está indicado para tratar las siguientes enfermedades:

- Esquizofrenia: Está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV).
- 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 (DSM IV).
- Olanzapina está indicada en la prevención del episodio maníaco de moderado a grave (DSM IV).
- 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 (DSM IV).

**2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO**

**No use este medicamento ONOTRAN / OLANZAPINA**

- Si es alérgico a olanzapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Una 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 ha diagnosticado problemas en los ojos tales como ciertos tipos de glaucoma (aumento de la presión en el ojo).

*[Handwritten signature]*  
 FARM. MARIA I. MANZANO  
 PHARMALEP S.A.  
 FARMACIA TECNICA  
 APUDENCA, GUAYAMA

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

**Antes de iniciar el tratamiento** con este medicamento, informe a su médico si padece cualquiera de las siguientes enfermedades:

- Infarto cerebral o falta de riego sanguíneo en el cerebro (síntomas pasajeros de infarto),
- Enfermedad de Parkinson,
- Problemas de próstata,
- Bloqueo intestinal (íleo paralítico),
- Enfermedades del hígado o riñón,
- Alteraciones de la sangre,
- Enfermedades del corazón,
- Convulsiones,
- Diabetes.
- Si sufre demencia, usted o su cuidador o familiar deben informar a su médico si ha tenido alguna vez un infarto cerebral o falta de riego sanguíneo en el cerebro.

### **Niños y adolescentes**

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben tomar Olanzapina.

### **Embarazo**

Si Ud. está embarazada, cree que podría estar embarazada, planea estar embarazada, consulte a su médico antes de tomar esta medicación.

### **Lactancia**

Si está amamantando o está planeando amamantar mientras esté tomando este medicamento, informe a su médico o farmacéutico. No debería amamantar mientras esté tomando este medicamento ya que pequeñas cantidades de olanzapina pueden pasar a la leche materna.

### **Toma de Olanzapina con los alimentos y bebidas y alcohol**

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

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca u opere maquinaria alguna hasta que sepa cómo responde a este medicamento, ya que Olanzapina puede causar somnolencia y mareos.

### **Olanzapina contiene lactosa**

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

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico sobre cualquier otro medicamento (recetado, no recetado o alternativo) que esté tomando o planea tomar. Sólo use otros medicamentos al mismo tiempo que Olanzapina si su médico se lo autoriza.

Debería indicar a su médico si está tomando otros medicamentos como:

- Medicamentos para la enfermedad de Parkinson
- Carbamazepina (un antiepiléptico y estabilizador del ánimo), fluvoxamina (antidepresivo) o ciprofloxacino (antibiótico), ya que puede ser necesario modificar su dosis de olanzapina.

  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LFGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

### **3. USO APROPIADO DE ONOTRAN**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Su médico le indicará cuántos comprimidos de olanzapina debe tomar y durante cuánto tiempo. Consulte con su médico si vuelve a sufrir los síntomas, pero no deje de tomar olanzapina a menos que se lo diga su médico.

Los comprimidos de olanzapina se deben tomar una vez al día, siguiendo las indicaciones de su médico. Procure tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. No tiene importancia si los toma con o sin alimentos.

Los comprimidos de olanzapina son para administración por vía oral.

#### **Dosis recomendada:**

##### **Adultos**

La dosis será ajustada de acuerdo a su respuesta clínica

##### **Esquizofrenia**

La dosis inicial usual es de 10 mg, administrada una vez al día. El rango de dosis recomendado es 5 a 20 mg, administrados una vez al día.

##### **Episodio maniaco**

La dosis inicial usual es de 15 mg, administrada una vez al día, o 10 mg una vez al día, según se lo indique su médico. El rango de dosis recomendado es 5 a 20 mg, administrados una vez al día.

##### **Prevención de la recaída en el trastorno bipolar**

La dosis inicial usual es de 10 mg administrados una vez al día. Su médico puede indicarle un medicamento complementario para tratar los síntomas del estado de ánimo. El rango de dosis recomendado es 5 a 20 mg, administrados una vez al día.

### **4. EFECTOS INDESEABLES**

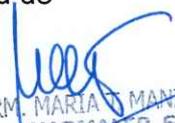
Al igual que cualquier medicamento, Olanzapina puede causar efectos adversos en muchas personas.

#### **Efectos adversos más comunes:**

- aumento de peso,
- somnolencia,
- 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.

Durante el tratamiento con olanzapina, los pacientes de edad avanzada con demencia pueden sufrir efectos adversos cerebrovasculares, neumonía, incontinencia urinaria, caídas, cansancio extremo, alucinaciones visuales, una subida de la temperatura corporal, enrojecimiento de la piel y dificultades al andar. Se han comunicado fallecimientos en este grupo particular de pacientes.

ONOTRAN puede empeorar los síntomas de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
REGISTRADA LEGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

**Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.**

## **5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO**

**Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Olanzapina**

- El uso de olanzapina en pacientes de edad avanzada con demencia no está recomendado ya que puede producir reacciones adversas serias.
- 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 olanzapina, dígaselo a su médico.
- En muy raras ocasiones, puede producirse 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 pacientes que toman olanzapina. Usted y su médico deben controlar su peso con regularidad.
- Se han observado niveles elevados de azúcar y grasas (triglicéridos y colesterol) en sangre en los pacientes que están tomando olanzapina. Su médico debe realizarle análisis de sangre para controlar su azúcar en sangre y los niveles de grasa antes de que comience a tomar olanzapina 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. En ocasiones puede presentarse confusión que puede estar causada por una disminución de los niveles de Sodio en sangre, secundario al SIADH (Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.)
- Informe inmediatamente a su médico si se presentara una erupción generalizada, temperatura corporal elevada, ganglios linfáticos agrandados. Podría tratarse de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Que es una erupción generalizada, temperatura corporal elevada, enzimas hepáticas elevadas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otros órganos implicados.

### **Si toma más Olanzapina del que debe**

Los pacientes que han tomado más olanzapina de la que deben 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 presenta cualquiera de los síntomas especificados anteriormente. Enséñele al médico el envase con los comprimidos.

### **Si olvidó tomar Olanzapina**

Tome su comprimido tan pronto como se acuerde. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

IF-2022-38842594-APN-DGAFANMAT  
 FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LF GAL

**No interrumpa el tratamiento con Olanzapina, aunque crea que se encuentra mejor.**

Es importante que continúe tomando olanzapina mientras se lo diga su médico. Si deja de tomar olanzapina de forma repentina, pueden aparecer síntomas como sudoración, imposibilidad para dormir, temblor, ansiedad o náuseas y vómitos. Su médico puede sugerirle reducir 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.

## **6. PRESENTACIONES**

**ONOTRAN 5 mg:** Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo.

**ONOTRAN 10 mg:** Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo.

## **7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

A temperatura ambiente desde 15 a 30°C. Proteger de la luz y el calor.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

### **Sobredosificación:**

No existe un tratamiento específico para el tratamiento de sobredosis con Olanzapina. Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con:

**Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**  
**Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**  
**Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4861-8447**  
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

*o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

  
FARM. MARTA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TÉCNICA  
AV. DERERADA 1FGAL

**Importado por: PHARMALEP S.A.**

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

Caaguazú 7235, C.A.B.A., Argentina.

**Directora Técnica: María T. Manzolido – Farmacéutica.**

**Fabricado por: Apotex Inc. 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 56.811**

**Fecha de actualización del Prospecto: ----/----/----**

  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LFGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-38112913 INF PTE Comp Rec

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.08 12:36:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.08 12:36:32 -03:00

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### ONOTRAN RAPID OLANZAPINA 5mg - 10mg Comprimidos dispersables

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es ONOTRAN RAPID comprimidos dispersables y para qué se utiliza
2. Antes de usar este medicamento
3. Uso apropiado de ONOTRAN RAPID comprimidos dispersables
4. Efectos indeseables
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones
7. Modo de conservación y almacenamiento

#### **1. Qué es ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables y para que se utiliza**

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables se utiliza en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de trastornos psicóticos relacionados.

También está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar.

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables pertenece a un grupo de medicamentos llamados antipsicóticos.

#### **2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO**

Antes de comenzar a utilizar ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables y a fin de obtener el mejor tratamiento posible, no olvide indicarle a su médico si usted:

- está embarazada o pretende quedar embarazada,
- está amamantando o pretende hacerlo,
- ha presentado reacciones alérgicas a algún medicamento que ha tomado anteriormente para tratar su condición actual,
- tiene diabetes o antecedentes familiares de diabetes,
- tiene antecedentes de alteración de los latidos cardíacos o algún problema cardíaco,
- tiene antecedentes de accidente cerebrovascular o hipertensión arterial,
- presenta factores de riesgo de desarrollar coágulos de sangre tales como: antecedentes familiares de coágulos de sangre, más de 65 años de edad, tabaquismo, obesidad, cirugía mayor reciente (como reemplazo de cadera o de rodilla), inmovilidad por viajes aéreos u otro motivo, o toma anticonceptivos

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARIA T. MANZOLDO  
PHARMAEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LFGAL

- orales.
- fuma.
  - alguna vez tuvo pérdida momentánea de la conciencia o convulsiones,
  - toma algún otro medicamento (recetado o de venta libre),
  - toma bebidas alcohólicas o consume drogas,
  - hace ejercicio físico intenso o trabaja en lugares calurosos o bajo el sol,
  - tiene antecedentes de problemas hepáticos, hepatitis o presenta ojos y piel amarillos (ictericia),
  - tiene problemas prostáticos,
  - sufre de congestión intestinal (parálisis del íleo),
  - tiene alta presión ocular (glaucoma),

Es importante que su médico cuente con esta información antes de indicarle el tratamiento y la dosis.

***Cuándo no se debe utilizar:***

No utilice ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables si ha presentado alguna reacción alérgica a la olanzapina o a alguno de los componentes de este medicamento.

Los signos de reacción alérgica pueden incluir rash cutáneo, picazón, falta de aire o hinchazón del rostro, los labios o la lengua.

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables no está indicado para utilizar en pacientes ancianos con demencia.

***Interacciones con este medicamento:***

Informe a todos los médicos y dentistas que lo estén tratando que usted está tomando olanzapina.

Dígale a su médico o farmacéutico que usted toma olanzapina antes de comenzar a tomar cualquier otro medicamento nuevo o:

- medicamentos para tratar la ansiedad o para ayudarlo a dormir
- medicamentos para la depresión

Los efectos del alcohol podrían empeorar mientras toma este medicamento, por lo cual se recomienda NO beber alcohol.

Debe informarle a su médico si toma fluvoxamina (antidepresivo), ketoconazol (antimicótico) o ciprofloxacina (antibiótico), ya que estos medicamentos pueden aumentar las concentraciones de olanzapina en la sangre.

También debe informar al médico si toma carbamazepina, ya que puede disminuir las concentraciones de olanzapina en sangre, lo cual reduciría su eficacia.

Únicamente tome otros medicamentos mientras esté recibiendo olanzapina si su médico le dice que puede hacerlo.

NO le dé ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables a ninguna otra persona. Su médico se lo ha indicado a usted para su estado de salud.

**3. USO APROPIADO DE ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables**

**Dosis habitual:**

Su médico ha decidido cuál es la mejor dosis para usted, teniendo en cuenta su situación y sus necesidades. El médico puede aumentar o disminuir la dosis, según la respuesta que usted presente al medicamento.

Si bien ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables no puede curar su enfermedad, puede ayudar a aliviar los síntomas. Si los síntomas mejoran o desaparecen, es probable que sea porque el tratamiento es el adecuado.

**Dosis salteada:**

Tome la dosis recetada todos los días a la misma hora.



Si olvida tomar una dosis de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables y han pasado algunas horas, tómela cuando se acuerde.

Si ya ha transcurrido la mayor parte del día, espere hasta la siguiente dosis programada y trate de no olvidar ninguna toma.

No tome 2 dosis juntas.

**Instrucciones adecuadas de manipuleo:** ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables debe manipularse con cuidado con las manos secas.

Siga estas instrucciones:

- Separe una celda del blíster de la tira, tirando a lo largo de la línea perforada.
- Empuje con suavidad el comprimido para que salga del blíster.
- Evite tocar los comprimidos con las manos. Lleve el comprimido directamente a la boca, y este comenzará a disolverse en segundos.
- También puede colocar el comprimido directamente en un vaso de agua, leche, café, jugo de naranja o de manzana, luego bata y beba el contenido de inmediato.

#### 4. EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que otros medicamentos, la olanzapina puede producir algunos efectos secundarios. Estos efectos secundarios son mayormente leves y temporarios. No obstante, algunos pueden requerir atención médica.

Muchos de los efectos secundarios están relacionados con la dosis, de modo que es importante no exceder la dosis indicada. Los efectos secundarios más comunes de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables son:

- somnolencia,
- aumento de peso,
- mareos,
- aumento del apetito,
- retención de líquidos,
- constipación,
- boca seca,
- sensación de intranquilidad (acatisia).

También deberá decirle a su médico si observa algún síntoma que le preocupa, aunque crea que los problemas no están relacionados con el medicamento o no figuran en este listado.

Dado que algunas personas experimentan somnolencia, debe evitar conducir automóviles u operar máquinas hasta que sepa en qué medida lo afecta.

Algunas personas pueden sentirse mareadas en las primeras etapas del tratamiento, en particular al incorporarse de la posición acostada o sentada. Este efecto secundario en general desaparece después de algunos días de tratamiento.

Tras el uso prolongado en mujeres, los medicamentos de este tipo pueden producir secreción de leche o alteraciones en la regularidad del período mensual.

Si usted presenta altos niveles de prolactina (medidos mediante un análisis de sangre) y una enfermedad llamada hipogonadismo, puede presentar mayor riesgo de sufrir alguna fractura ósea por osteoporosis. Esto ocurre tanto en hombres como en mujeres.

  
 FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
 PHARMALEP S.A.  
 DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA LFGAL

IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

## **5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO**

En ocasiones puede presentarse confusión que puede estar causada por una disminución de los niveles de Sodio en sangre, secundario al SIADH (Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.)

Informe inmediatamente a su médico si se presentara una erupción generalizada, temperatura corporal elevada, ganglios linfáticos agrandados. Podría tratarse de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) Que es una erupción generalizada, temperatura corporal elevada, enzimas hepáticas elevadas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otros órganos implicados.

### ***EFECTOS SOBRE LOS BEBÉS RECIÉN NACIDOS***

En algunos casos, los bebés que nacen de madres que tomaron olanzapina durante el embarazo han presentado síntomas severos y es necesario hospitalizar al bebé.

A veces los síntomas desaparecen solos.

Prevea la necesidad de procurar inmediata atención médica de emergencia para su bebé si este tiene dificultad para respirar, duerme demasiado, presenta rigidez muscular o músculos laxos (como un muñeco de trapo), se sacude o tiene dificultades para alimentarse.

## **6. PRESENTACIONES:**

Envases de 5 mg y 10 mg con 28 y 30 comprimidos dispersables.

## **7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conserve los comprimidos a temperatura entre 15 y 30°C. Protéjalos de la humedad. ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables debe conservarse en su envase original a temperatura ambiente, en un lugar seco y lejos de la luz directa/a la sombra.

No utilice el medicamento después de la fecha de vencimiento.

## **MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

### ***Sobredosificación:***

Si toma una dosis demasiado alta, comuníquese de inmediato con su médico o vaya a la guardia de emergencia del hospital más cercano. Muéstrela al médico la caja de comprimidos.

Proceda de esta forma aunque no presente signos de malestar o intoxicación.

Los signos más comunes si ha tomado una dosis demasiado alta son somnolencia y dificultad para hablar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

FARM. MARIA T. SANZOLIDO  
 FARMACIA S.A.  
 DISTRIBUIDORA  
 AUTORIZADA LEGAL  
 IF-2022-38842594-APN-DGA#ANMAT

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>*

*o llamar a ANMAT responde 088-333-1234"*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.811

**Importado por: PHARMALEP S.A.**

Caaguazu 7235. C.A.B.A. Argentina.

**Directora Técnica: María Teresa Manzolido - Farmacéutica**

**Fabricado por: Apotex Inc. 150 Signet Drive - Toronto - Ontario - Canadá**

Fecha de actualización del Prospecto: ----/----/----

  
FARM. MARIA T. MANZOLIDO  
PHARMALEP S.A.  
DIRECTORA TECNICA  
AUTORIZADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-38112913 INF PTE Comp Disp

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.08 12:36:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.08 12:36:23 -03:00