



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-05941731-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-05941731-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MIDAX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLANZAPINA 2,5 mg – 5 mg – 10 mg; aprobado por Certificado N° 46.134.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MIDAX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLANZAPINA 2,5 mg – 5 mg – 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-36437519-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-36437684-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.134, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2019-05941731-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.05.06 11:39:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.06 11:39:33 -03:00

(Proyecto de Prospecto)

MIDAX®
Olanzapina
Comprimidos recubiertos

MIDAX 2.5 mg: Industria Española - MIDAX 5 y 10 mg: Industria Brasileira
Venta bajo receta archivada.

Lilly

DESCRIPCIÓN

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

FÓRMULAS

Cada comprimido recubierto de MIDAX 2.5 mg contiene:

Olanzapina..... 2.5 mg
Excipientes (lactosa: 102.15 mg; otros excipientes: mezcla color blanco (dióxido de titanio E171, macrogol, polisorbato 80), crospovidona, tinta azul comestible (contiene color índigo carmín E132), hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, cera carnauba) cs.

Cada comprimido recubierto de MIDAX 5 mg contiene:

Olanzapina..... 5 mg
Excipientes (lactosa: 156 mg; otros excipientes: mezcla color blanco (dióxido de titanio E171, macrogol, polisorbato 80), crospovidona, tinta azul comestible (contiene color índigo carmín E132), hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, cera carnauba) cs.

Cada comprimido recubierto de MIDAX 10 mg contiene:

Olanzapina..... 10 mg
Excipientes (lactosa: 312 mg; otros excipientes: mezcla color blanco (dióxido de titanio E171, macrogol, polisorbato 80), crospovidona, tinta azul comestible (contiene color índigo carmín E132), hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, cera carnauba) cs.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC N05AH

INDICACIONES

Esquizofrenia: La Olanzapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM-IV). La eficacia se estableció en tres ensayos clínicos en pacientes adultos con esquizofrenia: dos de 6 semanas de duración y un ensayo de mantenimiento. En pacientes adolescentes con esquizofrenia (edades 13-17), la eficacia se estableció en un ensayo de 6 semanas.



LORENA AGUILERA

APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA



MARCELA MAURIÑO

CO-DIRECTORA TÉCNICA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT

-Confidencial-

1/46
APN-DGA#ANMAT

Al decidir entre los tratamientos alternativos disponibles para los adolescentes, los médicos deberían considerar el mayor potencial (en los adolescentes, en comparación con los adultos) de aumento de peso y dislipidemia. Los médicos deberían considerar los riesgos potenciales a largo plazo cuando se prescriba a los adolescentes, y en muchos casos esto puede llevar a considerar prescribir primero otras drogas en los adolescentes. [*Véase Advertencias y precauciones especiales de uso*].

Trastorno bipolar Tipo I (manía o episodios mixtos)

Monoterapia: La Olanzapina está indicada para el tratamiento agudo de manía o episodios mixtos asociados con trastorno bipolar Tipo I (DSM-IV) y el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar Tipo I. La eficacia se estableció en tres ensayos clínicos en pacientes adultos con episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar Tipo I: dos ensayos de 3 a 4 semanas y un ensayo de monoterapia de mantenimiento. En pacientes adolescentes con episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar Tipo I (edades 13-17), la eficacia se estableció en un ensayo de 3 semanas.

Al decidir entre los tratamientos alternativos disponibles para los adolescentes, los médicos deberían considerar el mayor potencial (en los adolescentes, en comparación con los adultos) de aumento de peso y dislipidemia. Los médicos deberían considerar los riesgos potenciales a largo plazo cuando se prescriba a los adolescentes, y en muchos casos esto puede llevar a considerar prescribir primero otras drogas en los adolescentes. [*Véase Advertencias y precauciones especiales de uso*].

Combinación con litio o valproato: la olanzapina está indicada para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar Tipo I (DSM-IV) como terapia combinada con litio o valproato. La eficacia se estableció en dos ensayos clínicos de 6 semanas en adultos.

La efectividad de la terapia combinada para el uso a largo plazo no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados.

Consideraciones especiales para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar tipo I en pacientes pediátricos:

La esquizofrenia y el trastorno bipolar tipo I en pacientes pediátricos son trastornos mentales graves; sin embargo, el diagnóstico puede ser un reto. Para la esquizofrenia pediátrica, los perfiles de los síntomas pueden ser variables, y para el trastorno bipolar tipo I, los pacientes pediátricos pueden tener patrones variables de periodicidad de síntomas maníacos o mixtos. Se recomienda que la terapia con medicamentos para la esquizofrenia y el trastorno bipolar tipo I en pacientes pediátricos se inicie solo después de que se haya realizado una evaluación diagnóstica exhaustiva y se haya prestado cuidadosa atención a los riesgos asociados con el tratamiento con medicamentos. El tratamiento con medicamentos para la esquizofrenia y el trastorno bipolar tipo I en pacientes pediátricos debe ser parte de un programa de tratamiento total que a menudo incluye intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

MIDAX y fluoxetina en combinación: episodios depresivos asociados con trastorno bipolar I:

MIDAX oral y fluoxetina en combinación están indicados para el tratamiento de episodios depresivos asociados con trastorno bipolar I, según estudios clínicos. La

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA -Confidencial-

APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA


19-08721173-APN-DGA#ANMAT
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

monoterapia con MIDAX no está indicada para el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I.

MIDAX y fluoxetina en combinación: depresión resistente al tratamiento:

MIDAX oral y fluoxetina en combinación están indicados para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (trastorno depresivo mayor en pacientes que no responden a 2 ensayos independientes de diferentes dosis de antidepresivos y duración adecuadas en el episodio actual), basados en estudios clínicos en pacientes adultos. La monoterapia con MIDAX no está indicada para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción:

Igual que con otros fármacos que tienen eficacia en la esquizofrenia, se desconoce el mecanismo de acción de la olanzapina. No obstante, se ha propuesto que la eficacia de este fármaco en la esquizofrenia está mediada a través de una combinación de antagonismo en receptores de dopamina y serotonina tipo 2 (5HT₂). También se desconoce el mecanismo de acción de la olanzapina en el tratamiento agudo de manía o episodios mixtos asociados con trastorno bipolar tipo I (DSM-IV).

Propiedades farmacodinámicas: La olanzapina es un antipsicótico que demuestra un amplio perfil farmacológico a través de varios sistemas receptores. La olanzapina es un antagonista monoaminérgico selectivo con una alta afinidad de unión por los siguientes receptores: serotoninérgicos 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₆ (K_i=4, 11 y 5 nM, respectivamente), dopaminérgicos D₁₋₄ (K_i=11-31 nM), histaminérgicos H₁ (K_i=7 nM) y adrenérgicos α₁ (K_i=19 nM). La olanzapina es un antagonista con moderada afinidad de unión por los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ (K_i = 57 nM) y muscarínicos M₁₋₅ (K_i= 73, 96, 132, 32 y 48 nM respectivamente).

La olanzapina presenta uniones débiles con los receptores GABA_A, BZD y β adrenérgicos (K_i>10 μM).

Algunos de los otros efectos tanto terapéuticos como secundarios de la olanzapina se pueden explicar mediante la existencia de antagonismo en otros receptores diferentes de los de la dopamina y del 5HT₂ con afinidades similares. El antagonismo de la olanzapina en los receptores muscarínicos M₁₋₅ puede servir para explicar sus efectos anticolinérgicos. Su antagonismo con los receptores histamínicos H₁ puede explicar la somnolencia que se observa con este fármaco. Su antagonismo con los receptores adrenérgicos α₁ puede explicar la hipotensión ortostática que se observa con este fármaco.

Propiedades Farmacocinéticas:

Administración oral, monoterapia:

La olanzapina es bien absorbida y alcanza concentraciones máximas en aproximadamente 6 horas luego de la administración oral. Se elimina extensivamente a través del metabolismo de primer paso, metabolizándose aproximadamente el 40% de la dosis antes de alcanzar la circulación sistémica.

La absorción no es afectada por las comidas. La olanzapina presenta una cinética lineal en el rango de dosis clínicas.

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA

EJILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAGURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

73-APN-DGA#ANMAT
3/46

La vida media varía de 21 a 54 horas (para los percentiles 5 a 95, media de 30 horas) y la depuración plasmática promedio varía de 12 a 47 L/hora (para los percentiles 5 a 95, media de 25 L/hora).

La administración de olanzapina una vez al día lleva a concentraciones en estado estacionario en aproximadamente 1 semana que son aproximadamente el doble de las concentraciones posteriores a dosis únicas.

La farmacocinética de la olanzapina varía de acuerdo al sexo, edad y el hábito de fumar.

La olanzapina se distribuye por todo el organismo, con un volumen de distribución de aproximadamente 1000 L. La unión a proteínas plasmáticas de la olanzapina fue de alrededor del 93% en el rango de concentraciones de aproximadamente 7 a casi 1.100 ng/ml, uniéndose principalmente a la albumina y a la glucoproteína ácida α_1 .

Metabolismo y eliminación:

Después de una dosis oral única de olanzapina marcada con ^{14}C , el 7% de la dosis de olanzapina se recuperó en la orina como fármaco inalterado, lo que indica que la olanzapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 57% y el 30% de la dosis se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. En el plasma, la olanzapina representó solo el 12% del ABC de la radiactividad total, lo que indica una exposición significativa a los metabolitos. Después de la administración de dosis múltiples, los metabolitos circulantes principales fueron el 10-N-glucurónido, presente en el estado estacionario en el 44% de la concentración de la olanzapina, y 4'-N-desmetil olanzapina, presente en el estado estacionario en el 31% de la concentración de la olanzapina. Ambos metabolitos carecen de actividad farmacológica en las concentraciones observadas.

La glucuronidación directa y la oxidación mediada por el citocromo P450 (CYP) son las vías metabólicas principales de la olanzapina. Los estudios in vitro sugieren que los CYP 1A2 y 2D6, y el sistema monooxigenasa que contiene flavina están involucrados en la oxidación de la olanzapina. La oxidación mediada por CYP2D6 parece ser una vía metabólica menor in vivo, ya que el aclaramiento de la olanzapina no se reduce en pacientes con deficiencia de esta enzima.

Poblaciones específicas:

Insuficiencia renal - Debido a que la olanzapina se metaboliza en gran medida antes de la excreción y sólo el 7% del fármaco se excreta sin cambios; es poco probable que la disfunción renal por sí sola tenga un impacto importante sobre la farmacocinética de la misma. Las características farmacocinéticas de la olanzapina fueron similares en pacientes con insuficiencia renal grave y en sujetos normales, lo que indica que el ajuste de dosis basado en el grado de insuficiencia renal no es necesario. Además, la olanzapina no se elimina por diálisis. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la eliminación de metabolitos.

Insuficiencia hepática - Si bien puede esperarse que la presencia de insuficiencia hepática reduzca el aclaramiento de olanzapina, un estudio del efecto del deterioro de la función hepática en sujetos (n = 6) con cirrosis clínicamente significativa (Clasificación de Child Pugh A y B) reveló un efecto menor sobre la farmacocinética de la olanzapina.

Pacientes geriátricos - En un estudio que incluyó a 24 sujetos sanos, la vida media de eliminación de la olanzapina fue aproximadamente 1,5 veces mayor en los sujetos de edad avanzada (≥ 65 años de edad) que en los sujetos no de edad avanzada (< 65 años). Debe tenerse precaución en la administración a los sujetos de edad avanzada,

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA -Confidencial-

APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

Página 197 de 336

especialmente si hay otros factores que podrían influir de forma aditiva en el metabolismo del fármaco y/o en la sensibilidad farmacodinámica (*Ver Posología y Administración*).

Sexo - El aclaramiento de olanzapina es aproximadamente un 30% menor en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, no hay diferencias evidentes entre los hombres y las mujeres en la efectividad o los efectos adversos. No deben ser necesarias modificaciones de la dosificación basadas en el sexo.

Fumadores - El aclaramiento de la olanzapina es aproximadamente un 40% mayor en los fumadores que en los no fumadores, sin embargo, no se recomiendan modificaciones rutinarias de la dosis.

Raza - Estudios in vivo han demostrado que las exposiciones son similares entre sujetos japoneses, chinos y caucásicos, especialmente después de la normalización por diferencias en el peso corporal. Por lo tanto, no se recomiendan modificaciones de la dosis con base en la raza.

Efectos combinados - Los efectos combinados de la edad, el tabaquismo y el sexo podrían llevar a diferencias farmacocinéticas sustanciales en las poblaciones. El aclaramiento en los hombres jóvenes fumadores, por ejemplo, puede ser tres veces mayor que en las mujeres no fumadoras de edad avanzada. Puede ser necesaria la modificación de la dosificación en pacientes que presentan una combinación de factores que pueden dar lugar al enlentecimiento del metabolismo de la olanzapina (*Ver Posología y Administración*).

Adolescentes (13 a 17 años de edad) - En los estudios clínicos, la mayoría de los adolescentes eran no fumadores y esta población tenía un peso corporal promedio menor, que dio lugar a una exposición promedio a la olanzapina mayor en comparación con los adultos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia:

Adultos

Selección de la dosis - La olanzapina oral debe administrarse en un esquema de una vez al día, independientemente de las comidas, comenzado generalmente con 5 a 10 mg inicialmente, con una dosis objetivo de 10 mg/día dentro de varios días. Ajustes de dosis adicionales, si están indicados, deben realizarse en general en intervalos de no menos de 1 semana, ya que el estado estacionario de la olanzapina no se alcanzaría durante aproximadamente 1 semana en el paciente típico. Cuando se requieren ajustes de la dosis, se recomiendan aumentos/disminuciones de la dosis de 5 mg una vez al día.

La eficacia en la esquizofrenia se demostró en un intervalo de dosis de 10 a 15 mg/día en ensayos clínicos. Sin embargo, dosis superiores a 10 mg/día no demostraron ser más eficaces que la dosis de 10 mg/día. Un aumento a una dosis mayor que la dosis objetivo de 10 mg/día (es decir, a una dosis de 15 mg/día o mayor) se recomienda solo después de la evaluación clínica. La olanzapina no está indicada para su uso en dosis superiores a 20 mg/día.

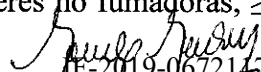
Dosificación en poblaciones especiales - La dosis inicial recomendada es de 5 mg en pacientes que están débiles, tienen predisposición a reacciones de hipotensión, que de otro modo exhiben una combinación de factores que pueden dar lugar a un metabolismo más lento de la olanzapina (por ejemplo, pacientes mujeres no fumadoras, ≥ 65 años de

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT

 Confidencial-

LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC ARGENTINA


FE-2019-06721473-APN-DGA#ANMAT
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

edad), o que pueden ser farmacodinámicamente más sensibles a la olanzapina (*Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, Interacciones y Propiedades Farmacológicas*). Cuando se indica, el aumento de la dosis en estos pacientes debe realizarse con precaución.

Tratamiento de mantenimiento - La efectividad de la olanzapina oral, 10 mg/día a 20 mg/día, en el mantenimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes esquizofrénicos que habían estado estables con MIDAX durante aproximadamente 8 semanas, y luego fueron seguidos para determinar recaídas se ha demostrado en un ensayo controlado con placebo. El médico que elige utilizar MIDAX durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para cada paciente.

Adolescentes

Selección de la dosis - La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 2,5 o 5 mg/día, con una dosis objetivo de 10 mg/día, administrada como una sola dosis diaria independientemente de las comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. Cuando se requieren ajustes de dosis, se recomienda realizar aumentos / disminuciones a intervalos de 2,5 o 5 mg. La eficacia en adolescentes con esquizofrenia se ha demostrado sobre la base de un rango de dosis flexibles de 2.5 a 20 mg / día en los ensayos clínicos, con una dosis media modal de 12,5 mg / día (dosis media de 11,1 mg / día). La seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg / día no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

Tratamiento de Mantenimiento- La eficacia de MIDAX para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en los adolescentes no ha sido evaluada en forma sistemática, sin embargo, la eficacia de mantenimiento puede extrapolarse a partir de los datos obtenidos en adultos junto con comparaciones de los parámetros farmacocinéticos de la olanzapina en pacientes adultos y adolescentes. Por lo tanto, generalmente se recomienda continuar el tratamiento en los pacientes que respondieron al tratamiento agudo, pero con la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Trastorno bipolar Tipo I (manía o episodios mixtos):

Adultos

Monoterapia, selección de la dosis- La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 10 a 15 mg administrada una vez al día como monoterapia. La olanzapina puede ser administrada independientemente de las comidas. Los ajustes de dosis (aumento /disminución), si están indicados, deberían ocurrir en períodos de tiempo no menores de 24 horas, reflejando los procedimientos de los ensayos controlados con placebo. Cuando son necesarios ajustes de la dosis, se recomiendan aumento/disminución de la dosis de 5 mg una vez al día.

La eficacia antimaniaca a corto plazo (3-4 semanas) se demostró en un rango de dosis de 5 mg a 20 mg/día en ensayos clínicos. No se ha evaluado la seguridad de las dosis superiores a 20 mg/día en ensayos clínicos.

Monoterapia, mantenimiento - El beneficio de mantener a los pacientes bipolares tipo I en monoterapia con MIDAX oral a una dosis de 5 a 20 mg/día, después de alcanzar un estado de respuesta por una duración promedio de 2 semanas, se demostró en un ensayo

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


IF-2019/06721173-APN-DGA#ANMAT
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

controlado. El médico que elige utilizar MIDAX durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para cada paciente.

Selección de la dosis para el tratamiento complementario - Cuando se administra como tratamiento complementario de litio o valproato, la dosis oral de olanzapina debe comenzar por lo general con 10 mg una vez al día, independientemente de las comidas.

La eficacia antimaníaca se demostró en un rango de dosis de 5 mg a 20 mg/día en ensayos clínicos. No se ha evaluado la seguridad de dosis superiores a 20 mg/día en ensayos clínicos.

Adolescentes

Selección de la dosis - La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 2,5 o 5 mg/día, con una dosis objetivo de 10 mg/día, administrada como una sola dosis diaria independientemente de las comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. Cuando se requieren ajustes de dosis, se recomienda realizar aumentos / disminuciones a intervalos de 2,5 o 5 mg.

La eficacia en adolescentes con trastorno bipolar tipo I (maníaco o episodios mixtos) se ha demostrado sobre la base de un rango de dosis flexibles de 2.5 a 20 mg / día en los ensayos clínicos, con una dosis media modal de 10,7 mg / día (dosis media de 8,9 mg / día). La seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg / día no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

Tratamiento de Mantenimiento - La eficacia de MIDAX para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar tipo I en los adolescentes no se ha evaluado, sin embargo, la eficacia de mantenimiento puede extrapolarse a partir de datos obtenidos en adultos junto con comparaciones de parámetros farmacocinéticos de la olanzapina en pacientes adultos y adolescentes. Por lo tanto, generalmente se recomienda continuar el tratamiento en los pacientes que respondieron al tratamiento agudo, pero con la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

MIDAX y fluoxetina en combinación: episodios depresivos asociados con trastorno bipolar I

Adultos

La olanzapina oral se debe administrar en combinación con fluoxetina una vez al día por la noche, independientemente de las comidas, comenzando generalmente con 5 mg de olanzapina oral y 20 mg de fluoxetina. Si se indicaran ajustes de dosis, pueden realizarse de acuerdo con la eficacia y tolerancia dentro de los rangos de dosis de olanzapina oral entre 5 y 12,5 mg y fluoxetina entre 20 y 50 mg. La eficacia antidepresiva se demostró con MIDAX y fluoxetina en combinación en pacientes adultos con un rango de dosis de olanzapina de 6 a 12 mg y fluoxetina de 25 a 50 mg. La seguridad de la administración concomitante de dosis superiores a 18 mg de olanzapina con 75 mg de fluoxetina no se ha evaluado en estudios clínicos.

Niños y adolescentes (10-17 años)

Administrar olanzapina oral y fluoxetina en combinación una vez al día por la noche, independientemente de las comidas, comenzando generalmente con 2,5 mg de olanzapina oral y 20 mg de fluoxetina. Realizar ajustes de la dosis, si está indicado, de acuerdo con

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT

LORENA AGUILERA
APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF-7019087211173-APN-DGA#ANMAT
Marcela Mauriño
MARCELA MAURIÑO
GO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

Página 200 de 336

la eficacia y tolerancia. La seguridad de la coadministración de dosis superiores a 12 mg de olanzapina con 50 mg de fluoxetina no ha sido evaluada en estudios clínicos pediátricos.

Si bien no hay pruebas suficientes para responder a la pregunta de cuánto tiempo debe permanecer un paciente tratado con MIDAX y fluoxetina en combinación, en general se acepta que el trastorno bipolar I, incluidos los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I, es una enfermedad crónica que requiere tratamiento crónico. El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar la farmacoterapia. La monoterapia con MIDAX no está indicada para el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I.

MIDAX y fluoxetina en combinación: depresión resistente al tratamiento

La olanzapina oral se debe administrar en combinación con fluoxetina una vez al día por la noche, independientemente de las comidas, comenzando generalmente con 5 mg de olanzapina oral y 20 mg de fluoxetina. Si se indicaran ajustes de la dosis, pueden realizarse de acuerdo con la eficacia y la tolerancia dentro de los rangos de dosis de olanzapina oral de 5 a 20 mg y fluoxetina de 20 a 50 mg. La eficacia antidepressiva se demostró con olanzapina y fluoxetina en combinación en pacientes adultos con un rango de dosis de olanzapina de 6 a 18 mg y fluoxetina de 25 a 50 mg.

Si bien no hay evidencia suficiente para responder a la pregunta de cuánto tiempo debe permanecer un paciente tratado con MIDAX y fluoxetina en combinación, en general se acepta que la depresión resistente al tratamiento (trastorno depresivo mayor en pacientes adultos que no responden a dos tratamientos separados de diferentes antidepressivos de dosis y duración adecuadas durante un mismo episodio) es una enfermedad crónica que requiere tratamiento crónico. El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar la farmacoterapia.

La seguridad de la administración concomitante de dosis superiores a 18 mg de olanzapina con 75 mg de fluoxetina no se ha evaluado en estudios clínicos.

La monoterapia con MIDAX no está indicada para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (trastorno depresivo mayor en pacientes que no responden a dos tratamientos separados de diferentes antidepressivos de dosis y duración adecuadas durante un mismo episodio).

MIDAX y fluoxetina en combinación: dosificación en poblaciones especiales

La dosis inicial de olanzapina oral de 2.5 - 5 mg con fluoxetina 20 mg se debe utilizar en pacientes predispuestos a reacciones de hipotensión, pacientes con insuficiencia hepática o pacientes que presentan una combinación de factores que podrían retrasar el metabolismo de la olanzapina o la fluoxetina en combinación (sexo femenino, edad avanzada, no fumador), o aquellos pacientes que podrían ser farmacodinámicamente sensibles a la olanzapina. La modificación de la dosis podría ser necesaria en pacientes que presentan una combinación de factores que podrían retrasar el metabolismo. Cuando esté indicado, el aumento de dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes. MIDAX y fluoxetina en combinación no se han estudiado sistemáticamente en pacientes mayores de 65 años o en pacientes menores de 10 años (ver Advertencias y precauciones especiales de uso, Interacciones medicamentosas y Propiedades Farmacocinética).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad:

La olanzapina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto.

Cuando se utilice Midax en combinación con fluoxetina: Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs).- El uso de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos con Midax en combinación con fluoxetina o dentro de las 5 semanas luego de interrumpir el tratamiento con Midax en combinación con fluoxetina está contraindicado debido a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso de Midax en combinación con fluoxetina dentro de los 14 días de interrumpir la administración de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos también está contraindicado.

Iniciar tratamiento con Midax en combinación con fluoxetina en un paciente tratado con un IMAO, como linezolida o azul de metileno por vía intravenosa, también está contraindicado debido a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Otras contraindicaciones:

- Pimozida
- Tioridazina

La pimozida y la tioridazina prolongan el intervalo QT. Midax en combinación con fluoxetina puede incrementar los niveles de pimozida y tioridazina a través de la inhibición del citocromo CYP2D6. Midax en combinación con fluoxetina también puede prolongar el intervalo QT.

Para obtener información específica sobre las contraindicaciones de litio o valproato, consultar la sección Contraindicaciones de los prospectos para estos otros productos.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Pacientes geriátricos con psicosis asociada con demencia:

Incremento de la mortalidad: Los pacientes geriátricos con psicosis asociada con demencia tratados con drogas antipsicóticas presentaron una mayor mortalidad. MIDAX no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada con demencia.

En ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes geriátricos con psicosis asociada con demencia, la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina fue significativamente mayor que en los pacientes tratados con placebo (3,5 % vs. 1,5% respectivamente).

Eventos adversos cerebrovasculares (EACV) incluyendo accidente cerebrovascular:

Se informaron de episodios cerebrovasculares adversos (por ejemplo accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), algunos de ellos de desenlace mortal, en pacientes geriátricos con psicosis relacionadas con demencia que participaron en estudios clínicos con olanzapina. En ensayos controlados con placebo, hubo una incidencia significativamente mayor de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con olanzapina en comparación con los pacientes tratados con placebo. La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada con demencia.

Suicidio: La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia y al trastorno bipolar tipo I, y toda terapia farmacológica debe ir acompañada de una

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT

LORENA AGUILERA
APODERADA

EJILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

2019-06721173-APN-946#ANMAT
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJILLY INTERAMERICANA INC. SUC ARGENTINA

supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo. El médico debe recetar la menor cantidad posible de comprimidos que sea necesaria para el buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

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

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Para poder hacer el diagnóstico, es importante excluir aquellos casos en los cuales la presentación clínica incluye tanto enfermedad médica grave (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales no tratados o tratados inadecuadamente. Otras consideraciones importantes para hacer el diagnóstico diferencial incluyen, entre otros, toxicidad anticolinérgica central, insolación, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo del síndrome neuroléptico maligno debe incluir: 1) suspensión inmediata de los antipsicóticos y otros fármacos no indispensables para la terapia concurrente; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitorización médica y 3) tratamiento de cualquier problema médico concomitante grave para el que exista terapia específica. No hay acuerdo general sobre los regímenes farmacológicos específicos para tratar el síndrome neuroléptico maligno.

Si un paciente requiere terapia con antipsicóticos después de recuperarse del síndrome neuroléptico maligno, es necesario considerar cuidadosamente la posibilidad de reintroducir la terapia con fármacos. Debe monitorizarse al paciente con atención, ya que se han registrado recurrencias del síndrome neuroléptico maligno.

Reacciones del fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés): Se ha reportado Reacción del Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) con exposición a olanzapina. DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, y/o pericarditis. DRESS a veces es fatal. Discontinuar el tratamiento con olanzapina si se sospecha de DRESS.

Cambios metabólicos:

Los fármacos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos incluyendo hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. Los cambios metabólicos pueden estar asociados con un aumento del riesgo cardiovascular/cerebrovascular.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus:

Los médicos deben considerar los riesgos y beneficios cuando prescriban olanzapina a pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes o a aquellos que tienen un nivel incrementado de glucosa en sangre en el límite (en ayunas: 100 – 126 mg/dL, no en

ayunas: 140 – 200 mg/dL). Los pacientes tratados con olanzapina deben ser monitoreados regularmente para detectar empeoramiento del control glucémico.

Los pacientes que comiencen un tratamiento con olanzapina deberán ser sometidos a un test de glucemia en ayunas al comenzar y periódicamente durante el tratamiento. Todos los pacientes que consuman éste tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición de síntomas que sugieren hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Si el paciente desarrolla hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos deben someterse a pruebas de glucemia en ayunas. En ciertos casos la hiperglucemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco; sin embargo, en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de fármaco.

Se ha reportado Hiperglucemia, en algunos casos asociado a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos, incluida olanzapina.

Es difícil evaluar la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anormalidades de la glucemia, no sólo por la posibilidad de que exista un riesgo mayor subyacente de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia, sino por la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general.

Los estudios epidemiológicos sugieren que existe un mayor riesgo de episodios adversos relacionados con Hiperglucemia y asociados con el tratamiento en pacientes que reciben los antipsicóticos. Aunque los estimados de riesgo relativo son inconsistentes, la asociación entre los antipsicóticos atípicos y el aumento de los niveles de glucosa parecen caer en una constante así como la olanzapina parece tener una mayor asociación que algunos otros antipsicóticos atípicos.


Se han observado aumentos medios de la glucemia en pacientes tratados (mediana de la exposición de 9,2 meses) con olanzapina en la fase 1 de los ensayos clínicos de antipsicóticos de efectividad de la intervención (CATIE). El incremento medio de la glucosa en suero (muestras en ayunas y no en ayunas) desde el valor basal hasta el promedio de las dos concentraciones séricas más altas fue de 15,0 mg/dl.

En un estudio en voluntarios sanos, los sujetos que recibieron olanzapina (N=22) durante 3 semanas tuvieron un incremento medio en comparación con el valor basal de la glucemia en ayunas de 2,3 mg/dl. Los sujetos tratados con placebo (N=19) tuvieron un aumento medio de la glucemia en ayunas en comparación con el valor basal de 0,34 mg/dl.

Monoterapia con olanzapina en adultos - En un análisis de cinco estudios de monoterapia con olanzapina en adultos, controlados con placebo, con una mediana de la duración del tratamiento de aproximadamente 3 semanas, la olanzapina se asoció con un cambio medio mayor en los niveles de glucosa en ayunas en comparación con el placebo (2,76 mg/dl versus 0,17 mg/dl). La diferencia en la media de los cambios entre la olanzapina y el placebo fue mayor en los pacientes con evidencia de desregulación de la glucosa al inicio del estudio (pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus o reacciones adversas relacionadas, pacientes tratados con agentes antidiabéticos, pacientes con un nivel basal de glucosa al azar ≥ 200 mg/dl, y/o un nivel basal de glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl). Los pacientes tratados con olanzapina tuvieron un mayor incremento medio de HbA1c con respecto al valor basal del 0,04% (mediana de la exposición de 21 días), en comparación

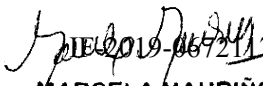
CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA

APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA
Página 204 de 336

1146

21/11/2019-06/21/173-APN-DGA#ANMAT

con una disminución media de HbA1c del 0,06% en los sujetos tratados con placebo (mediana de la exposición de 17 días).

En un análisis de ocho estudios controlados con placebo (mediana de la exposición al tratamiento de 4-5 semanas), el 6,1% de los sujetos tratados con olanzapina (N = 855) tuvieron glucosuria emergente del tratamiento en comparación con el 2,8% de los sujetos tratados con placebo (N = 599). La Tabla 1 muestra los cambios a corto plazo y a largo plazo en los niveles de glucosa en ayunas de estudios de monoterapia con olanzapina en adultos.

Tabla 1: Cambios en los niveles de glucosa en ayunas de estudios de monoterapia con olanzapina en adultos

Analito de laboratorio	Cambio de categoría (al menos una vez) con respecto al valor basal	Brazo de tratamiento	Hasta 12 semanas de exposición		Al menos 48 semanas de exposición	
			N	Pacientes	N	Pacientes
Glucosa en ayunas	Normal a Alto (<100 mg/dl a \geq 126 mg/dl)	Olanzapina	543	2,2%	345	12,8%
		Placebo	293	3,4%	NA ^a	NA ^a
	Limitrofe a Alto (\geq 100 mg/dl y <126 mg/dl a \geq 126 mg/dl)	Olanzapina	178	17,4%	127	26,0%
		Placebo	96	11,5%	NA ^a	NA ^a

^a No aplicable.

El cambio medio en la glucosa en ayunas en pacientes expuestos durante al menos 48 semanas fue de 4,2 mg/dl (N = 487). En análisis de pacientes que completaron 9-12 meses de tratamiento con olanzapina, el cambio medio en los niveles de glucosa en ayunas y no en ayunas siguió aumentando con el tiempo.

Monoterapia con olanzapina en adolescentes - La seguridad y la eficacia de la olanzapina no se han establecido en pacientes menores de 13 años de edad. En un análisis de tres estudios de monoterapia con olanzapina controlados con placebo de pacientes adolescentes, incluidos pacientes con esquizofrenia (6 semanas de duración) o trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos) (3 semanas de duración), la olanzapina se asoció con un mayor cambio medio con respecto al valor basal en los niveles de glucosa en ayunas en comparación con el placebo (2,68 mg/dl versus -2,59 mg/dl). El cambio medio en la glucosa en ayunas en adolescentes expuestos durante al menos 24 semanas fue de 3,1 mg/dl (N = 121). La Tabla 2 muestra los cambios a corto plazo y a largo plazo en la glucemia en ayunas de estudios de monoterapia con olanzapina en adolescentes.

Tabla 2: Cambios en los niveles de glucosa en ayunas de estudios de monoterapia con olanzapina en adolescentes

Analito de laboratorio	Cambio de categoría (al menos una vez) con respecto al	Rama de tratamiento	Hasta 12 semanas de exposición		Al menos 24 semanas de exposición	
			N	Pacientes	N	Pacientes

	valor basal					
Glucosa en ayunas	Normal a Alto (<100 mg/dl a \geq 126 mg/dl)	Olanzapina	124	0%	108	0,9%
		Placebo	53	1,9%	NA ^a	NA ^a
	Límitrofe a Alto (\geq 100 mg/dl y <126 mg/dl a \geq 126 mg/dl)	Olanzapina	14	14,3%	13	23,1%
		Placebo	13	0%	NA ^a	NA ^a

^a No aplicable.

Dislipidemia:

Se han observado alteraciones no deseadas en lípidos con el uso de olanzapina. Se recomienda el monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones de lípidos en el nivel inicial y periódicas en pacientes que usan olanzapina.

Se han observado elevaciones clínicamente significativas, y en ocasiones muy altas (>500 mg/dl), en los niveles de triglicéridos con el uso de olanzapina. También se han observado aumentos medios modestos en el colesterol total con el uso de olanzapina.

Monoterapia con olanzapina en adultos - En un análisis de cinco estudios de monoterapia con olanzapina, controlados con placebo, con una duración del tratamiento de hasta 12 semanas, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron aumentos con respecto al valor basal en los valores medios de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en ayunas de 5,3 mg/dl, 3,0 mg/dl y 20,8 mg/dl, respectivamente, en comparación con disminuciones con respecto al valor basal en los valores medios de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en ayunas de 6,1 mg/dl, 4,3 mg/dl y 10,7 mg/dl para los pacientes tratados con placebo. En relación con el colesterol HDL en ayunas, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes tratados con olanzapina y los pacientes tratados con placebo. Los incrementos promedio en los valores de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) fueron mayores en pacientes sin evidencia de desregulación lipídica en el inicio del estudio, definiéndose la desregulación lipídica como pacientes con diagnóstico de dislipidemia o reacciones adversas relacionadas, pacientes tratados con agentes hipolipemiantes o pacientes con niveles basales elevados de lípidos.

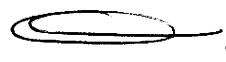
En estudios a largo plazo (al menos de 48 semanas de duración), los pacientes tuvieron aumentos con respecto al valor basal en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en ayunas de 5,6 mg/dl, 2,5 mg/dl y 18,7 mg/dl, respectivamente, y una disminución media en el colesterol HDL en ayunas de 0,16 mg/dl. En un análisis de pacientes que completaron 12 meses de tratamiento, la media del colesterol total no en ayunas no aumentó aún más después de aproximadamente 4-6 meses.

La proporción de pacientes que presentaron cambios (al menos una vez) en el colesterol total, colesterol LDL o triglicéridos de normal o límitrofe a alto, o cambios en el colesterol HDL de normal o límitrofe a bajo, fue mayor en los estudios a largo plazo (al menos 48 semanas de duración) en comparación con los estudios de corto plazo. La Tabla 3 muestra los cambios de categorías en los valores de lípidos en ayunas.

Tabla 3: Cambios en los valores de lípidos en ayunas de estudios de monoterapia con olanzapina en adultos

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT



LORENA AGUILERA

APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-



IF-2019-06721173-APN-DGA#ANMAT

MARCELA MAURINO

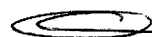
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

Analito de laboratorio	Cambio de categoría (al menos una vez con respecto al valor basal)	Brazo de tratamiento	Hasta 12 semanas de exposición		Al menos 48 semanas de exposición	
			N	Pacientes	N	Pacientes
Triglicéridos en ayunas	Aumento ≥ 50 mg/dl	Olanzapina	745	39,6%	487	61,4%
		Placebo	402	26,1%	NA ^a	NA ^a
	Normal a Alto (<150 mg/dl a ≥ 200 mg/dl)	Olanzapina	457	9,2%	293	32,4%
		Placebo	251	4,4%	NA ^a	NA ^a
	Límitrofe a Alto (≥ 150 mg/dl y <200 mg/dl a ≥ 200 mg/dl)	Olanzapina	135	39,3%	75	70,7%
		Placebo	65	20,0%	NA ^a	NA ^a
Colesterol total en ayunas	Aumento ≥ 40 mg/dl	Olanzapina	745	21,6%	489	32,9%
		Placebo	402	9,5%	NA ^a	NA ^a
	Normal a Alto (<200 mg/dl a ≥ 240 mg/dl)	Olanzapina	392	2,8%	283	14,8%
		Placebo	207	2,4%	NA ^a	NA ^a
	Límitrofe a Alto (≥ 200 mg/dl y <240 mg/dl a ≥ 240 mg/dl)	Olanzapina	222	23,0%	125	55,2%
		Placebo	112	12,5%	NA ^a	NA ^a
Colesterol LDL en ayunas	Aumento ≥ 30 mg/dl	Olanzapina	536	23,7%	483	39,8%
		Placebo	304	14,1%	NA ^a	NA ^a
	Normal a Alto (<100 mg/dl a ≥ 160 mg/dl)	Olanzapina	154	0%	123	7,3%
		Placebo	82	1,2%	NA ^a	NA ^a
	Límitrofe a Alto (≥ 100 mg/dl y <160 mg/dl a ≥ 160 mg/dl)	Olanzapina	302	10,6%	284	31,0%
		Placebo	173	8,1%	NA ^a	NA ^a

^a No aplicable.

En la fase 1 de los Ensayos Clínicos de Antipsicóticos de Efectividad de la Intervención (CATIE), durante una mediana de exposición de 9,2 meses, el incremento medio en los triglicéridos en pacientes que recibían olanzapina fue de 40,5 mg/dl. En la fase 1 de CATIE, el incremento medio en el colesterol total fue de 9,4 mg/dl.

Monoterapia con olanzapina en adolescentes - La seguridad y la eficacia de la olanzapina no se ha establecido en pacientes menores de 13 años de edad. En un análisis de tres estudios de monoterapia con olanzapina en adolescentes, controlados con placebo, incluidos pacientes con esquizofrenia (6 semanas de duración) o trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos) (3 semanas de duración), los adolescentes tratados con olanzapina tuvieron aumentos con respecto al valor basal en los valores medios de



Marcela Mauriño
2019-06721173-APN 446

colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en ayunas de 12,9 mg/dl, 6,5 mg/dl y 28,4 mg/dl, respectivamente, en comparación con aumentos con respecto al valor basal en los valores medios de colesterol total y colesterol LDL en ayunas de 1,3 mg/dl y 1,0 mg/dl, y una disminución en los triglicéridos de 1,1 mg/dl para los adolescentes tratados con placebo. En relación con el colesterol HDL en ayunas, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre los adolescentes tratados con olanzapina y los adolescentes tratados con placebo.

En estudios a largo plazo (al menos 24 semanas de duración), los adolescentes tuvieron aumentos con respecto al valor basal en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en ayunas de 5,5 mg/dl, 5,4 mg/dl y 20,5 mg/dl, respectivamente, y una disminución media en el colesterol HDL en ayunas de 4.5 mg/dl.

Tabla 4: Cambios en los valores de lípidos en ayunas de estudios de monoterapia con olanzapina en adolescente

Analito de laboratorio	Cambio de categoría (al menos una vez) con respecto al valor basal	Rama de tratamiento	Hasta 6 semanas de exposición		Al menos 24 semanas de exposición	
			N	Pacientes	N	Pacientes
Triglicéridos en ayunas	Aumento en ≥ 50 mg/dl	Olanzapina	138	37,0%	122	45,9%
		Placebo	66	15,2%	NA ^a	NA ^a
	Normal a Alto (<90 mg/dl a >130 mg/dl)	Olanzapina	67	26,9%	66	36,4%
		Placebo	28	10,7%	NA ^a	NA ^a
	Limítrofe a Alto (≥ 90 mg/dl y ≤ 130 mg/dl a >130 mg/dl)	Olanzapina	37	59,5%	31	64,5%
		Placebo	17	35,3%	NA ^a	NA ^a
Colesterol total en ayunas	Aumento en ≥ 40 mg/dl	Olanzapina	138	14,5%	122	14,8%
		Placebo	66	4,5%	NA ^a	NA ^a
	Normal a Alto (<170 mg/dl a ≥ 200 mg/dl)	Olanzapina	87	6,9%	78	7,7%
		Placebo	43	2,3%	NA ^a	NA ^a
	Limítrofe a Alto (≥ 170 mg/dl y <200 mg/dl a ≥ 200 mg/dl)	Olanzapina	36	38,9%	33	57,6%
		Placebo	13	7,7%	NA ^a	NA ^a
Colesterol LDL en ayunas	Aumento en ≥ 30 mg/dl	Olanzapina	137	17,5%	121	22,3%
		Placebo	63	11,1%	NA ^a	NA ^a
	Normal a Alto (<110 mg/dl a ≥ 130 mg/dl)	Olanzapina	98	5,1%	92	10,9%
		Placebo	44	4,5%	NA ^a	NA ^a
	Limítrofe a Alto (≥ 110 mg/dl y <130 mg/dl)	Olanzapina	29	48,3%	21	47,6%
		Placebo	9	0%	NA ^a	NA ^a

	mg/dl a ≥ 130 mg/dl)					
--	---------------------------	--	--	--	--	--

^a No aplicable.

Ganancia de Peso: Se deben considerar las consecuencias potenciales de la ganancia de peso antes de comenzar tratamiento con olanzapina. Los pacientes que reciban olanzapina deben ser monitoreados regularmente respecto de su peso.

Monoterapia con olanzapina en adultos - En un análisis de 13 estudios de monoterapia con olanzapina controlados con placebo, los pacientes tratados con olanzapina aumentaron un promedio de 2,6 kg (5,7 lb) en comparación con un promedio de 0,3 kg (0,6 lb) de pérdida de peso en los pacientes tratados con placebo con una mediana de la exposición de 6 semanas, el 22,2% de los pacientes tratados con olanzapina aumentaron al menos un 7% de su peso inicial, en comparación con el 3% de los pacientes tratados con placebo, con una mediana de la exposición hasta el evento de 8 semanas, el 4,2% de los pacientes tratados con olanzapina aumentaron al menos el 15% de su peso inicial, en comparación con el 0,3% de los pacientes tratados con placebo, con una mediana de la exposición hasta el evento de 12 semanas. Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en todas las categorías iniciales de Índice de Masa Corporal (IMC). La interrupción del tratamiento debido al aumento de peso se produjo en el 0,2% de los pacientes tratados con olanzapina y en el 0% de los pacientes tratados con placebo.

En estudios a largo plazo (al menos 48 semanas de duración), el aumento de peso promedio fue de 5,6 kg (12,3 lb) (mediana de la exposición de 573 días, N = 2021). Los porcentajes de pacientes que aumentaron al menos un 7%, 15% o 25% de su peso corporal inicial con la exposición a largo plazo fueron del 64%, 32% y 12%, respectivamente. La interrupción del tratamiento debido al aumento de peso se produjo en el 0,4% de los pacientes tratados con olanzapina después de al menos 48 semanas de exposición.

La Tabla 5 incluye datos sobre el aumento de peso en adultos tratados con olanzapina agrupados de 86 ensayos clínicos. Los datos de cada columna representan los datos de los pacientes que completaron los períodos de tratamiento de las duraciones especificadas.

Tabla 5: Aumento de peso con el uso de olanzapina en adultos

Cantidad aumentada kg (lb)	6 semanas (N=7465) (%)	6 meses (N=4162) (%)	12 meses (N=1345) (%)	24 meses (N=474) (%)	36 meses (N=147) (%)
≤ 0	26,2	24,3	20,8	23,2	17,0
0 a ≤ 5 (0-11 lb)	57,0	36,0	26,0	23,4	25,2
>5 a ≤ 10 (11-22 lb)	14,9	24,6	24,2	24,1	18,4
>10 a ≤ 15 (22-33 lb)	1,8	10,9	14,9	11,4	17,0
>15 a ≤ 20 (33-44 lb)	0,1	3,1	8,6	9,3	11,6
>20 a ≤ 25 (44-55 lb)	0	0,9	3,3	5,1	4,1
>25 a ≤ 30 (55-66 lb)	0	0,2	1,4	2,3	4,8
>30 (>66 lb)	0	0,1	0,8	1,2	2

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT



LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


19-06721173-APN DGA#ANMAT
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Se han observado diferencias de grupos de dosis con respecto al aumento de peso. En un estudio individual de 8 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, de dosis fija que comparó 10 (N = 199), 20 (N = 200) y 40 (N = 200) mg/día de olanzapina oral en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, se observó una media del aumento de peso desde el valor inicial hasta el criterio de valoración (10 mg/día: 1,9 kg; 20 mg/día: 2,3 kg; 40 mg/día: 3 kg) con diferencias significativas entre 10 vs. 40 mg/día.

Monoterapia con olanzapina en adolescentes - La seguridad y la eficacia de la olanzapina no se han establecido en pacientes menores de 13 años de edad. La media del aumento de peso en los adolescentes fue mayor que en los adultos. En cuatro ensayos controlados con placebo, la interrupción debido al aumento de peso se produjo en el 1% de los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo.

Tabla 6: Aumento de peso con el uso de olanzapina en adolescentes de cuatro ensayos controlados con placebo

	Pacientes tratados con olanzapina	Pacientes tratados con placebo
Cambio medio en el peso corporal con respecto al valor inicial (mediana de la exposición = 3 semanas)	4,6 kg (10,1 lb)	0,3 kg (0,7 lb)
Porcentaje de pacientes que aumentaron al menos el 7% del peso corporal inicial	40,6% (mediana de la exposición hasta el 7% = 4 semanas)	9,8% (mediana de la exposición hasta el 7% = 8 semanas)
Porcentaje de pacientes que aumentaron al menos el 15% del peso corporal inicial	7,1% (mediana de la exposición hasta el 15% = 19 semanas)	2,7% (mediana de la exposición hasta el 15% = 8 semanas)

En estudios a largo plazo (al menos 24 semanas de duración), el aumento de peso promedio fue de 11,2 kg (24,6 lb); (mediana de la exposición de 201 días, N = 179). Los porcentajes de adolescentes que aumentaron al menos 7%, 15% o 25% de su peso corporal inicial con la exposición a largo plazo fueron del 89%, 55% y 29%, respectivamente. Entre los pacientes adolescentes, la media del aumento de peso por categoría de IMC inicial fue de 11,5 kg (25,3 lb), 12,1 kg (26,6 lb) y 12,7 kg (27,9 lb), respectivamente, para normal (N = 106), sobrepeso (N = 26) y obesidad (N = 17). La interrupción del tratamiento debido al aumento de peso se produjo en el 2,2% de los pacientes tratados con olanzapina después de al menos 24 semanas de exposición.

La Tabla 7 muestra datos sobre el aumento de peso en adolescentes tratados con olanzapina agrupados de 6 ensayos clínicos. Los datos de cada columna representan los datos de los pacientes que completaron los períodos de tratamiento de las duraciones especificadas. Hay pocos datos de ensayos clínicos disponibles sobre el aumento de peso en adolescentes tratados con olanzapina después de los 6 meses de tratamiento.

Tabla 7: Aumento de peso con el uso de olanzapina en adolescentes

CDS15SEP17
v 1.0 (20NOV18)_ANMAT



-Confidencial-

LORENA AGUILERA
APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

FE-2019006720173-APN-1746#ANMAT

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA
Página 210 de 336

Cantidad aumentada kg (lb)	6 semanas (N=243) (%)	6 meses (N=191) (%)
≤0	2,9	2,1
0 a ≤5 (0-11 lb)	47,3	24,6
>5 a ≤10 (11-22 lb)	42,4	26,7
>10 a ≤15 (22-33 lb)	5,8	22,0
>15 a ≤20 (33-44 lb)	0,8	12,6
>20 a ≤25 (44-55 lb)	0,8	9,4
>25 a ≤30 (55-66 lb)	0	2,1
>30 a ≤35 (66-77 lb)	0	0
>35 a ≤40 (77-88 lb)	0	0
>40 (>88 lb)	0	0,5

Disquinesia tardía: Los pacientes tratados con antipsicóticos pueden desarrollar un síndrome que consiste en movimientos disquinéticos involuntarios potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia de este síndrome parece ser mayor entre personas de edad avanzada, especialmente del sexo femenino, es imposible fiarse en los cálculos de prevalencia para predecir, al comienzo del tratamiento con antipsicóticos, cuáles pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Se desconoce si diversos antipsicóticos difieren en cuanto a su potencial para causar disquinesia tardía. Se cree que el riesgo de padecer disquinesia tardía y la probabilidad de que ésta se vuelva irreversible son mayores con el aumento de la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los fármacos antipsicóticos administrados. Sin embargo, el síndrome puede presentarse, aunque con mucha menos frecuencia, después de períodos relativamente cortos de tratamiento a dosis bajas, por consiguiente, si en un paciente tratado con Olanzapina aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía, deberá considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. No existe tratamiento conocido para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede entrar en remisión, ya sea parcial o totalmente, si se suspende el tratamiento con antipsicóticos. No obstante, el tratamiento mismo con antipsicóticos puede suprimir (así sea sólo parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, hecho que puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión de los síntomas en el curso del síndrome a largo plazo.

Teniendo en cuenta lo anterior, la olanzapina se debe recetar de tal manera que se reduzca la aparición de disquinesia tardía en la medida de lo posible. El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse en general para pacientes (1) que sufren de una enfermedad crónica cuya respuesta a los agentes antipsicóticos es conocida y (2) para quienes no se dispone de terapias alternativas igualmente eficaces pero potencialmente menos nocivas o en quienes el uso de las mismas no es apropiado. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y el período más corto de tratamiento que logren una respuesta clínica satisfactoria. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente con olanzapina, debe considerarse la interrupción del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con olanzapina pese a la presencia del síndrome.

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
C.O. DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Hipotensión ortostática: la olanzapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia, bradicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, lo que probablemente refleja sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas.

Del análisis de los datos de signos vitales en una base de datos integrada de 41 estudios clínicos completados en pacientes adultos tratados con olanzapina oral, se registró hipotensión ortostática en $\geq 20\%$ (1277/6030).

Para la terapia con olanzapina oral, el riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede ser minimizado iniciando el tratamiento con 5 mg una vez al día (*Ver Posología y Administración*). Debe considerarse una titulación más gradual de la dosis objetivo si se produce hipotensión.

Se informaron hipotensión, bradicardia con o sin hipotensión, taquicardia y síncope durante los ensayos clínicos con olanzapina intramuscular inyectable. En un estudio de farmacología clínica abierto en pacientes con esquizofrenia sin agitación en los que la seguridad y la tolerabilidad de la olanzapina intramuscular se evaluaron bajo un régimen de dosificación máxima (tres dosis de 10 mg administradas con 4 horas de diferencia), aproximadamente un tercio de estos pacientes experimentaron una disminución ortostática significativa de la tensión arterial sistólica (es decir, una disminución ≥ 30 mmHg) (*Ver Posología y Administración*). Se informó síncope en el 0,6% (15/2500) de los pacientes tratados con olanzapina en estudios de olanzapina oral en fase 2-3 y en el 0,3% (2/722) de los pacientes agitados tratados con olanzapina en los estudios de olanzapina intramuscular inyectable. Tres voluntarios normales en estudios en fase 1 con olanzapina intramuscular experimentaron hipotensión, bradicardia y pausas sinusales de hasta 6 segundos que se resolvieron espontáneamente (en 2 casos las reacciones se produjeron con olanzapina intramuscular, y en 1 caso con olanzapina oral). El riesgo de esta secuencia de hipotensión, bradicardia y pausa sinusal puede ser mayor en pacientes no psiquiátricos en comparación con los pacientes psiquiátricos que posiblemente están más adaptados a ciertos efectos de los fármacos psicotrópicos. En relación con la terapia con olanzapina intramuscular inyectable, los pacientes deben permanecer recostados si se sienten somnolientos o mareados después de la inyección hasta que el examen indique que no están experimentando hipotensión postural, bradicardia y/o hipoventilación.

La olanzapina deberá ser utilizada con especial cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto o isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, y condiciones que predispondrían a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) en las cuales el síncope, la hipotensión y/o la bradicardia pueden aumentar los riesgos médicos del paciente.

Es necesaria precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros fármacos que tienen efectos que pueden inducir hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria o del sistema nervioso central (*Ver Interacciones*). La administración concomitante de olanzapina intramuscular y benzodiacepina parenteral no se recomienda debido a la posibilidad de sedación excesiva y depresión cardiorespiratoria.

Caídas:

CDS15SEP17
v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


-Confidencial-
LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA


IF-2019-06721473-APN19/46#ANMAT
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

MIDAX puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, que puede conducir a caídas, y en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para los pacientes con enfermedades, afecciones, o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, completar las evaluaciones del riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente para los pacientes con terapia antipsicótica a largo plazo.

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis:

Efecto de clase – En estudios clínicos y/o experiencias posmercado se han reportado temporalmente eventos de leucopenia / neutropenia relacionados con agentes antipsicóticos incluyendo olanzapina. Agranulocitosis también ha sido reportada.

Los posibles factores de riesgo para leucopenia / neutropenia incluyeron recuento bajo de glóbulos blancos preexistente e historia de leucopenia / neutropenia inducida por medicamentos. Los pacientes con historia de recuento bajo de glóbulos blancos clínicamente significativo o con leucopenia / neutropenia inducida por medicamentos deben monitorear frecuentemente su recuento de sangre completa durante los primeros meses de tratamiento. La discontinuación de olanzapina debería ser considerada al primer signo clínicamente significativo que indique, en ausencia de otras causales, una disminución en el recuento de glóbulos blancos.

Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser monitoreados cuidadosamente para fiebre u otros signos o síntomas de infección y deben ser tratados rápidamente si dichos signos o síntomas aparecen. Pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos < 1000/mm³) deben discontinuar la olanzapina y deben hacer seguimiento a su recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Disfagia: El uso de agentes antipsicóticos ha estado asociado a dismotilidad esofágica y a aspiración. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estado avanzado. La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con Alzheimer.

Convulsiones: Durante las pruebas previas a la comercialización, se produjeron convulsiones en el 0,9% (22/2500) de los pacientes tratados con olanzapina. Hubo factores de confusión que pueden haber contribuido a la aparición de convulsiones en muchos de estos casos. La olanzapina deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que pueden disminuir el umbral de las convulsiones, por ejemplo, demencia por Alzheimer. La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con Alzheimer. Las afecciones que disminuyen el umbral de las convulsiones pueden ser más frecuentes en una población de 65 o más años de edad.

Trastornos cognitivos y motores potenciales: Un efecto adverso que se registró comúnmente con el uso de olanzapina fue la somnolencia; ésta se presentó con una incidencia del 26% en los pacientes que recibieron olanzapina, en comparación con 15% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó que este efecto adverso estaba relacionado con la dosis. Puesto que la olanzapina tiene el potencial de afectar el juicio, el raciocinio o las habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes que se abstengan

de operar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta estar razonablemente seguros de que la olanzapina no los afecta de manera adversa.

Regulación de la temperatura corporal: Se les ha atribuido a los agentes antipsicóticos el efecto de trastornar la capacidad del organismo para reducir la temperatura normal del cuerpo. Se recomienda tener especial cuidado al recetar olanzapina a pacientes que vayan a someterse a condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura normal del cuerpo, por ejemplo, ejercicios agotadores, exposición a calor extremo, administración concomitante de medicación con actividad anticolinérgica o deshidratación.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:

La experiencia clínica con olanzapina en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada (*Ver Farmacología Clínica*).

La olanzapina presenta afinidad in vitro por los receptores muscarínicos. En los ensayos clínicos con olanzapina previos a la comercialización, la olanzapina se asoció con estreñimiento, sequedad bucal y taquicardia, todas reacciones adversas posiblemente relacionadas con el antagonismo colinérgico. Este tipo de reacciones adversas no fueron a menudo el motivo de interrupción de la olanzapina, pero esta debe usarse con precaución en pacientes con hipertrofia prostática clínicamente significativa, glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de íleo paralítico o afecciones relacionadas.

En cinco estudios controlados con placebo de olanzapina en pacientes geriátricos con psicosis asociada con demencia (n = 1184), se informaron las siguientes reacciones adversas emergentes del tratamiento en pacientes tratados con olanzapina con una incidencia de al menos 2% y significativamente mayor que en los pacientes tratados con placebo: caídas, somnolencia, edema periférico, marcha anormal, incontinencia urinaria, letargia, aumento de peso, astenia, fiebre, neumonía, sequedad bucal y alucinaciones visuales. La tasa de discontinuaciones debidas a reacciones adversas fue mayor con olanzapina que con placebo (13% vs. 7%). Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratados con olanzapina se encuentran en un riesgo mayor de muerte en comparación con el placebo. La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (*Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

La olanzapina no ha sido evaluada o utilizada de manera apreciable en pacientes con historial reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización. Debido al riesgo de hipotensión ortostática con olanzapina, debe tenerse precaución en los pacientes cardíacos (*Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

Hiperprolactinemia: Al igual que con otros fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂, la olanzapina aumenta los niveles de prolactina y, durante la administración crónica de este fármaco persiste un mínimo aumento.


La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH del hipotálamo, lo que conlleva a una reducción de la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductora por insuficiencia gonadal debida a esteroidogénesis en los pacientes

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA
Eli Lilly Interamericana Inc. Suc. Argentina

-Confidencial-


21/46
Eli Lilly Interamericana Inc. Suc. Argentina
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Eli Lilly Interamericana Inc. Suc. Argentina
Página 214 de 336

de ambos sexos. Se han reportado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que recibieron compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia por largos periodos de tiempo, asociada con hipogonadismo, puede llevar a una disminución de la densidad ósea en pacientes de ambos sexos.

Los experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina in vitro, un factor de importancia potencial si se contempla la prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Como es común con los compuestos que aumentan la liberación de prolactina, se observó aumento en las neoplasias de la glándula mamaria en estudios de carcinogénesis con olanzapina realizados en ratones y ratas. Los estudios clínicos y epidemiológicos realizados hasta la fecha no han mostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en los seres humanos, la evidencia disponible se considera demasiado limitada para ser concluyente en este momento.

En estudios clínicos de olanzapina controlados con placebo (hasta 12 semanas de duración), se observaron cambios de normal a alto en las concentraciones de prolactina en el 30% de los adultos tratados con olanzapina en comparación con el 10,5% de los adultos tratados con placebo. En un análisis agrupado de estudios clínicos que incluían 8136 adultos tratados con olanzapina, las manifestaciones clínicas asociadas potencialmente incluyeron eventos relacionados con la menstruación¹ (2% [49/3240] de las mujeres), eventos relacionados con la función sexual² (2% [150/8136] de las mujeres y los hombres), y eventos mamarios³ (0,7% [23/3240] de las mujeres, 0,2% [9/4896] de los hombres).

En estudios de monoterapia con olanzapina controlados con placebo en pacientes adolescentes (hasta 6 semanas de duración) con esquizofrenia o trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos), se observaron cambios de normal a alto en las concentraciones de prolactina en el 47% de los pacientes tratados con olanzapina en comparación con el 7% de los pacientes tratados con placebo. En un análisis agrupado de ensayos clínicos que incluía 454 adolescentes tratados con olanzapina, las manifestaciones clínicas asociadas potencialmente incluyeron eventos relacionados con la menstruación¹ (1% [2/168] de las mujeres), eventos relacionados con la función sexual² (0,7% [3/454] de las mujeres y los hombres), y eventos mamarios³ (2% [3/168] de las mujeres, 2% [7/286] de los hombres).

¹ Basado en una búsqueda de los siguientes términos: amenorrea, hipomenorrea, retraso de la menstruación y oligomenorrea.

² Basado en una búsqueda de los siguientes términos: anorgasmia, eyaculación retardada, disfunción eréctil, disminución de la libido, pérdida de la libido, orgasmo anormal y disfunción sexual.

³ Basado en una búsqueda de los siguientes términos: secreción mamaria, hipertrofia o hinchazón, galactorrea, ginecomastia y trastorno de la lactancia.

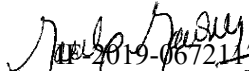
Se han observado diferencias en el grupo de dosis con respecto a la elevación de la prolactina. En un estudio individual de 8 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, de dosis fija que comparó 10 (N = 199), 20 (N = 200) y 40 (N = 200) mg/día de olanzapina oral en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, la

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

-Confidencial-


22/46
2019-0672173-APN-DGA#ANMAT
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA
Página 215 de 336

incidencia de elevación de la prolactina >24,2 ng/ml (mujeres) o >18,77 ng/ml (hombres) en cualquier momento durante el ensayo (10 mg/día: 31,2%; 20 mg/día: 42,7%; 40 mg/día: 61,1%) indicó diferencias significativas entre 10 vs. 40 mg/día y 20 vs. 40 mg/día.

Uso en combinación con fluoxetina, litio o valproato:

Al utilizar MIDAX en combinación con fluoxetina, el médico debe tener en cuenta las Advertencias y Precauciones de dicha combinación.

Al utilizar MIDAX en combinación con litio o valproato, el médico debe consultar las secciones de Advertencias y Precauciones de los prospectos de litio o valproato.

Pruebas de laboratorio:

Se recomiendan pruebas de la glucosa plasmática en ayunas y del perfil lipídico al comienzo y periódicamente durante el tratamiento (*Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo:

Efectos teratogénicos: En estudios de reproducción oral en ratas con dosis de hasta 18 mg/kg/día y en conejos con dosis de hasta 30 mg/kg/día (9 y 30 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos en una base de mg/m², respectivamente) no se observó evidencia de teratogenicidad. En un estudio oral de teratología en ratas, se observaron resorciones tempranas y aumento del número de fetos no viables a una dosis de 18 mg/kg/día (9 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos sobre una base de mg/m²). La gestación se prolongó con 10 mg/kg/día (5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos sobre una base de mg/m²). En un estudio oral de teratología en conejos, se produjo toxicidad fetal (manifestada como un aumento en las resorciones y disminución del peso fetal) a una dosis materna tóxica de 30 mg/kg/día (30 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos sobre una base de mg/m²). Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en los seres humanos, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

En las crías de rata se produce la transferencia placentaria de la olanzapina.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con olanzapina en mujeres embarazadas. Se observaron 7 embarazos durante ensayos clínicos con olanzapina, incluyendo 2 que dieron como resultado nacimientos normales, 1 que dio como resultado la muerte neonatal debido a un defecto cardiovascular, 3 abortos terapéuticos y 1 aborto espontáneo.

Efectos no teratogénicos: los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluyendo MIDAX®), durante el tercer trimestre de embarazo corren riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia tras el alumbramiento. Ha habido informes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones han variado en gravedad; mientras que en algunos casos los síntomas han remitido espontáneamente, en otros casos los neonatos han requerido ayuda en unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

CDS15SEP17
v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


2019-07-23/46 #ANMAT
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

MIDAX® deberá ser utilizada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y parto: La olanzapina no afectó el parto en las ratas. Se desconoce el efecto de la olanzapina en el trabajo de parto y en el parto en la mujer.

Lactancia: En un estudio hecho en mujeres sanas que estaban dando de lactar se determinó que la olanzapina era excretada en la leche materna. La media de exposición del infante (mg/kg) en estado constante fue estimada en un 1.8% de la dosis de olanzapina materna (mg/kg). El medico decidirá en caso de necesidad, suspender la lactancia.

Uso en pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de MIDAX en el tratamiento de la esquizofrenia y la manía o episodios mixtos asociados con el trastorno bipolar Tipo I se establecieron en estudios a corto plazo en adolescentes (edades de 13 a 17 años). El uso de MIDAX en adolescentes está avalado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados con MIDAX en los cuales 268 adolescentes recibieron MIDAX en un rango de 2,5 a 20 mg / día. La dosis inicial recomendada para los adolescentes es menor que para los adultos (*Ver Posología y Administración*).

En comparación con los pacientes de los ensayos clínicos en adultos, los adolescentes fueron propensos a ganar más peso, a experimentar mayor sedación, y tener elevaciones mayores en el colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, prolactina y niveles de transaminasas hepáticas (*Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso y Reacciones Adversas*). Al decidir entre los tratamientos alternativos disponibles para los adolescentes, los médicos deberían considerar el mayor potencial (en la población adolescente en comparación con los adultos) de aumento de peso y dislipidemia. Los médicos deberían considerar los riesgos potenciales a largo plazo cuando prescriban a adolescentes, y en muchos casos esto puede llevarlos a considerar prescribir primero otras drogas en los adolescentes.

La seguridad y eficacia de olanzapina en niños menores de 13 años de edad no han sido establecidas.

Uso en pacientes geriátricos:

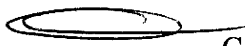
El 11% (263) de los 2500 pacientes que participaron en estudios clínicos de premercado con Olanzapina eran mayores de 65 años de edad. En pacientes con Esquizofrenia, no hubo indicación de alguna tolerabilidad diferente a la olanzapina en pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes. Estudios en pacientes geriátricos con psicosis relacionadas con demencia han sugerido que en esta población podría haber un perfil de tolerabilidad totalmente diferente en comparación con pacientes más jóvenes con Esquizofrenia. Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen un mayor riesgo de muerte que los pacientes que reciben placebo. La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionadas con demencia.

La presencia de factores que puedan reducir la eliminación farmacocinética o aumentar la respuesta farmacodinámica a la olanzapina deberían dar lugar a la consideración de una dosis inicial más baja para cualquier paciente geriátrico (*Ver Posología y Administración y Advertencias y Precauciones*).

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT



LORENA AGUILERA

APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

IF-2019-06721173-APN-24/46#ANMAT

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis: Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral en ratones y ratas. Se administró olanzapina a ratones en dos estudios de 78 semanas a dosis de 3, 10, 30/20 mg/kg/día (equivalente a 0,8-5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²) y 0,25, 2, 8 mg/kg/día (equivalente a 0,06-2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²). Se dosificó a las ratas durante 2 años a dosis de 0,25, 1, 2,5, 4 mg/kg/día (machos) y 0,25, 1, 4, 8 mg/kg/día (hembras) (equivalente a 0,13-2 y 0,13-4 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m², respectivamente). La incidencia de hemangiomas y hemangiosarcomas hepáticos aumentó significativamente en 1 estudio con ratones en ratones hembras a los que se administraron 8 mg/kg/día (2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²). Estos tumores no aumentaron en otro estudio con ratones en hembras a las que se administraron 10 ó 30/20 mg/kg/día (2-5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²); en este estudio, hubo una alta incidencia de mortalidad temprana en machos del grupo de 30/20 mg/kg/día. La incidencia de adenomas y adenocarcinomas de glándula mamaria aumentó significativamente en ratones hembra a los que se administraron ≥2 mg/kg/día y en ratas hembras a las que se administraron ≥4 mg/kg/día (0,5 y 2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m², respectivamente). Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos elevan de manera crónica los niveles de prolactina en roedores. Los niveles séricos de prolactina no se midieron durante los estudios de carcinogenicidad de olanzapina; sin embargo, las mediciones realizadas durante estudios de toxicidad subcrónica demostraron que la olanzapina elevó los niveles séricos de prolactina de hasta 4 veces en ratas a la misma dosis usada en el estudio de carcinogenicidad. Se ha encontrado un aumento en neoplasmas de glándula mamaria en roedores tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera que está mediado por prolactina. Se desconoce la relevancia para el riesgo en seres humanos de los hallazgos de los tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores.

Mutagénesis: No se encontró evidencia de potencial genotóxico para olanzapina en la prueba de mutación inversa de Ames, prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones, la prueba de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, prueba de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata, prueba de inducción de mutación directa en células de linfoma de ratón o prueba de intercambio de cromátidas hermanas *in vivo* en médula ósea de hámsteres chinos.

Deterioro de la Fertilidad:

En un estudio oral de fertilidad y rendimiento reproductor en ratas, resultó afectado el rendimiento de apareamiento masculino, pero no la fertilidad, a una dosis de 22,4 mg/kg/día y la fertilidad femenina disminuyó a una dosis de 3 mg/kg/día (11 y 1,5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m², respectivamente). La interrupción del tratamiento con olanzapina invirtió los efectos sobre el rendimiento de apareamiento masculino. En ratas hembra, se aumentó el periodo precoital y se redujo el índice de apareamiento a 5 mg/kg/día (2,5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²). El diestro se prolongó y el estro se retrasó a 1,1 mg/kg/día (0,6 veces la dosis oral diaria máxima

CDS15SEP17
v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


-Confidencial-
LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC ARGENTINA


MARCELA MALIRINO-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2); por tanto, la olanzapina puede producir un retraso en la ovulación.

Toxicología y/o Farmacología en animales

En estudios con animales con olanzapina, los principales hallazgos hematológicos fueron citopenias periféricas reversibles en perros individuales a los que se administraron 10 mg/kg (17 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2), disminuciones relacionadas con la dosis en linfocitos y neutrófilos en ratones, y linfopenia en ratas. Algunos perros tratados con 10 mg/kg desarrollaron neutropenia reversible y/o anemia hemolítica reversible entre 1 y 10 meses de tratamiento. Se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en linfocitos y neutrófilos en ratones a los que se administraron dosis de 10 mg/kg (igual a 2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2) en estudios de 3 meses de duración. Se produjo linfopenia no específica, coherente con aumento de peso corporal disminuido, en ratas que recibieron 22,5 mg/kg (11 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2) durante 3 meses o 16 mg/kg (8 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2) durante 6 o 12 meses. No se encontró evidencia de citotoxicidad de médula ósea en ninguna de las especies examinadas. Las médulas óseas fueron normocelulares o hipercelulares, lo que indica que las reducciones en las células sanguíneas circulantes se debieron probablemente a factores periféricos (no relacionados con la médula).

Abuso y dependencia

Dependencia:

En estudios diseñados prospectivamente para determinar el potencial de abuso y dependencia, la olanzapina demostró tener efectos depresores agudos del SNC pero potencial escaso o nulo de abuso o dependencia física en ratas que recibieron dosis orales de hasta 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos (20 mg) y monos Rhesus que recibieron dosis orales de hasta 8 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos sobre una base de mg/m^2 . La olanzapina no ha sido estudiada sistemáticamente en seres humanos para determinar su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia hacia ninguna conducta adictiva, estas observaciones no fueron sistemáticas y, por lo tanto, no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada en qué grado será utilizado erróneamente y/o de manera abusiva un fármaco de acción sobre el SNC una vez comercializado. Por consiguiente, los pacientes deberán ser evaluados minuciosamente respecto de antecedentes de abuso de fármacos, y dichos pacientes deberán ser observados cuidadosamente para determinar signos de uso erróneo o abusivo de la olanzapina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos en las dosis, conducta adictiva).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los riesgos del uso de olanzapina en combinación con otros fármacos no se han evaluado ampliamente en estudios sistémicos.


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2019-06721173-APN-DGA#ANMAT 26/46

Efectos de otros fármacos sobre la Olanzapina.-

Diazepám.- la administración conjunta de diazepám con olanzapina potenció la hipotensión ortostática observada con olanzapina.

Cimetidina y antiácidos.- La administración de dosis únicas de cimetidina (800 mg) o de antiácidos con aluminio y magnesio no afectó la biodisponibilidad oral de la olanzapina.

Inductores del CYP1A2.- La terapia con carbamazepina (200 mg - dos veces por día) produce un aumento de aproximadamente 50% en la depuración de olanzapina. Es probable que este aumento se deba al hecho de que la carbamazepina es un inductor potente de actividad del CYP1A2. La administración de dosis mayores de carbamazepina al día puede ocasionar un aumento aun mayor de la depuración de olanzapina.

Alcohol.- El etanol (dosis única de 45 mg/70 kg) no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la olanzapina. La coadministración de alcohol (etanol) con olanzapina potenció la hipotensión ortostática observada con olanzapina..

Inhibidores del CYP1A2.- La fluvoxamina, un inhibidor del citocromo CYP1A2, disminuye la depuración de olanzapina. Esto produce un aumento promedio en el nivel $C_{m\acute{a}x}$ de olanzapina de 54% en mujeres no fumadoras y de 77% en hombres fumadores luego de tomar fluvoxamina. El aumento promedio en el área bajo la curva (ABC) de la olanzapina es de 52% y 108%, respectivamente. Se deberán considerar dosis más bajas de olanzapina en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con fluvoxamina.

Inhibidores del CYP2D6.- La fluoxetina (dosis única de 60 mg ó 60 mg diariamente durante 8 días) produce un pequeño aumento (media de 16%) en la concentración máxima de olanzapina y una pequeña disminución (media de 16%) en la eliminación de olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad global entre los individuos y, por lo tanto, no se recomienda habitualmente hacer modificaciones de la dosis. Cuando se utilice MIDAX y fluoxetina en combinación, el médico debe tener en cuenta las Interacciones Medicamentosas de dicha combinación.

Warfarina.- La warfarina (dosis única de 20 mg) no afectó la farmacocinética de la olanzapina.

Inductores del CYP1A2 o de la glucoronil transferasa.- el omeprazol y la rifampicina pueden producir un aumento en la eliminación (clearance) de olanzapina.

Carbón vegetal.- La administración de carbón vegetal activado (1 g) redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (ABC) de olanzapina oral en alrededor de 60%. Debido a que no se alcanzan los niveles máximos de olanzapina sino típicamente hasta unas 6 horas después de tomada la dosis, el carbón activado puede ser un tratamiento útil para la sobredosis de olanzapina.

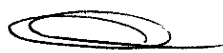
Efectos de la Olanzapina sobre otros fármacos.-

Fármacos que actúan sobre el SNC — Dados los efectos primarios sobre el SNC de olanzapina, debe tenerse precaución cuando se tome olanzapina en combinación con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central y alcohol.

Agentes antihipertensores — La olanzapina, debido a su posibilidad para inducir hipotensión, puede potenciar los efectos de determinados agentes antihipertensores.

Levodopa y agonistas de dopamina — La olanzapina puede antagonizar los efectos de levodopa y agonistas de dopamina.

CDS15SEP17
v 1.0 (20NOV18)_ANMAT



LORENA AGUILERA
APODERADA
EULILLYINTERAMERICAINC SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
EULILLY INTER-AMERICA INC SUC ARGENTINA

27/46 #ANMAT

Lorazepám (IM).- La administración de lorazepám intramuscular (2 mg) 1 hora después de la olanzapina intramuscular inyectable (5 mg) no afectó de manera significativa la farmacocinética de la olanzapina, el lorazepám no conjugado o el lorazepám total. No obstante, esta coadministración de lorazepám intramuscular y olanzapina intramuscular inyectable aumentó la somnolencia que se observó con cualquiera de esos medicamentos en forma individual (*Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

Litio.- El uso de dosis múltiples de olanzapina (10 mg durante 8 días) no tuvo ninguna influencia en la cinética del litio. Por lo tanto, la administración concomitante de olanzapina no requiere ajustes de la dosis del litio (*Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

Valproato.- La administración de olanzapina (10 mg al día durante 2 semanas) no afectó las concentraciones plasmáticas de valproato en el estado estacionario. Por lo tanto, la administración concomitante de olanzapina no necesita ajustes de la dosis de valproato (*Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

Efecto de olanzapina sobre enzimas que metabolizan fármacos — Los estudios in vitro en los que se utilizaron microsomas hepáticos humanos sugieren que la olanzapina tiene poco potencial para inhibir el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Por eso, es improbable que la olanzapina produzca interacciones farmacológicas clínicamente significativas mediadas por estas enzimas.

Imipramina.-La administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética de la imipramina o de su metabolito activo desipramina.

Warfarina.- La administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética de la warfarina.

Diazepám.- La administración de olanzapina no afectó la cinética del diazepám y su metabolito activo N-desmetildiazepám. Sin embargo, la coadministración de diazepám con olanzapina potenció la hipotensión ortostática que se observa con el uso de ambos fármacos administrados solos.

Alcohol.- la administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la cinética del etanol.

Biperideno.- la administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la cinética del biperideno.

Teofilina.- La administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la farmacocinética de la teofilina ni de sus metabolitos.

INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar o predecir las tasas observadas en la práctica.

Ensayos clínicos en adultos

CDS15SEP17
v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


-Confidencial-
LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA


MARGELA MAURINO-APN 28/46 #ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

La información sobre olanzapina presentada a continuación proviene de una base de datos de ensayos clínicos de olanzapina que consiste en 10.504 pacientes adultos con aproximadamente 4765 años-paciente de exposición a la olanzapina más 722 pacientes con exposición a olanzapina intramuscular inyectable. Esta base de datos incluye: (1) 2500 pacientes que participaron en ensayos previos a la comercialización de olanzapina oral en dosis múltiples en esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer que representan aproximadamente 1122 años-paciente de exposición al 14 de febrero de 1995; (2) 182 pacientes que participaron en ensayos previos a la comercialización de olanzapina oral en trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos) que representan aproximadamente 66 años-paciente de exposición; (3) 191 pacientes que participaron en un ensayo de olanzapina oral en pacientes que tenían diversos síntomas psiquiátricos en asociación con la enfermedad de Alzheimer que representan aproximadamente 29 años-paciente de exposición; (4) 5788 pacientes adicionales de 88 ensayos clínicos de olanzapina oral al 31 de diciembre de 2001; (5) 1843 pacientes adicionales de 41 ensayos clínicos de olanzapina al 31 de octubre de 2011; y (6) 722 pacientes que participaron en ensayos previos a la comercialización con olanzapina intramuscular inyectable en pacientes agitados con esquizofrenia, trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos) o demencia. También se incluye a continuación información de la base de datos de un estudio clínico de 6 semanas de duración previo a la comercialización de olanzapina en combinación con litio o valproato, que consiste de 224 pacientes que participaron en ensayos de trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos) con aproximadamente 22 años-paciente de exposición.

Las condiciones y la duración del tratamiento con olanzapina variaron enormemente e incluyeron (en categorías superpuestas) fases de estudios abiertas y doble ciego, pacientes internados y ambulatorios, estudios de dosis fija y de titulación de dosis, y exposición a corto plazo o a largo plazo. Las reacciones adversas se evaluaron mediante la recopilación de reacciones adversas, resultados de exámenes físicos, signos vitales, peso corporal, análisis de laboratorio, electrocardiogramas, radiografías de tórax y los resultados de exámenes oftalmológicos.

Algunas partes de la discusión que se presentan a continuación relativas a parámetros de seguridad objetivos o numéricos, es decir, reacciones adversas dependientes de la dosis, cambios en los signos vitales, aumento de peso, cambios en parámetros de laboratorio y cambios en el ECG provienen de estudios en pacientes con esquizofrenia y no se han duplicado para el trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos) o la agitación. Sin embargo, esta información también es aplicable en general al trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos) y la agitación.

Las reacciones adversas durante la exposición se obtuvieron mediante notificación espontánea y fueron registradas por los investigadores clínicos utilizando terminología de su propia elección. En consecuencia, no es posible proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que experimentaron reacciones adversas sin agrupar primero tipos similares de reacciones en un número menor de categorías de reacción estandarizadas. En las tablas y tabulaciones que siguen, se ha utilizado la terminología de MedDRA y el Diccionario COSTART para clasificar las reacciones adversas informadas.

Las frecuencias establecidas de reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa emergente del

tratamiento del tipo enumerado. Una reacción se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró durante el tratamiento después de la evaluación inicial. Las reacciones informadas no incluyen los términos de reacción que eran tan generales como para ser poco informativos. Es posible que las reacciones ya mencionadas en el prospecto no se repitan a continuación. Es importante destacar que aunque las reacciones se produjeron durante el tratamiento con olanzapina no fueron necesariamente causadas por esta. Debe leerse todo el prospecto para obtener una comprensión completa del perfil de seguridad de la olanzapina.

El médico prescriptor debe tener en cuenta que las cifras de las tablas y tabulaciones no pueden utilizarse para predecir la incidencia de efectos secundarios en el curso de la práctica médica habitual en la que las características del paciente y otros factores difieren de las que prevalecían en los ensayos clínicos. Del mismo modo, las frecuencias citadas no pueden compararse con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que implican diferentes tratamientos, usos e investigadores. Las cifras citadas, sin embargo, sí proporcionan al médico prescriptor cierta base para estimar la contribución relativa del fármaco y de factores no farmacológicos y la incidencia de reacciones adversas en la población estudiada.

Incidencia de reacciones adversas en ensayos de corto plazo, controlados con placebo y de combinación

Las siguientes conclusiones se basan en ensayos previos a la comercialización de (1) olanzapina oral para esquizofrenia, trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos), un ensayo posterior de pacientes que tenían diversos síntomas psiquiátricos en asociación con la enfermedad de Alzheimer, y ensayos de combinación previos a la comercialización, y (2) olanzapina intramuscular inyectable en pacientes agitados con esquizofrenia o manía bipolar I.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en ensayos de corto plazo, controlados con placebo

Esquizofrenia - En general, no hubo diferencia en la incidencia de discontinuación debida a reacciones adversas (5% para olanzapina oral versus 6% para el placebo). Sin embargo, las discontinuaciones debido a aumentos en la ALT se consideraron relacionadas con el fármaco (2% para olanzapina oral versus 0% para el placebo).

Monoterapia para trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos) - En general, no hubo diferencia en la incidencia de discontinuación debida a reacciones adversas (2% para olanzapina oral versus 2% para el placebo).

Agitación - En general, no hubo diferencia en la incidencia de discontinuación debida a reacciones adversas (0,4% para olanzapina intramuscular inyectable versus 0% para el placebo).

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en ensayos de combinación de corto plazo

Trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos), olanzapina como complemento de litio o valproato - En un estudio de pacientes que ya estaban tolerando litio o valproato como monoterapia, las tasas de interrupción debido a reacciones adversas fueron del 11% para la combinación de olanzapina oral con litio o valproato en comparación con el 2%

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA
Página 223 de 336

11209-0920173-APN 3046#ANMAT

de los pacientes que siguieron con la monoterapia con litio o valproato. Las interrupciones con la combinación de olanzapina oral y litio o valproato que se produjeron en más de 1 paciente fueron: somnolencia (3%), aumento de peso (1%) y edema periférico (1%).

Reacciones adversas observadas comúnmente en ensayos de corto plazo, controlados con placebo

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente asociadas con el uso de olanzapina oral (incidencia del 5% o mayor) y no observadas a una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo (incidencia con olanzapina de al menos el doble que para el placebo) fueron:

Tabla 8: Reacciones adversas comunes emergentes del tratamiento asociadas con el uso de olanzapina oral en ensayos de 6 semanas de duración - ESQUIZOFRENIA
Porcentaje de pacientes que informaron eventos

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
	Olanzapina (N = 248)	Placebo (N = 118)
Hipotensión postural	5	2
Constipación	9	3
Aumento de peso	6	1
Mareos	11	4
Trastorno de la personalidad ^a	8	4
Acatisia	5	1

^a Trastorno de la personalidad es el término de COSTART para designar un comportamiento objetable no agresivo.

Tabla 9: Reacciones adversas comunes emergentes del tratamiento asociadas con el uso de olanzapina oral en ensayos de 3 semanas y 4 semanas de duración - Trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos)
Porcentaje de pacientes que informaron eventos

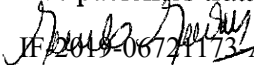
Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
	Olanzapina (N = 125)	Placebo (N = 129)
Astenia	15	6
Sequedad bucal	22	7
Constipación	11	5
Dispepsia	11	5
Aumento del apetito	6	3
Somnolencia	35	13
Mareos	18	6
Temblores	6	3

Olanzapina intramuscular – Hubo una reacción adversa (somnolencia) observada con una incidencia del 5% o mayor entre los pacientes tratados con olanzapina intramuscular inyectable y no observada con una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA -Confidencial-
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA


IF 2019-06721173 APN-DGA#ANMAT
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA
Página 224 de 336

placebo (incidencia de olanzapina de al menos el doble que para el placebo) durante los estudios previos a la comercialización controlados con placebo. La incidencia de somnolencia durante el período de tratamiento intramuscular de 24 horas en ensayos clínicos en pacientes agitados con esquizofrenia o manía bipolar I fue del 6% para la olanzapina intramuscular inyectable y del 3% para el placebo.

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más entre pacientes tratados con olanzapina oral en ensayos de corto plazo, controlados con placebo

La Tabla 10 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados con olanzapina oral (dosis $\geq 2,5$ mg/día) y con una incidencia mayor que con el placebo que participaron en la fase aguda de ensayos controlados con placebo.

Tabla 10: Reacciones adversas emergentes del tratamiento: incidencia en ensayos clínicos de corto plazo, controlados con placebo con olanzapina oral

Sistema orgánico/Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
	Olanzapina (N = 532)	Placebo (N = 294)
Organismo en general		
Lesión accidental	12	8
Astenia	10	9
Fiebre	6	2
Dolor de espalda	5	2
Dolor en el pecho	3	1
Sistema cardiovascular		
Hipotensión postural	3	1
Taquicardia	3	1
Hipertensión	2	1
Sistema digestivo		
Sequedad bucal	9	5
Constipación	9	4
Dispepsia	7	5
Vómitos	4	3
Aumento del apetito	3	2
Sistema hemático y linfático		
Equimosis	5	3
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento de peso	5	3
Edema periférico	3	1
Sistema musculoesquelético		
Dolor en las extremidades (distinto de articular)	5	3
Dolor articular	5	3

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT



LORENA AGUILERA -Confidencial-

APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

2019-06-21 17:33/46
 APN-DGA#ANMAT
 MARCELA MAURIÑO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA
 Página 225 de 336

Sistema nervioso		
Somnolencia	29	13
Insomnio	12	11
Mareos	11	4
Alteración en la marcha	6	1
Temblores	4	3
Acatisia	3	2
Hipertonía	3	2
Alteraciones articulares	2	1
Sistema respiratorio		
Rinitis	7	6
Aumento de la tos	6	3
Faringitis	4	3
Órganos sensoriales		
Ambliopía	3	2
Sistema urogenital		
Incontinencia urinaria	2	1
Infección del tracto urinario	2	1

Dependencia de las reacciones adversas con la dosis

Se ha observado una diferencia entre grupos de dosis para fatiga, mareos, aumento de peso y elevación de la prolactina. En un estudio individual de 8 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, de dosis fija que comparó 10 (N = 199), 20 (N = 200) y 40 (N = 200) mg/día de olanzapina oral en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, se observó la incidencia de fatiga (10 mg/día: 1,5%; 20 mg/día: 2,1%; 40 mg/día: 6,6%) con diferencias significativas entre 10 vs. 40 y 20 vs. 40 mg/día. Se observó la incidencia de mareos (10 mg/día: 2,6%; 20 mg/día: 1,6%; 40 mg/día: 6,6%) con diferencias significativas entre 20 vs. 40 mg. También se observaron diferencias entre grupos de dosis para aumento de peso y elevación de la prolactina (*Ver Advertencias y precauciones especiales de uso*).

La tabla siguiente se refiere a la relación con la dosis de otras reacciones adversas utilizando datos de un ensayo de esquizofrenia que comprendía rangos de dosis fijas de olanzapina oral. La misma enumera el porcentaje de pacientes con reacciones adversas emergentes del tratamiento para los 3 grupos de rango de dosis fijas y el placebo. Los datos se analizaron mediante la prueba de Cochran-Armitage, excluyendo el grupo placebo, y la tabla incluye únicamente las reacciones adversas para las que se observó una tendencia.

Tabla 11: Porcentaje de pacientes de un ensayo de esquizofrenia con reacciones adversas emergentes del tratamiento para los tres grupos de rango de dosis y el placebo

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron eventos			
	Placebo (N=68)	Olanzapina 5 ± 2,5 mg/día	Olanzapina 10 ± 2,5	Olanzapina 15 ± 2,5

		(N=65)	mg/día (N=64)	mg/día (N=69)
Astenia	15	8	9	20
Sequedad bucal	4	3	5	13
Náuseas	9	0	2	9
Somnolencia	16	20	30	39
Temblores	3	0	5	7

Reacciones adversas observadas comúnmente en ensayos de corto plazo de olanzapina oral como complemento de litio o valproato

En ensayos de terapia complementaria, controlados con placebo, de trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos), las reacciones adversas observadas más frecuentemente asociadas con la combinación de olanzapina y litio o valproato (incidencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo) fueron:

Tabla 12: Reacciones adversas comunes emergentes del tratamiento asociadas con el uso de olanzapina oral en ensayos de 6 semanas de duración de terapia complementaria a litio o valproato - Trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos)

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
	Olanzapina con litio o valproato (N = 229)	Placebo con litio o valproato (N = 115)
Sequedad bucal	32	9
Aumento de peso	26	7
Aumento del apetito	24	8
Mareos	14	7
Dolor de espalda	8	4
Estreñimiento	8	4
Trastorno del habla	7	1
Aumento de la salivación	6	2
Amnesia	5	2
Parestesia	5	2

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más entre pacientes tratados con olanzapina oral en ensayos de corto plazo de olanzapina como complemento de litio o valproato

La Tabla 13 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en el 2% o más de pacientes tratados con la combinación de olanzapina (dosis ≥ 5 mg/día) y litio o valproato y con mayor incidencia que con litio o valproato solos que participaron en la fase aguda de ensayos de combinación controlados con placebo.

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA
EJ. LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO APN-DCA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJ. LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

Tabla 13: Reacciones adversas emergentes del tratamiento: Incidencia en ensayos clínicos de corto plazo, controlados con placebo, de olanzapina oral como complemento de litio o valproato

Sistema orgánico/ Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
	Olanzapina con litio o valproato (N = 229)	Placebo con litio o valproato (N = 115)
Organismo en general		
Astenia	18	13
Dolor de espalda	8	4
Lesión accidental	4	2
Dolor en el pecho	3	2
Sistema cardiovascular		
Hipertensión	2	1
Sistema digestivo		
Sequedad bucal	32	9
Aumento del apetito	24	8
Sed	10	6
Estreñimiento	8	4
Aumento de la salivación	6	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento de peso	26	7
Edema periférico	6	4
Edema	2	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	52	27
Temblores	23	13
Depresión	18	17
Mareos	14	7
Trastorno del habla	7	1
Amnesia	5	2
Parestesia	5	2
Apatía	4	3
Confusión	4	1
Euforia	3	2
Incoordinación	2	0
Sistema respiratorio		
Faringitis	4	1
Disnea	3	1
Piel y apéndices		
Sudoración	3	1
Acné	2	0

Piel seca	2	0
Órganos sensoriales		
Ambliopía	9	5
Visión anormal	2	0
Sistema urogenital		
Dismenorrea ^a	2	0
Vaginitis ^a	2	0

^a Denominador utilizado para las mujeres solamente (olanzapina, N = 128; placebo, N = 51).

Para obtener información específica acerca de las reacciones adversas observadas con litio o valproato, consultar la sección Reacciones adversas de los prospectos de estos otros productos.

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 1% o más entre pacientes tratados con olanzapina intramuscular inyectable en ensayos de corto plazo, controlados con placebo

La Tabla 14 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en el 1% o más de los pacientes tratados con olanzapina intramuscular inyectable (rango de dosis de 2,5 a 10 mg/inyección) y con una incidencia mayor que con el placebo que participaron en los ensayos de corto plazo, controlados con placebo en pacientes agitados con esquizofrenia o manía bipolar I.

Tabla 14: Reacciones adversas emergentes del tratamiento: Incidencia en ensayos clínicos de corto plazo (24 horas), controlados con placebo, con olanzapina intramuscular inyectable en pacientes agitados con esquizofrenia o manía bipolar I

Sistema orgánico /Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
	Olanzapina (N = 415)	Placebo (N = 150)
Organismo en general		
Astenia	2	1
Sistema cardiovascular		
Hipotensión	2	0
Hipotensión postural	1	0
Sistema nervioso		
Somnolencia	6	3
Mareos	4	2
Temblores	1	0

Síntomas extrapiramidales



LORENA AGUILERA
APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA



MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2019-06721173-APN-DGA#ANMAT 36/46

La tabla siguiente enumera el porcentaje de pacientes con síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento según lo evaluado mediante análisis categóricos de escalas de calificación formales durante la terapia aguda en un ensayo clínico controlado que comparó olanzapina oral en 3 dosis fijas con placebo en el tratamiento de la esquizofrenia en un ensayo de 6 semanas de duración.

Tabla 15: Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento evaluados mediante la incidencia en escalas de calificación en un ensayo clínico de rango de dosis fija, controlado con placebo, de olanzapina oral en esquizofrenia - Fase aguda

	Porcentaje de pacientes que informaron eventos			
	Placebo	Olanzapina 5 ± 2,5 mg/día	Olanzapina 10 ± 2,5 mg/día	Olanzapina 15 ± 2,5 mg/día
Parkinsonismo ^a	15	14	12	14
Acatisia ^b	23	16	19	27

^a Porcentaje de pacientes con una puntuación total en la Escala de Simpson-Angus >3.

^b Porcentaje de pacientes con una puntuación global en la Escala de Acatisia de Barnes ≥2.

La tabla siguiente enumera el porcentaje de pacientes con síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento según lo evaluado a través de las reacciones adversas notificadas espontáneamente durante la terapia aguda en el mismo ensayo clínico controlado que comparó la olanzapina en 3 dosis fijas con placebo en el tratamiento de la esquizofrenia en un ensayo de 6 semanas de duración.

Tabla 16: Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento evaluados a través de la incidencia de reacciones adversas en un ensayo clínico de rango de dosis fijas, controlado con placebo, de olanzapina oral en esquizofrenia - Fase aguda

	Porcentaje de pacientes que informaron eventos			
	Placebo (N = 68)	Olanzapina 5 ± 2,5 mg/día (N = 65)	Olanzapina 10 ± 2,5 mg/día (N = 64)	Olanzapina 15 ± 2,5 mg/día (N = 69)
Eventos de distonía ^a	1	3	2	3
Eventos de parkinsonismo ^b	10	8	14	20
Eventos de acatisia ^c	1	5	11	10
Eventos de disquinesia ^d	4	0	2	1
Eventos residuales ^e	1	2	5	1
Cualquier evento extrapiramidal	16	15	25	32

^a En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de COSTART: distonía, espasmos generalizados, rigidez del cuello, crisis oculógira, opistótonos, tortícolis.

^b En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de COSTART: aquinesia, rigidez en rueda dentada, síndrome extrapiramidal, hipertonia, hipoquinesia, hipomimia, temblores.

^c En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de COSTART: acatisia, hiperquinesia.

^d En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de COSTART: síndrome bucoloso, coreoatetosis, disquinesia, disquinesia tardía.

^e En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de COSTART: trastorno del movimiento, mioclonía, fasciculación muscular.

La tabla siguiente enumera el porcentaje de pacientes adolescentes con síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento según lo evaluado mediante la notificación espontánea de reacciones adversas durante el tratamiento agudo (rango de dosis: 2,5 a 20 mg/día).

Tabla 17: Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento evaluados a través de la incidencia de reacciones adversas en ensayos clínicos controlados con placebo de olanzapina oral en esquizofrenia y trastorno bipolar I - Adolescentes

Categorías ^a	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
	Placebo (N = 89)	Olanzapina (N = 179)
Eventos de distonía	0	1
Eventos de parkinsonismo	2	1
Eventos de acatisia	4	6
Eventos de disquinesia	0	1
Eventos no específicos	0	4
Cualquier evento extrapiramidal	6	10

^a Las categorías se basan en Consultas Estándar de MedDRA (SMQ) para síntomas extrapiramidales según se define en MedDRA versión 12.0.

La tabla siguiente enumera el porcentaje de pacientes con síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento según lo evaluado a través de análisis de categorías de escalas de calificación formales durante ensayos clínicos controlados que compararon dosis fijas de olanzapina intramuscular inyectable con placebo en pacientes agitados. Los pacientes en cada grupo de dosis podían recibir hasta 3 inyecciones durante los ensayos. Las evaluaciones de los pacientes se llevaron a cabo durante las 24 horas siguientes a la dosis inicial de olanzapina intramuscular inyectable.

Tabla 18: Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento evaluados a través de la incidencia de escalas de valoración en un ensayo clínico de dosis fija, controlado con placebo, de olanzapina intramuscular inyectable en pacientes agitados con esquizofrenia

	Porcentaje de pacientes que informaron eventos				
	Placebo	Olanzapina IM 2,5 mg	Olanzapina IM 5 mg	Olanzapina IM 7,5 mg	Olanzapina IM 10 mg
Parkinsonismo ^a	0	0	0	0	3
Acatisia ^b	0	0	5	0	0

^a Porcentaje de pacientes con una puntuación total en la Escala de Simpson-Angus >3.

^b Porcentaje de pacientes con una puntuación global en la Escala de acatisia de Barnes ≥2.

La tabla siguiente enumera el porcentaje de pacientes con síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento según lo evaluado a través de la notificación espontánea de reacciones adversas en el mismo ensayo clínico controlado que comparó dosis fijas de olanzapina intramuscular inyectable con placebo en pacientes agitados con esquizofrenia.

Tabla 19: Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento evaluados a través de la incidencia de reacciones adversas en un ensayo clínico de dosis fija, controlado con placebo, de olanzapina intramuscular inyectable en pacientes agitados con esquizofrenia

	Porcentaje de pacientes que informaron eventos				
	Placebo (N = 45)	Olanzapina IM 2,5 mg (N = 48)	Olanzapina IM 5 mg (N = 45)	Olanzapina IM 7,5 mg (N = 46)	Olanzapina IM 10 mg (N = 46)
Eventos de distonía ^a	0	0	0	0	0
Eventos de parkinsonismo ^b	0	4	2	0	0
Eventos de acatisia ^c	0	2	0	0	0
Eventos de disquinesia ^d	0	0	0	0	0
Eventos residuales ^e	0	0	0	0	0
Cualquier evento extrapiramidal	0	4	2	0	0

^a En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de COSTART: distonía, espasmos generalizados, rigidez del cuello, crisis oculógira, opistótonos, tortícolis.

^b En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de COSTART: aquinesia, rigidez en rueda dentada, síndrome extrapiramidal, hipertonia, hipoquinesia, hipomimia, temblores.

^c En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de COSTART: acatisia, hiperquinesia.

^d En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de COSTART:

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT



LORENA AGUILERA -Confidencial-

APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

III-2019-06721173-APN-DGA#ANMAT
39/46
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

síndrome bucogloso, coreoatetosis, disquinesia, disquinesia tardía.

^c En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de COSTART: trastorno del movimiento, mioclonía, fasciculación muscular.

Distonía, efecto de clase: los síntomas de distonía, contracciones prolongadas anormales de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que en ocasiones progresan hasta opresión de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, la frecuencia y la gravedad son mayores con potencias elevadas y dosis más altas de fármacos antipsicóticos de primera generación. En general, puede observarse un riesgo elevado de distonía aguda en los hombres y los grupos etarios más jóvenes que reciben antipsicóticos; no obstante, se han informado eventos de distonía con poca frecuencia (<1%) con el uso de olanzapina.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de ensayos clínicos de olanzapina oral

A continuación se presenta una lista de reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por pacientes tratados con olanzapina oral (en dosis múltiples ≥ 1 mg/día) en ensayos clínicos. Esta lista no pretende incluir las reacciones (1) ya enumeradas en las tablas anteriores o en otro lugar del prospecto, (2) para las que una causa farmacológica era remota, (3) que eran tan generales como para resultar poco informativas, (4) que no se considera que tienen implicaciones clínicas importantes, o (5), que se produjeron a una tasa igual o menor que con el placebo. Las reacciones se clasifican según el sistema orgánico utilizando las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en al menos 1/100 pacientes; reacciones adversas poco frecuentes son las que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones raras son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Organismo en general - *Poco frecuentes:* escalofríos, edema facial, reacción de fotosensibilidad, intento de suicidio¹; *Raras:* escalofríos y fiebre, efecto de resaca, muerte súbita¹.

Sistema cardiovascular - *Poco frecuentes:* accidente cerebrovascular, vasodilatación.

Sistema digestivo - *Poco frecuentes:* distensión abdominal, náuseas y vómitos, edema de la lengua; *Raras:* íleo, obstrucción intestinal, depósito de grasa en el hígado.

Sistema hemático y linfático - *Poco frecuentes:* trombocitopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales - *Frecuentes:* aumento de la fosfatasa alcalina; *Poco frecuentes:* bilirrubinemia, hipoproteinemia.

Sistema musculoesquelético - *Raras:* osteoporosis.

Sistema nervioso - *Poco frecuentes:* ataxia, disartria, disminución de la libido, estupor; *Raras:* coma.

Sistema respiratorio - *Poco frecuentes:* epistaxis; *Raras:* edema pulmonar.

Piel y apéndices - *Poco frecuentes:* alopecia.

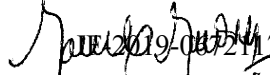
Órganos sensoriales - *Poco frecuentes:* trastornos de acomodación, sequedad ocular; *Raras:* midriasis.

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


19-08-2017 10:46
73-APN/DGA#ANMAT
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA
Página 233 de 336

Sistema urogenital - Poco frecuentes: amenorrea², dolor en los senos, disminución de la menstruación, impotencia², aumento de la menstruación², menorragia², metrorragia², poliuria², frecuencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, trastorno en la micción.

¹ Estos términos representan eventos adversos serios, pero no cumplen la definición de reacciones adversas a medicamentos. Se incluyen aquí debido a su seriedad.

² Ajustado por sexo.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de ensayos clínicos de olanzapina intramuscular inyectable

La siguiente es una lista de reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por pacientes tratados con olanzapina intramuscular inyectable (en 1 o más dosis $\geq 2,5$ mg/inyección) en ensayos clínicos. Esta lista no pretende incluir las reacciones (1) ya enumeradas en las tablas anteriores o en otro lugar del prospecto, (2) para las que una causa farmacológica era remota, (3) que eran tan generales como para resultar poco informativas, (4) que no se considera que tienen implicaciones clínicas importantes, o (5), que se produjeron a una tasa igual o menor que con el placebo. Las reacciones se clasifican según el sistema orgánico utilizando las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en al menos 1/100 pacientes; reacciones adversas poco frecuentes son las que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes;

Organismo en general - Frecuentes: dolor en el sitio de la inyección.

Sistema cardiovascular - Poco frecuentes: síncope.

Sistema digestivo - Poco frecuentes: náuseas.

Trastornos metabólicos y nutricionales - Poco frecuentes: aumento de la creatina fosfoquinasa.

Ensayos clínicos en pacientes adolescentes (13 a 17 años de edad)

Reacciones adversas observadas comúnmente en ensayos de olanzapina oral de corto plazo, controlados con placebo

Las reacciones adversas en pacientes adolescentes tratados con olanzapina oral (dosis $\geq 2,5$ mg) informadas con una incidencia del 5% o más, y con una frecuencia de al menos el doble que en los pacientes tratados con placebo se enumeran en la Tabla 20.

Tabla 20: Reacciones adversas emergentes del tratamiento con una incidencia $\geq 5\%$ entre adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia o trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos)

Reacciones adversas	Porcentaje de pacientes que informaron eventos			
	Ensayo de 6 semanas de duración % de pacientes con esquizofrenia		Ensayo de 3 semanas de duración % de pacientes bipolares	
	Olanzapina (N = 72)	Placebo (N = 35)	Olanzapina (N = 107)	Placebo (N = 54)
Sedación ^a	39	9	48	9

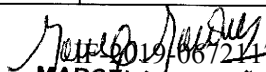
CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA

APODERADA
Eli Lilly Interamericana Inc. Suc. Argentina

-Confidencial-


MARCÉLA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Eli Lilly Interamericana Inc. Suc. Argentina

Aumento de peso	31	9	29	4
Dolor de cabeza	17	6	17	17
Aumento del apetito	9	17	29	4
Mareos	8	3	7	2
Dolor abdominal ^b	6	3	6	7
Dolor en las extremidades	6	3	5	0
Fatiga	3	3	14	6
Sequedad bucal	4	0	7	0

^a En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de MedDRA: hipersomnolia, somnolencia, sedación, somnolencia.

^b En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de MedDRA: dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior.

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más entre pacientes tratados con olanzapina oral en ensayos de corto plazo (3-6 semanas de duración), controlados con placebo

Las reacciones adversas en pacientes adolescentes tratados con olanzapina oral (dosis $\geq 2,5$ mg) informadas con una incidencia del 2% o más y mayor que con el placebo se enumeran en la Tabla 21.

Tabla 21: Reacciones adversas emergentes del tratamiento con una incidencia $\geq 2\%$ entre adolescentes (13-17 años de edad) (incidencia combinada de ensayos clínicos de corto plazo, controlados con placebo de esquizofrenia o trastorno bipolar I [episodios maníacos o mixtos])

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
	Olanzapina (N = 179)	Placebo (N = 89)
Sedación ^a	44	9
Aumento de peso	30	6
Aumento del apetito	24	6
Dolor de cabeza	17	12
Fatiga	9	4
Mareos	7	2
Sequedad bucal	6	0
Dolor en las extremidades	5	1
Estreñimiento	4	0
Nasofaringitis	4	2
Diarrea	3	0
Inquietud	2	3
Aumento de las enzimas hepáticas ^b	8	1
Dispepsia	3	1

CDS15SEP17

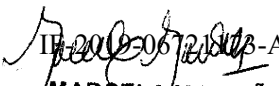
v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA

APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


42/46
IF 2019-0672802-APN-DGA#ANMAT
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA
Página 235 de 336

Epistaxis	3	0
Infección del tracto respiratorio	2	3
Sinusitis	3	0
Artralgia	2	0
Rigidez musculoesquelética	2	0

^a En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de MedDRA: hipersomnolia, letargia, sedación, somnolencia.

^b Los términos alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y enzima hepática se combinaron como enzimas hepáticas.

^c En esta categoría se contaron pacientes con los siguientes términos de MedDRA: infección de las vías respiratorias inferiores, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, infección de las vías respiratorias superiores, infección viral de las vías respiratorias superiores.

Signos vitales y estudios de laboratorio

Cambios en los signos vitales - La olanzapina oral se asoció con hipotensión ortostática y taquicardia en los ensayos clínicos. La olanzapina intramuscular inyectable se asoció con bradicardia, hipotensión y taquicardia en los ensayos clínicos (*Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

Cambios de laboratorio

Monoterapia con olanzapina en adultos: una evaluación de la experiencia previa a la comercialización de la olanzapina mostró una asociación con aumentos asintomáticos en la ALT, AST y GGT. En la base de datos previa a la comercialización original de alrededor de 2400 pacientes adultos con un valor inicial de ALT ≤ 90 UI/L, la incidencia de elevaciones de ALT a >200 UI/L fue del 2% (50/2381). Ninguno de estos pacientes experimentó ictericia u otros síntomas atribuibles a insuficiencia hepática y la mayoría tuvo cambios transitorios que tendieron a normalizarse mientras se continuó el tratamiento con olanzapina.

En estudios de monoterapia con olanzapina controlados con placebo en adultos, se observaron elevaciones en la ALT clínicamente significativas (cambio de <3 veces el límite superior normal [LSN] al inicio del estudio a ≥ 3 veces el LSN) en el 5% (77/1426) de los pacientes expuestos a olanzapina en comparación con el 1% (10/1187) de los pacientes expuestos al placebo. Se observaron elevaciones en la ALT ≥ 5 veces el LSN en el 2% (29/1438) de los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 0,3% (4/1196) de los pacientes tratados con placebo. Los valores de ALT volvieron a la normalidad, o estaban disminuyendo, en el último seguimiento en la mayoría de los pacientes que continuaron o interrumpieron el tratamiento con olanzapina. Ninguno de los pacientes con valores elevados de ALT experimentó ictericia, insuficiencia hepática, o cumplió los criterios de la ley de Hy.

De un análisis de datos de laboratorio en una base de datos integrada de 41 estudios clínicos completados en pacientes adultos tratados con olanzapina oral, se registraron niveles elevados de GGT en $\geq 1\%$ (88/5245) de los pacientes.

Debe tenerse precaución en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática, en pacientes con condiciones pre existentes asociadas con una reserva funcional hepática limitada, y en pacientes que están siendo tratados con fármacos potencialmente hepatotóxicos.

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

Página 236 de 336

H-2019-0672-173-APN-DGA#ANMAT 43446

La administración de olanzapina también se asoció con aumentos en la prolactina sérica (*Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*), con una elevación asintomática del recuento de eosinófilos en el 0,3% de los pacientes, y con un aumento en la CPK.

De un análisis de datos de laboratorio en una base de datos integrada de 41 estudios clínicos completados en pacientes adultos tratados con olanzapina oral, se registró ácido úrico elevado en $\geq 3\%$ (171/4641) de los pacientes.

Monoterapia con olanzapina en adolescentes: en ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes adolescentes con esquizofrenia o trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos), se observaron frecuencias mayores para los siguientes hallazgos emergentes del tratamiento, en cualquier momento, en análisis de laboratorio en comparación con el placebo: ALT elevada (≥ 3 X LSN en pacientes con ALT al inicio del estudio < 3 X LSN), (12% vs. 2%); AST elevada (28% vs. 4%); bilirrubina total baja (22% vs. 7%); GGT elevada (10% vs. 1%); y prolactina elevada (47% vs. 7%).

En estudios de monoterapia con olanzapina controlados con placebo en adolescentes, se observaron elevaciones clínicamente significativas en la ALT (cambio de < 3 veces el LSN al inicio del estudio a ≥ 3 veces el LSN) en el 12% (22/192) de los pacientes expuestos a olanzapina en comparación con el 2% (2/109) de los pacientes expuestos al placebo. Se observaron elevaciones en la ALT ≥ 5 veces el LSN en el 4% (8/192) de los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 1% (1/109) de los pacientes tratados con placebo. Los valores de ALT volvieron a la normalidad, o estaban disminuyendo, en el último seguimiento en la mayoría de los pacientes que continuaron o interrumpieron el tratamiento con olanzapina. Ningún paciente adolescente con valores elevados de ALT experimentó ictericia, insuficiencia hepática o cumplió los criterios de la ley de Hy.

Cambios en el ECG - En ensayos agrupados de adultos, no hubo diferencias significativas entre la olanzapina y el placebo en las proporciones de pacientes que experimentan cambios potencialmente importantes en los parámetros del ECG, que incluyeron los intervalos QT, QTc (corregido según Friedericia) y PR. El uso de olanzapina se asoció con un incremento medio en la frecuencia cardíaca en comparación con el placebo (adultos: +2,4 latidos por minuto en comparación con ningún cambio con el placebo; adolescentes: +6,3 latidos por minuto en comparación con -5,1 latidos por minuto con el placebo). Este aumento en la frecuencia cardíaca puede estar relacionada con el potencial de la olanzapina de inducir cambios ortostáticos (*Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de MIDAX. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, es difícil estimar de manera fiable su frecuencia o evaluar una relación causal con la exposición al fármaco.

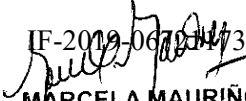
Las reacciones adversas informadas desde su introducción al mercado que tenían una relación temporal (pero no necesariamente causal) con la terapia con MIDAX incluyen las siguientes: reacción alérgica (por ejemplo, reacción anafilactoide, angioedema, prurito o urticaria), lesión hepática colestásica o mixta, coma diabético, cetoacidosis diabética, reacciones de discontinuación (diaforesis, náuseas o vómitos), reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hepatitis, ictericia, neutropenia, pancreatitis,

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2019-06700473-APN-4446#ANMAT

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA
Página 29 de 36

priapismo, erupción cutánea, síndrome de piernas inquietas, rabdomiolisis, tartamudeo¹ y eventos tromboembólicos venosos (que incluían embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda). Se han informado niveles de colesterol aleatorios ≥ 240 mg/dl y niveles de triglicéridos aleatorios ≥ 1000 mg/dl.

¹ El tartamudeo solo se estudió en formulaciones orales e inyecciones de acción prolongada.

SOBREDOSIS

Experiencia en humanos

En ensayos previos a la comercialización que incluían a más de 3100 pacientes y/o sujetos normales, se identificó sobredosis aguda de olanzapina accidental o intencional en 67 pacientes. En el paciente que tomó la mayor cantidad identificada, 300 mg, los únicos síntomas informados fueron somnolencia y disartria. En el número limitado de pacientes que fueron evaluados en los hospitales, incluido el paciente que tomó 300 mg, no hubo observaciones que indicaran un cambio adverso en los análisis de laboratorio o el ECG. Los signos vitales estuvieron por lo general dentro de los límites normales después de la sobredosis.

En informes de sobredosis posteriores a la comercialización con olanzapina sola, se han informado síntomas en la mayoría de los casos.

Los síntomas más comunes (incidencia ≥ 10 %) reportados por sobredosis de olanzapina incluyen taquicardia, agitación / agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y disminución del nivel de conciencia que va desde la sedación al coma. Entre los síntomas informados menos comúnmente se encuentran las siguientes reacciones potencialmente serias desde el punto de vista clínico: aspiración, paro cardiorespiratorio, arritmia cardíaca (tales como taquicardia supraventricular y un paciente que experimento pausa sinusal con reanudación espontánea del ritmo normal), delirio, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión/paro respiratorio, convulsiones, hipertensión e hipotensión. Eli Lilly and Company ha recibido informes de mortalidad asociada a sobredosis de olanzapina sola. En un caso de muerte, se informó que la cantidad de olanzapina ingerida de forma aguda era posiblemente tan baja como de 450 mg de olanzapina oral; sin embargo, en otro caso, se informó de un paciente que sobrevivió a una ingestión aguda de olanzapina de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

Manejo de la sobredosis:

Debe considerarse la posibilidad de la participación de varios medicamentos. En caso de sobredosis aguda, establecer y mantener una vía aérea y asegurar la oxigenación y ventilación adecuadas, lo que puede incluir la intubación. Deben considerarse el lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La administración de carbón activado (1 g) redujo la $C_{máx}$ y el ABC de la olanzapina oral en alrededor de un 60%. Debido a que los niveles máximos de la olanzapina no se obtienen normalmente hasta aproximadamente 6 horas después de la administración, el carbón puede ser un tratamiento útil para la sobredosis de olanzapina.

La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello después de la sobredosis puede generar un riesgo de aspiración con la emesis inducida. El monitoreo cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT

LORENA AGUILERA -Confidencial-

APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

12009-0072173-APN-DCA#ANMAT

MARCELA MAURIÑO

CO-DIRECTORA TECNICA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

Página 238 de 336

No hay un antídoto específico para la olanzapina. Por lo tanto, deben iniciarse medidas de apoyo apropiadas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con medidas adecuadas tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. (No utilizar adrenalina, dopamina u otros simpaticomiméticos con actividad beta agonista, dado que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión en el contexto del bloqueo alfa inducido por la olanzapina). La supervisión y el monitoreo clínicos estrictos deben continuar hasta que el paciente se recupere.

En Argentina: 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.

PRESENTACIONES:

MIDAX 2.5 mg: envase por 28 y 30 comprimidos. Elaborado por: Lilly S.A., Av. de la Industria 30, Alcobendas, España. Acondicionado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Española.

MIDAX 5 mg: envase por 14, 15, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo. Elaborado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Brasileira.

MIDAX 10 mg: envases por 14, 15, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo. Elaborado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Brasileira.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener lejos del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, al abrigo de la luz. Mantener los comprimidos en el envase original, en lugar fresco y seco.

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA. NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

ARGENTINA:

Venta bajo receta archivada. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12. Buenos Aires. Dirección Técnica: Diego Prieto. Farmacéutico. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46134. Distribuido por GADOR S.A.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__



LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA



MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2019-06721173-APN-46/46#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-05941731-ELI LILLY - Prospectos - Certificado N46.134.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.13 19:39:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.13 19:39:30 -03:00

(Proyecto de Información para el Paciente)

MIDAX®
Olanzapina
Comprimidos recubiertos

MIDAX 2.5 mg: Industria Española - MIDAX 5 y 10 mg: Industria Brasileira
Venta bajo receta archivada.

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre MIDAX?

MIDAX puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

- 1. Aumento del riesgo de muerte en personas de edad avanzada que presentan confusión, tienen pérdida de memoria y han perdido el contacto con la realidad (psicosis relacionada con demencia).**
- 2. Nivel de azúcar en la sangre elevado (hiperglucemia).**
- 3. Niveles altos de grasas en la sangre (colesterol y triglicéridos elevado) especialmente en adolescentes de 13 a 17 años de edad.**
- 4. Aumento de peso, especialmente en adolescentes de 13 a 17 años de edad.**

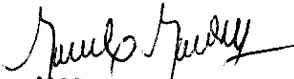
Estos efectos secundarios serios se describen a continuación.

1. Aumento del riesgo de muerte en personas de edad avanzada que presentan confusión, tienen pérdida de memoria y han perdido el contacto con la realidad (psicosis relacionada con demencia). MIDAX no está aprobado para el tratamiento de la psicosis en personas de edad avanzada con demencia.

2. Nivel de azúcar en la sangre elevado (hiperglucemia). Puede producirse nivel de azúcar en la sangre elevado si usted ya tiene diabetes o si nunca ha tenido diabetes. El nivel de azúcar en la sangre elevado puede conducir a:

- **acumulación de ácidos en su sangre debido a cetonas (cetoacidosis)**
- **coma**
- **muerte**


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA
IF-2019-06721173-APN-DGA#ANMAT

Su médico debe hacer pruebas para comprobar su nivel de azúcar en la sangre antes de que empiece a tomar MIDAX y durante el tratamiento. En personas que no tienen diabetes, el azúcar en la sangre elevado desaparece en ocasiones cuando se detiene la administración de MIDAX. Las personas con diabetes y algunas personas que no tenían diabetes antes de tomar MIDAX necesitan tomar medicamentos para reducir el azúcar en la sangre incluso después de dejar de tomar MIDAX.

Si usted tiene diabetes, siga las instrucciones de su médico acerca de con qué frecuencia debe controlar su azúcar en la sangre mientras esté tomando MIDAX.

Llame a su médico si tiene alguno de estos síntomas de elevación de azúcar en la sangre (hiperglucemia) mientras esté tomando MIDAX:

- sentir mucha sed
- necesidad de orinar más de lo habitual
- sentirse muy hambriento
- sentirse débil o cansado
- sentir malestar estomacal
- sentirse confundido o su aliento huele a frutas

3. Niveles altos de grasas en la sangre (colesterol y triglicéridos). Pueden producirse niveles altos de grasas en personas tratadas con MIDAX, especialmente en adolescentes (13 a 17 años de edad). Es posible que usted no tenga ningún síntoma, por lo que su médico debe realizar análisis de sangre para comprobar sus niveles de colesterol y triglicéridos antes de que usted empiece a tomar MIDAX y durante el tratamiento.

4. Aumento de peso. El aumento de peso es muy común en las personas que toman MIDAX. Los adolescentes (13 a 17 años de edad) son más propensos a aumentar de peso y en mayor medida que los adultos. Algunas personas pueden tener un gran aumento de peso mientras toman MIDAX, de modo que usted y su médico deben revisar su peso regularmente. Hable con su médico acerca de las maneras de controlar el aumento de peso, tales como consumir una dieta sana y equilibrada y hacer ejercicio.

¿Para qué se usa?

- Tratamiento de la Esquizofrenia
- Tratamiento del Trastorno Bipolar tipo I (manía o episodios mixtos)
- Tratamiento de episodios depresivos asociados con trastorno bipolar I en combinación con fluoxetina.
- Tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en combinación con fluoxetina.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar MIDAX?

MIDAX puede no ser adecuado para usted. Antes de comenzar a tomar MIDAX, informe a su médico si tiene o ha tenido:

- problemas del corazón


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

IF-2019-06721173-APN-DGA2/6NMAT

- convulsiones
- diabetes o niveles de azúcar en la sangre elevados (hiperglucemia)
- niveles altos de colesterol o triglicéridos en la sangre
- problemas de hígado
- tensión arterial alta o baja
- accidentes cerebrovasculares o “mini accidentes cerebrovasculares”, también llamados ataques isquémicos transitorios (AIT)
- enfermedad de Alzheimer
- glaucoma de ángulo estrecho
- agrandamiento de la próstata
- obstrucción intestinal
- cáncer de mama
- pensamientos suicidas o de querer hacerse daño
- cualquier otra condición médica
- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Informe a su médico si hace mucho ejercicio o si está a menudo en lugares con alta temperatura.

Los síntomas del trastorno bipolar I, la depresión resistente al tratamiento o la esquizofrenia pueden incluir **pensamientos suicidas** o de hacerse daño a sí mismo o a los demás. Si usted tiene estos pensamientos en cualquier momento, informe a su médico de inmediato.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con y sin receta, vitaminas y suplementos de hierbas. MIDAX y algunos medicamentos pueden interactuar entre sí y es posible que no funcionen tan bien o que causen efectos secundarios graves. Su médico puede decirle si es seguro tomar MIDAX con sus otros medicamentos. No empiece a tomar o interrumpa ningún medicamento mientras esté tomando MIDAX sin consultar primero a su médico.

¿Cómo debo tomar MIDAX?

- Tome MIDAX exactamente según lo prescrito. Es posible que su médico necesite cambiar (ajustar) la dosis de MIDAX hasta que sea adecuada para usted.
- Si se le olvida una dosis de MIDAX, tome la dosis omitida tan pronto como se acuerde. Si es casi la hora para la dosis siguiente, saltee la dosis olvidada y tome la dosis siguiente a la hora habitual. No tome dos dosis de MIDAX al mismo tiempo.
- **Para evitar efectos secundarios serios, no deje de tomar MIDAX de repente. Si tiene que dejar de tomar MIDAX, su médico puede decirle cómo hacerlo de forma segura.**
- **Si usted toma demasiado MIDAX, llame a su médico de inmediato.**

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

LORENA AGUILERA

APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-

IF-2019-06721173-APN-DGA#ANMAT

MARCELA MAURINO

GO-DIRECTORA TECNICA

ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

- MIDAX puede tomarse con o sin alimentos.
- MIDAX se toma generalmente una vez al día.

¿Qué debo evitar mientras tomo MIDAX?

- MIDAX puede causar somnolencia y puede afectar su capacidad de tomar decisiones, pensar con claridad, o reaccionar rápidamente. Usted no debe conducir, operar maquinaria pesada o hacer otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta MIDAX.
- Evite beber alcohol si le han administrado MIDAX porque la combinación con alcohol puede producir somnolencia.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MIDAX?

Pueden ocurrir efectos secundarios serios cuando toma MIDAX, que incluyen:

- **Consulte “Cuál es la información más importante que debo saber sobre MIDAX?”, que describe el aumento del riesgo de muerte en personas de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia y los riesgos de azúcar en la sangre elevado, niveles altos de colesterol y triglicéridos y aumento de peso.**
- **En personas de edad avanzada, que presentan demencia y síntomas psicóticos (personas que han perdido contacto con la realidad), puede aumentar la incidencia de accidente cerebrovascular o “mini accidentes cerebrovasculares” llamados ataques isquémicos transitorios (AIT). MIDAX no está aprobado para estos pacientes.**
- Llame a su médico de inmediato si usted se enferma gravemente y tiene cualquiera de estos síntomas:
 - fiebre alta
 - sudoración excesiva
 - rigidez muscular
 - confusión
 - cambios en la respiración, los latidos del corazón y la presión arterial.
 - erupción, fiebre, inflamación de las glándulas y otros órganos internos como el hígado, riñones, pulmones y corazón.
 - algún movimiento corporal que no puede controlar.
 - **Disminución de la tensión arterial al cambiar de posición, con síntomas de mareos, latidos cardíacos rápidos o lentos, o desmayo.**

- **Dificultad para tragar, que puede causar que los alimentos o líquidos pasen a sus pulmones.**
- **Convulsiones**
- Presenta cualquiera de estos síntomas de deshidratación:
 - sudoración excesiva o nula
 - boca seca
 - sensación de mucho calor
 - sensación de sed
 - incapacidad de producir orina.

Los efectos secundarios comunes de MIDAX incluyen: falta de energía, boca seca, aumento del apetito, somnolencia, temblores, heces duras o poco frecuentes, mareos, cambios en el comportamiento o inquietud.

Otros efectos secundarios comunes en los adolescentes (13-17 años de edad) incluyen: dolor de cabeza, dolor en el área del estómago (abdominal), dolor en los brazos o las piernas, o cansancio. Los adolescentes experimentaron mayores aumentos en la prolactina, las enzimas hepáticas y la somnolencia, en comparación con los adultos.

Informe a su médico acerca de cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de MIDAX. Para obtener más información consulte a su médico.

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.

¿Cuáles son los componentes de MIDAX®?

Principio activo: olanzapina.


Excipientes: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, crospovidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, macrogol, polisorbato 80, hipromelosa, color índigo carmín (E132), dióxido de titanio (E171) y cera de carnauba.

Mantenga MIDAX fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conserve MIDAX en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C en el envase original y al abrigo de la luz.

La fecha de caducidad del medicamento se halla impresa en la etiqueta. No utilice esta medicina después de esta fecha.


LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

CDS15SEP17

v 1.0 (20NOV18)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-

PRESENTACIONES:

MIDAX 2.5 mg: envase por 28 y 30 comprimidos. Elaborado por: Lilly S.A., Av. de la Industria 30, Alcobendas, España. Acondicionado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Española.

MIDAX 5 mg: envase por 14, 15, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo. Elaborado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Brasileira.

MIDAX 10 mg: envases por 14, 15, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo. Elaborado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Brasileira.

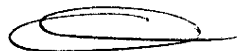
ARGENTINA:

Venta bajo receta archivada. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12. Buenos Aires. Dirección Técnica: Diego Prieto. Farmacéutico. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46134.

Distribuido por GADOR S.A.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__



LORENA AGUILERA
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA



MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-05941731-ELI LILLY - Inf pacientes - Certificado N46.134.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.13 19:40:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.13 19:40:09 -03:00