



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9 4 6 0

BUENOS AIRES, 02 NOV 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014402-13-4 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 prospectos 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 - POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, OLANZAPINA 10 mg, aprobada por Certificado N° 46.134.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

RP
MB
LV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N.º 9 4 6 0

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 1133 y 1134 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIDAX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLANZAPINA 2,5 mg - 5 mg - 10 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, OLANZAPINA 10 mg, aprobada por Certificado Nº 46.134 y Disposición Nº 1957/97, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 960 a 984, 1018 a 1042, 1076 a 1100 (comprimidos), 990 a 1010, 1048 a 1068 y 1106 a 1126 (solución inyectable), para los prospectos y de fojas 985 a 989, 1043 a 1047 y 1101



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9460

a 1105 (comprimidos), 1011 a 1016, 1069 a 1074 y 1127 a 1132 (solución inyectable), para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1957/97 los prospectos autorizados por las fojas 960 a 984 y 990 a 1010 y la información para el paciente autorizada por las fojas 985 a 989 y 1011 a 1016, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.134 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014402-13-4

DISPOSICIÓN N° 9460

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

Jfs

MB



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9460** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.134 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MIDAX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLANZAPINA 2,5 mg - 5 mg - 10 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, OLANZAPINA 10 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1957/97.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011103-96-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0390/11 (prospectos).	Prospectos de fs. 960 a 984, 1018 a 1042, 1076 a 1100 (comprimidos), 990 a 1010, 1048 a 1068 y 1106 a 1126 (solución inyectable), corresponde desglosar de fs. 960 a 984 y 990 a 1010. Información para el paciente de fs. 985 a 989, 1043 a 1047 y 1101

Rp.

/

MB LV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		a 1105 (comprimidos), 1011 a 1016, 1069 a 1074 y 1127 a 1132 (solución inyectable), corresponde desglosar de fs. 985 a 989 y 1011 a 1016.
--	--	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de Autorización Nº 46.134 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **1.2. NOV 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-014402-13-4

DISPOSICIÓN Nº **9 4 6 0**

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

lp / MS

9 4 6 0



(Proyecto de Prospecto)

**MIDAX®
Olanzapina
Comprimidos recubiertos**

N 2 NOV 2015

**MIDAX 2.5 mg: Industria Norteamericana- 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.
Codigo 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

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

1/30

MB



adolescentes con esquizofrenia (edades 13-17), la eficacia se estableció en un ensayo de 6 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 e hiperlipidemia. 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 e hiperlipidemia. 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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).

Los estudios conductuales realizados con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, dopaminérgico y colinérgico consistente con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró in vitro una mayor afinidad para el receptor



serotoninérgico 5HT₂ que para los receptores dopaminérgicos D₂, así como también mayor actividad serotoninérgica 5HT₂ que D₂ in vivo. Los estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina redujo selectivamente la descarga de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), teniendo al mismo tiempo escaso efecto sobre las vías del cuerpo estriado (A9) involucradas en la función motora. La olanzapina redujo la respuesta evasiva condicionada, una prueba indicadora de actividad antipsicótica, en dosis inferiores a las que producen catalepsia, un efecto indicador de efectos colaterales motores. A diferencia de algunos otros antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en una prueba 'ansiolítica'.

En dos de dos estudios controlados por placebo y en dos de tres estudios controlados con un comparador activo donde participaron más de 2.900 pacientes esquizofrénicos que presentaban tanto síntomas positivos como negativos, la olanzapina estuvo asociada con mejorías significativamente mayores desde el punto de vista estadístico tanto en los síntomas negativos como en los positivos.

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 de los episodios maníacos agudos asociados con el trastorno bipolar I.

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: La olanzapina es bien absorbida luego de la administración oral y alcanza concentraciones máximas en plasma entre 5 y 8 horas. La absorción no es afectada por las comidas. En los estudios sobre dosificación en los que se administraron dosis entre 1 y 20 mg, las concentraciones plasmáticas de olanzapina fueron lineales y proporcionales a la dosis. La olanzapina es metabolizada en el hígado por vías de conjugación y de oxidación. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, el cual no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la formación de los metabolitos N-desmetil y 2-hidroximetil, ambos de los cuales presentaron una actividad farmacológica in vivo significativamente inferior a la de la olanzapina en ensayos realizados con animales.

La actividad farmacológica predominante proviene de la olanzapina madre.

Luego de la administración oral de Olanzapina a sujetos sanos, la vida media de eliminación promedio fue de 33 horas (21 a 54 horas para los percentiles 5 a 95) y la depuración plasmática promedio fue de 26 L/hora (12 a 47 L/hora para los percentiles 5 a 95). La farmacocinética de la olanzapina varía de acuerdo al sexo, edad y el hábito de fumar. La siguiente tabla resume estos efectos:



Características del paciente	Vida media (horas)	Clearance plasmático (L / hr)
No fumador	38.6	18.6
Fumador	30.4	27.7
Mujer	36.7	18.9
Hombre	32.3	27.3
Anciano (mayor a 65 años)	51.8	17.5
No anciano	33.8	18.2

Aunque el hábito de fumar, el sexo y en menor grado la edad pueden afectar el clearance de la vida media de la olanzapina, la magnitud del impacto de estos factores es pequeña en comparación con la variabilidad general entre individuos. No se observaron diferencias significativas en la vida media de eliminación o en el clearance plasmático de la olanzapina en pacientes con insuficiencia renal severa, comparados con pacientes con función renal normal. Aproximadamente el 57% de la olanzapina radiomarcada es excretada en orina, principalmente como metabolitos. Debido a que la olanzapina es metabolizada en forma considerable antes de su excreción y ya que sólo el 7% del fármaco es excretado sin cambio alguno, es improbable que la disfunción renal sin otros factores concomitantes produzca un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina. Las características farmacocinéticas de la olanzapina fueron similares en pacientes con deficiencia renal grave y en individuos normales, lo que indica que no se requieren ajustes de la dosis sobre la base del grado de disfunción renal. Además, la olanzapina no se elimina a través de la diálisis. No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal en la eliminación de metabolitos.

Aunque es posible que la existencia de disfunción hepática reduzca la depuración de olanzapina, un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática realizado en individuos (n = 6) con cirrosis clínicamente significativa (A y B según la clasificación de Child Pugh) reveló un efecto poco importante en la farmacocinética de la olanzapina.

Los sujetos con disfunción hepática moderada y fumadores tienen el aclaramiento (clearance) reducido comparados con sujetos no fumadores y con función hepática normal. La unión a proteínas plasmáticas de la olanzapina fue de alrededor del 93% en el rango de concentraciones de aproximadamente 7 a casi 1.000 ng/ml.

La combinación de factores tales como la edad, el tabaquismo y el sexo de los pacientes puede causar diferencias farmacocinéticas sustanciales en las poblaciones. La depuración en hombres jóvenes fumadores, por ejemplo, puede ser tres veces mayor que en mujeres no fumadoras de edad avanzada. Es posible que se requieran modificaciones posológicas en pacientes con una combinación de factores que hagan más lento el metabolismo de la olanzapina (véase POSOLOGÍA y VIA DE ADMINISTRACIÓN).

La olanzapina se une principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida α_1 .

No hubo diferencias en la farmacocinética en un estudio con pacientes caucásicos, japoneses y chinos.

El estado de la isoforma CYP2D6 no afecta el metabolismo de la olanzapina.

M3
 ROMINA LAURINO
 APODERADA
 CDS24SEP12 ELI LILLY INTERAMERICA INC.
 v 6.0 (17JUL15) SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

9 4 6 0



POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 10 mg/día, administrada como una sola dosis diaria independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 5 mg a 20 mg por día.

Se recomienda que el aumento de la dosis por encima de la dosis diaria habitual de 10 mg/día sea efectuado sólo después de una adecuada evaluación clínica.

En esta indicación, la efectividad de la administración oral de MIDAX fue establecida en estudios clínicos controlados de 6 semanas de duración. La efectividad del tratamiento de mantención en pacientes que respondieron a la droga y que se han mantenido estables por lo menos 8 semanas, fue estudiada hasta por 8 meses en un estudio clínico controlado. En consecuencia, el médico que elija usar Olanzapina por períodos prolongados, deberá reevaluar periódicamente la utilidad de la terapia a largo Plazo.

Esquizofrenia en adolescentes: La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 2,5 o 5 mg/día, administrada como una sola dosis diaria independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 2,5 mg a 20 mg por día. 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

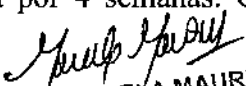
Tratamiento de Mantenimiento: La eficacia de MIDAX para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en los adolescentes no ha sido evaluada en forma sistemática, sin embargo, la eficacia de mantenimiento puede extrapolarse a partir de los datos obtenidos en adultos junto con comparaciones de 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.

Manía aguda asociada con trastorno bipolar: La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 10 a 15 mg administrada una vez al día como monoterapia ó de 10 mg administrada una vez al día en terapia combinada con litio ó valproato. La olanzapina puede ser administrada independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 5 mg a 20 mg por día. Los ajustes de dosis (aumento /disminución), si están indicados, generalmente deben tener lugar a intervalos de 5 mg sólo después de una adecuada evaluación clínica y debería ocurrir en períodos de tiempo no menores de 24 horas. En esta indicación, la eficacia de Olanzapina como monoterapia ha sido investigada hasta por 4 semanas. Cuando está

CDS24SEP12
v 6 0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

5/30

MS



asociada a Litio o Valproato, la eficacia fue probada en estudios de 6 semanas duración.

Manía aguda o episodios mixtos asociados con Trastorno Bipolar Tipo I en adolescentes

La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 2,5 o 5 mg/día, administrada como una sola dosis diaria independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 2,5 mg a 20 mg por día. 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.

Consideraciones generales de dosificación en poblaciones especiales: Puede considerarse una dosis inicial menor de 5 mg/día en pacientes geriátricos cuando los factores clínicos lo justifiquen. También puede considerarse una dosis inicial menor de 5 mg/día en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada. Puede considerarse una dosis inicial más baja en pacientes que presentan una combinación de factores (sexo femenino, paciente geriátrico, no fumador) que podrían retardar el metabolismo de la olanzapina.

La olanzapina no se ha estudiado en pacientes menores de 13 años de edad.

Combinación de Olanzapina y fluoxetina para el tratamiento de episodios depresivos

asociados al trastorno bipolar tipo I: La combinación de olanzapina y fluoxetina ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I (DSM-IV), basándose en estudios clínicos en pacientes adultos. La olanzapina por vía oral se administró en combinación con fluoxetina una vez al día por la noche, independientemente de las comidas, comenzando generalmente con 5 mg de olanzapina por vía 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 por vía oral entre 5 y 12,5 mg y fluoxetina entre 20 y 50 mg.

La monoterapia con olanzapina no está indicada para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I.

La discontinuación del tratamiento con fluoxetina debe hacerse siempre en forma gradual.



Combinación de olanzapina y fluoxetina: depresión resistente al tratamiento (definida como un Trastorno Depresivo Mayor en pacientes que no responden a dos tratamientos separados de diferentes antidepresivos de dosis y duración adecuadas durante un mismo episodio). La combinación de olanzapina por vía oral y fluoxetina ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de la depresión resistente, basándose en estudios clínicos en pacientes adultos. La seguridad y eficacia de la combinación de olanzapina y fluoxetina se determinó en ensayos clínicos en combinaciones a dosis fijas de olanzapina y fluoxetina entre 3 mg/25 mg (olanzapina / fluoxetina) por día y 12 mg/50 mg (olanzapina / fluoxetina) por día.

La seguridad de la co-administración de dosis superiores a 18 mg de olanzapina con 75 mg de fluoxetina no ha sido evaluada en estudios clínicos.

La monoterapia con olanzapina no está indicada para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento.

La discontinuación del tratamiento con fluoxetina debe hacerse siempre en forma gradual.

El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar la farmacoterapia.

Combinación de MIDAX y fluoxetina: Dosificación en poblaciones especiales

La dosis inicial de olanzapina por vía oral de 2,5-5 mg con 20 mg de fluoxetina se debe utilizar en pacientes predispuestos a reacciones de hipotensión, pacientes con insuficiencia hepática, o pacientes que presentan una combinación de factores (sexo femenino, edad avanzada, no fumador), que podrían retrasar el metabolismo de la olanzapina o fluoxetina en combinación, o aquellos pacientes que podrían ser farmacodinámicamente sensibles a 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. La combinación de MIDAX y fluoxetina no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes mayores de 65 años de edad o en pacientes menores de 18 años de edad. La discontinuación del tratamiento con fluoxetina debe hacerse siempre en forma gradual.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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.

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 periodos 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.

9 4 6 0



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.

Pacientes geriátricos con Demencia: Los pacientes geriátricos con psicosis asociada con demencia tratados con drogas antipsicóticas presentaron una mayor mortalidad. Un meta-análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración promedio de 10 semanas) realizados mayormente en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con dichos antipsicóticos entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte observado en los pacientes tratados con placebo. En tales ensayos, la incidencia de mortalidad fue de 4,5% para los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6% para los pacientes que reciben placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo falla cardiaca o muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, al igual que con los antipsicóticos atípicos, tratamientos con antipsicóticos convencionales podrían incrementar la mortalidad. La dimensión de los hallazgos en los estudios observacionales que permitan atribuir el incremento de la mortalidad a los antipsicóticos en lugar de a algunas características de los pacientes no está clara.

La Olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o disturbios de la conducta relacionados con Demencia en pacientes geriátricos debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular.

Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados randomizados efectuados en pacientes ancianos con demencia, tratados con olanzapina o placebo mostró un riesgo de accidente vascular tres veces superior en los pacientes que recibieron olanzapina versus los que recibieron placebo. En los mismos estudios clínicos se detectó una incidencia de muerte dos veces superior (3.5% versus 1.5% respectivamente) en los pacientes tratados con olanzapina a la observada en el grupo de pacientes que recibieron placebo, ésta no estuvo asociada a la dosis de olanzapina o a la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que podrían predisponer a este tipo de pacientes a incrementar la tasa de mortalidad cuando son tratados con olanzapina incluyen: edad (> .65 años), disfagia, sedación, malnutrición, uso concomitante de Benzodiazepinas o presencia de condiciones pulmonares como por ejemplo neumonía con o sin aspiración.

Se debe considerar el riesgo mayor de eventos cerebrovasculares asociados al uso de olanzapina en pacientes con antecedentes de infarto cerebral, accidente isquémico transitorio o con factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes, tabaquismo y fibrilación auricular.

Índices de función hepática: Ocasionalmente se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas, ALT y AST, especialmente al comienzo del tratamiento. Durante el posmercadeo de olanzapina rara vez se han recibido reportes de hepatitis. Muy raros casos de daño hepático mixto o colestático han sido también reportados durante dicho periodo. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestático o mixto) se deberá interrumpir el tratamiento con olanzapina. Se deberá tener cuidado y organizar seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevadas, en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática, en pacientes con

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

9/30

M3

enfermedades preexistentes asociadas con reserva funcional hepática limitada y en pacientes que reciben fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus:

Existe una prevalencia incrementada de Diabetes en pacientes con Esquizofrenia. 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.

No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglucemia, como tampoco el riesgo asociado. No obstante, 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.

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 diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (por ejemplo, obesos o con historia familiar de diabetes) que inician un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa y/o a un examen de glucemia en ayunas al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman éste tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición de síntomas que sugieren hiperglucemia (polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglucemia se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa y/o a un examen 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 antipsicóticos.

Hiperlipidemia:

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.

M3

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

10/30

9460



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. Ver *REACCIONES ADVERSAS*

Eventos Adversos (EAC), incluyendo accidentes cerebrovasculares, en pacientes geriátricos con Demencia: 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 estudios placebo-controlado efectuados en pacientes geriátricos con demencia, tratados con olanzapina o placebo hubo un riesgo de accidente cerebrovascular tres veces superior (1,3% vs 0,4% respectivamente) en los pacientes que recibieron olanzapina versus los que recibieron placebo. Estos eventos adversos cerebrovasculares los presentaron con condiciones médicas simultáneas y/o medicamentos concomitantes habiendo una asociación temporal con eventos adversos cerebrovasculares. Se identificaron, la edad mayor de 75 años y la demencia de tipo vascular / mixta, como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con Olanzapina.

Se debe informar de inmediato signos o síntomas de Eventos Adversos Cerebrovasculares potenciales, tales como repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas y problemas del lenguaje o la visión, debiéndose discontinuar el tratamiento. Asimismo, se debe considerar el riesgo mayor de eventos cerebrovasculares asociados al uso de olanzapina en pacientes con antecedentes de infarto cerebral, accidente isquémico transitorio o con factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes, tabaquismo y fibrilación auricular.

La Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis y/o disturbios de conducta relacionados con Demencia.

Convulsiones: 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. En la mayoría de los casos, se informaron antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones. Raramente se ha informado la aparición de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina.

Hipotensión ortostática: la olanzapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia 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.

Para la terapia con olanzapina oral, el riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse iniciando la terapia con 5 mg. Debe considerarse un ajuste de la dosis más gradual hasta la dosis objetivo si se produce hipotensión.

La olanzapina deberá ser utilizada con especial cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto o isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, o anormalidades de la conducción), enfermedad cerebrovascular, y condiciones que predispondrían a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

11/30

9 4 6 0



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.

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 $< 1000/\text{mm}^3$) deben discontinuar la olanzapina y deben hacer seguimiento a su recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Hiperprolactinemia: Al igual que con otros fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_2 , 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 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.

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

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

12/30

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.

Disfagia: El uso de agentes antipsicóticos ha estado asociado a dismotilidad esofágica y a aspiración. La olanzapina y otros agentes antipsicóticos deberán ser utilizados con cuidado en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Actividad anticolinérgica: La experiencia durante los trabajos clínicos reveló una baja incidencia de eventos anticolinérgicos. No obstante, como la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedad concomitante es limitada, se recomienda tener precaución cuando se la prescribe a pacientes con hipertrofia de próstata o íleo paralítico, glaucoma de ángulo estrecho y afecciones relacionadas.

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 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.

Pruebas de laboratorio:

Se recomiendan pruebas de la glucosa plasmática en ayunas y del perfil lipídico al comienzo y periódicamente durante el tratamiento.

Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo:

Efectos teratogénicos: 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, hipertonia, hipotonia, 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.

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

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.

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.

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.

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. 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 e hiperlipidemia. 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.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y manejar maquinarias

Debido a que la olanzapina puede causar somnolencia, se debe advertir a los pacientes acerca del manejo de maquinarias peligrosas, incluidos los vehículos motorizados.

TOXICOLOGIA NO CLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

Marcela Mauriño
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

14/30



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 mortalidades tempranas 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 de prolactina séricos 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 recomendada en seres humanos basándose en mg/m²); 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 ó 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 drogodependencia

Dependencia física y psicológica: 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

Efectos de otros fármacos sobre la Olanzapina.-

Carbón vegetal.- La administración de carbón vegetal activado (1 g) redujo la $C_{\text{máx}}$ 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.

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

16/30

M3



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. Sin embargo, efectos farmacológicos aditivos como el aumento de sedación pueden ocurrir cuando se ingiere alcohol junto con Olanzapina.

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.

Inhibidores del CYP1A2.- La fluvoxamina, un inhibidor del citocromo CYP1A2, disminuye la depuración de olanzapina. Esto produce un aumento promedio en el nivel $C_{máx}$ 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.

Warfarina.- La warfarina (dosis única de 20 mg) no afectó la farmacocinética de la olanzapina. La absorción de la Olanzapina no es afectada por las comidas.

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

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.

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.

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

9 4 6 0



farmacocinética de la olanzapina, el lorazepam no conjugado o el lorazepam total. No obstante, esta coadministración de lorazepam intramuscular y olanzapina intramuscular inyectable aumentó la somnolencia que se observó con cualquiera de esos medicamentos en forma individual.

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 ni de la warfarina.

Diazepam.- La administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la cinética del diazepam y su metabolito activo N-desmetildiazepam. Sin embargo, la coadministración de diazepam o etanol con olanzapina potenció la hipotensión ortostática que se observa con el uso de olanzapina.

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

Reacciones adversas en Adultos

Peso corporal

En estudios clínicos, el promedio en la ganancia de peso fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los tratados con placebo. Un aumento clínicamente significativo fue observado a lo largo de todas las categorías de Índice Masa Corporal en estado basal.

En estudios a largo plazo (al menos 48 semanas), tanto la magnitud de peso ganado como la proporción de pacientes tratados con olanzapina que tuvieron un aumento de peso clínicamente significativo fueron mayores que las de los estudios a corto plazo. El porcentaje de pacientes con exposición a largo plazo que tuvo un aumento de peso mayor o igual al 25% respecto de su peso inicial fue muy común ($\geq 10\%$)

Niveles de Glucosa

En estudios clínicos (hasta 52 semanas) la olanzapina estuvo asociada con un mayor cambio promedio de los niveles de glucosa en relación con placebo.

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

18/30

M

9460



La diferencia en el cambio promedio de los niveles de glucosa entre olanzapina y el placebo fue mayor en aquellos pacientes con evidente desregulación de la glucosa en estado basal (incluidos aquellos pacientes diagnosticados con diabetes o quienes cumplen con el criterio sugestivo de hiperglucemia). Estos pacientes tuvieron un mayor incremento en los niveles de HbA1c en comparación con los tratados con placebo.

La proporción de pacientes que tuvieron un cambio en los niveles de glucosa en estado basal de valores normales o en el límite a valores elevados aumentó a lo largo del tiempo. En un análisis de pacientes que completaron una terapia con olanzapina de 9 a 12 meses, la tasa de aumento en los niveles promedio de glucosa disminuyó luego de los 6 meses aproximadamente.

Niveles de Lípidos

En estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron un incremento promedio mayor en los valores de Colesterol total, colesterol LDL y Triglicéridos en ayunas comparados con los tratados con placebo.

Los incrementos promedio de los valores de los niveles de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) fueron mayores en los pacientes sin evidencia de una desregulación de lípidos en estado basal.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de colesterol HDL en ayunas entre los pacientes tratados con olanzapina y los tratados con placebo.

La proporción de pacientes que tuvieron un cambio en los niveles de Colesterol total, colesterol LDL o Triglicéridos de valores normales o en el límite a valores elevados o cambios en los niveles de colesterol HDL de valores normales o en el límite a valores bajos, fueron mayores en estudios a largo plazo (por lo menos 48 semanas) que en estudios a corto plazo. En un análisis de pacientes que completaron 12 meses de terapia, el valor promedio del Colesterol total en cualquier momento del día no se incrementó más allá de 4 a 6 meses después aproximadamente.

Niveles de Prolactina

En estudios clínicos controlados de hasta 12 semanas de duración se observaron elevaciones de los niveles plasmáticos de prolactina en el 30% de los pacientes tratados con olanzapina comparado con el 10,5% observado en los pacientes tratados con placebo. En la mayoría de éstos pacientes, las elevaciones fueron generalmente moderadas y permanecieron por debajo del doble del límite superior del rango normal.

En pacientes con esquizofrenia los eventos adversos relacionados con la menstruación potencialmente asociados con elevaciones de prolactina¹ fueron comunes (<10% a =1%); tanto las manifestaciones relacionadas con la función sexual como las relacionadas con las mamas fueron infrecuentes (<1% a =0.1%).

En pacientes tratados por otras enfermedades mentales² las manifestaciones relacionadas con la función sexual fueron comunes (<10% a =1%); tanto los eventos adversos relacionados con las mamas como los relacionados con la menstruación fueron infrecuentes (<1% a =0,1%)

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

Marcela Mauriño
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

19/30

M3



1 Análisis hasta las 52 semanas de tratamiento

2 Depresión Bipolar, Depresión psicótica, Desorden de la personalidad y Manía Bipolar.

Aminotransferasas Hepáticas

Excepcionalmente se observaron aumentos asintomáticos transitorios de las aminotransferasas hepáticas ALT y AST.

Eosinofilia

Ocasionalmente se observó eosinofilia asintomática.

Exposición a largo plazo (por lo menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que tuvieron eventos adversos clínicamente significativos en lo que es ganancia de peso, valores de glucosa sanguínea, colesterol total/ LDL/ HDL o triglicéridos aumentó a lo largo del tiempo. En pacientes adultos que completaron entre 9 y 12 meses de terapia, el rango de incremento en sus valores promedio de glucosa sanguínea bajó aproximadamente después de 6 meses de tratamiento.

Reacciones adversas en poblaciones especiales:

En estudios clínicos en pacientes con psicosis inducidas por medicamentos (agonistas dopaminérgicos) relacionadas con enfermedad de Parkinson fue reportado, muy raramente y más frecuentemente que con placebo, un empeoramiento de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson. También fueron reportadas, muy comúnmente y con mayor frecuencia que con placebo, alucinaciones. En estos estudios, los pacientes debieron estar estables a la dosis efectiva más baja de la medicación anti-Parkinsoniana antes de comenzar el estudio y debieron permanecer con la misma medicación y dosis a lo largo del estudio. La olanzapina comenzó con una dosis de 2,5 mg/día y fue titulada hasta un máximo de 15 mg/día según el criterio del investigador.

La siguiente tabla resume los efectos adversos y su frecuencia identificados durante los ensayos clínicos y/o durante la experiencia post-venta:

Sistema / efecto adverso	Frecuencia				
	≥10%	< 10% y ≥1%	< 1% y ≥0.1%	< 0.1% y ≥0.01%	< 0.01 %
Generales					
3,6 Reacción alérgica					X
2 Astenia		X			
3,7 Reacción de discontinuación					X
2 Pirexia		X			
2 Fotosensibilidad			X		
1, 12 Aumento de peso	X				
1, 13 aumento de peso ≥ al 7% del peso inicial	X				
1, 14 aumento de peso ≥ al 15% del peso inicial	X				
2, 12 Fatiga		X			
Cardiovascular					

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

20/30

M3

9460



2 Bradicardia			X		
1 Hipotensión ortostática	X				
3 Tromboembolismo Venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)					X
Sistema Digestivo					
2 Constipación		X			
2 Sequedad de boca		X			
2, 15 Aumento del apetito	X ¹⁵	X ²			
3 Pancreatitis					X
15 2 Distensión abdominal		X ¹⁵	X ²		
15 Náuseas y vómitos		X			
Desórdenes Hepatobiliares					
3 Hepatitis				X	
3 Ictericia					X
Metabólico					
3 Coma diabético					X
3,4 Cetoacidosis diabética					X
3 Hiperglucemia				X	
3,5, 11 Hipertrigliceridemia					X
3, 11 Hipercolesterolemia					X
2 Edema periférico		X			
15 Edema generalizado		X			
Sistema Músculo-esquelético					
2 Artralgia		X			
3 Rabdomiolisis					X
Sistema Nervioso					
2 Acatisia		X			
2 Amnesia			X		
2, 12 Vértigo		X			
3 Convulsiones				X	
2 Somnolencia	X				
8 Alucinaciones	X				
8,9 Sintomatología Parkinsoniana	X				
1 Síndrome Neuroléptico Maligno					X
1 Distonía (incluida giración ocular)					X
1 Disquinesia Tardía					X
1 Sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náusea o vómitos (cuando se interrumpe el tratamiento abruptamente)					X
10 Desorden del habla		X			
10 Tremor / Temblores	X				
15 Disartria		X			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
2 Epistaxis			X		

CDS24SEP12
v.6.0 (17JUL15)

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

21/30

M3

9460



Piel y apéndices					
3 Alopecia					X
3 Rash				X	
Sistema urogenital					
3 Retención urinaria					X
3 Incontinencia Urinaria					X
3 Priapismo					X
Química clínica					
1 Aumento ALT		X			
1 Aumento AST		X			
1 Aumento Fosfatasa Alcalina		X			
3 Aumento de la Bilirrubina Total					X
3 Aumento de la Creatin-fosfoquinasa sanguínea					X
1, 12 Aumento de prolactina	X				
1 ¹ Glucosa en ayunas: valores normales a elevados (<100 mg/dL a ≥126 mg/dL)		X			
1 ¹ Glucosa en ayunas: valores en el límite a elevados (≥100 mg/dL y <126 mg/dL a ≥126 mg/dL)	X				
1 Glucosuria		X			
1 Colesterol Total en ayunas: valores normales a elevados (< 200mg/dL a ≥ 240 mg/dL)		X			
1, 13 Colesterol total en ayunas: valores en el límite a elevados (≥200mg/dL y <240 mg/dL a ≥240mg/dL)	X				
1 Triglicéridos en ayunas: valores normales a elevados (< 150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL)		X			
1 Triglicéridos en ayunas: valores en el límite a elevados (≥150 mg/dL y <200 mg/dL a ≥200 mg/dL)	X				
15 Disminución de albumina		X			
15 Disminución de bicarbonato		X			
1,15 Incremento de GGT (Gamma Glutamyl Transferasa)		X			
15 Disminución de Hemoglobina		X			
15 Disminución de fósforo inorgánico		X			
15 Disminución de linfocitos		X			
15 Disminución de bilirrubina total	X				
15 Aumento de nitrógeno ureico		X			
1,15 Aumento de ácido úrico		X			
Hematología					
1 Eosinofilia		X			
1 Leucopenia (incluyendo neutropenia)		X			
3 Trombocitopenia					X

CDS24SEP12
v.6.0 (17JUL15)

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

22/30

MB



- 1 Evaluados por los valores medidos dentro de los ensayos clínicos
- 2 Eventos adversos identificados dentro de la base de datos de los ensayos clínicos
- 3 Eventos adversos identificados de reportes espontáneos post-marketing.
- 4 Término COSTART: acidosis diabética
- 5 Término COSTART: hiperlipemia
- 6 Reacción anafilactoidea, angioedema, prurito o urticaria
- 7 Diaforesis, náusea ó vómito
- 8 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con enfermedad de Parkinson y con psicosis inducida por droga (agonista dopaminérgico)
- 9 Término COSTART: Síndrome extrapiramidal
- 10 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con Trastorno Bipolar que recibieron olanzapina en combinación con litio ó valproato.
- 11 Niveles de colesterol aleatorios de ≥ 240 mg/dL y niveles de triglicéridos aleatorios de ≥ 1000 mg/dL fueron muy raramente reportados.
- 12 Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos tratados con 10, 20 y 40 mg/día de olanzapina en un ensayo clínico de 8 semanas de duración comparativo, simple, randomizado, doble ciego, a dosis ajustada en pacientes con esquizofrenia o desorden esquizoafectivo.
- 13 Duración promedio de la exposición al evento = 8 semanas.
- 14 Duración promedio de la exposición al evento = 12 semanas.
- 15 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes que recibieron olanzapina en combinación con fluoxetina.

Reacciones adversas en Niños y Adolescentes

Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados en adultos.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) que en pacientes adultos o reacciones adversas que únicamente se han identificado durante los ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes. Parece ser que el aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento de peso¹, niveles de triglicéridos elevados², aumento del apetito

Frecuentes: Niveles de colesterol elevados³

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Sedación (incluyendo: hipersomnias, letargia, somnolencia)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Sequedad de boca

Trastornos hepato biliares

CDS24SEP12

v 6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

23/30



Muy frecuentes: Aumentos de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST; ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina⁴

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

² Observados para niveles basales normales en ayunas ($< 1,016$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 1,467$ mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 1,467$ mmol/l)

³ Se observaron de forma muy frecuente cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales normales ($< 4,39$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($> 5,17$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 5,17$ mmol/l).

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

SOBREDOSIS

Signos y síntomas: 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. Otras secuelas médicamente significativas de la sobredosis de olanzapina incluyen delirio, convulsiones, posible SNM, depresión respiratoria, aspiración, hiper o hipotensión, arritmia cardiaca (< 2 % de los casos de sobredosis) e insuficiencia cardiopulmonar.

Se han reportado casos fatales con sobredosis agudas tan bajas como 450 mg pero también se ha reportado supervivencia luego de una sobredosis aguda de 1500mg.

Manejo de la sobredosis: No existe antídoto específico para la olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Se pueden utilizar los métodos convencionales de tratamiento de sobredosis (lavado gástrico, administración de carbón activado). La administración concomitante de carbón activado reduce la biodisponibilidad oral de olanzapina en un 50 a un 60 %. Deberá instituirse tratamiento sintomático y monitoreo de la función de los órganos vitales de acuerdo a la presentación clínica, incluyendo tratamiento de la hipotensión y colapso circulatorio y soporte de la función respiratoria. No utilizar epinefrina, dopamina u otro agente simpaticomimético con actividad beta agonista ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión.

Se requiere monitoreo cardiovascular para detectar posibles arritmias. Se deberá continuar con supervisión médica y monitoreo rigurosos hasta la recuperación del paciente.

9 4 6 0



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 comprimidos. Elaborado por: Eli Lilly del Caribe Inc. Carolina, Puerto Rico.

Acondicionado por: Eli Lilly do Brasil. Sao Paulo. Brasil. Industria Norteamericana.

MIDAX 5 mg: envase por 14, 28, 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, 28, 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: _/ _/ _


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA


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

CDS24SEP12

v 6.0 (17JUL15)

-Confidencial-

25/30

M3

9 4 6 0



INFORMACION PARA EL PACIENTE

MIDAX®
Olanzapina
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada.

MIDAX 2.5 mg: Industria Norteamericana- MIDAX 5 y 10 mg: Industria Brasileira.

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 ó farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

¿Para qué se usa MIDAX®?

- Esquizofrenia.
- Trastorno bipolar tipo I (manía o episodios mixtos).

¿Quién NO debe tomar MIDAX®?

No tome MIDAX:

- si es hipersensible (alérgico) a olanzapina o a cualquiera de los demás componentes de MIDAX. La reacción alérgica puede manifestarse en forma de erupción, picor, hinchazón de la cara o de los labios o dificultad para respirar. Si le pasara esto, dígaselo a su médico,
- si previamente se le ha diagnosticado glaucoma de ángulo estrecho.

Tenga especial cuidado con MIDAX:

- Medicamentos de este tipo pueden provocar movimientos inusuales, sobre todo en la cara o en la lengua. Si le pasara esto después de haber tomado MIDAX, dígaselo a su médico.
- Muy raramente, medicamentos de este tipo producen una combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia. Si le ocurriera esto, suspenda la medicación y póngase de inmediato en contacto con su médico.

¿Qué debo decirle a mi doctor antes de tomar MIDAX®?

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

- Diabetes
- Enfermedades cardiacas
- Enfermedad hepática o renal
- Enfermedad de Parkinson
- Epilepsia
- Problemas de próstata

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

26/30

M3

9760



- Bloqueo intestinal (Íleo paralítico)
- Alteraciones hematológicas
- Ictus o isquemia cerebral transitoria.

Si Usted sufre demencia, Usted o su cuidador o familiar deben informar a su médico si ha tenido alguna vez un ictus o una isquemia cerebral transitoria.

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

Embarazo

Dígale a su médico lo antes posible, si está embarazada, si cree que puede estarlo o piensa quedarse embarazada. No debe tomar este medicamento durante el embarazo a no ser que se lo recomiende su médico.

Lactancia

No debe tomar este medicamento cuando esté dando el pecho ya que pequeñas cantidades de MIDAX pueden pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas:

Existe el riesgo de sufrir somnolencia cuando usted esté tomando MIDAX. Si le ocurriera esto, no conduzca vehículos ni use maquinaria. Consúltelo con su médico.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Especialmente informe a su médico si está tomando medicinas para tratar la enfermedad de Parkinson.

No debe beber alcohol mientras tome MIDAX puesto que la combinación de MIDAX y alcohol puede producir somnolencia.

Sólo tome otras medicinas al mismo tiempo que MIDAX, si su médico se lo autoriza. Es posible que usted tenga cierta sensación de sueño si combina MIDAX con antidepresivos o medicamentos para la ansiedad o que ayuden a dormir (tranquilizantes).

Debe informar a su médico si está tomando fluvoxamina (antidepresivo) o ciprofloxacino (antibiótico), ya que podría ser necesario modificar su dosis de MIDAX.

Los pacientes que no pueden tomar lactosa deben tener en cuenta que MIDAX contiene lactosa.

¿Cómo debo tomar MIDAX®?

El médico tratante debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado para cada caso en particular.

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

27/30

13



Debe tomar sus comprimidos de MIDAX una vez al día, siguiendo las indicaciones de su médico. Procure tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. Puede tomarlos con o sin alimentos. Debe tragar los comprimidos de MIDAX enteros con agua.

No interrumpa el tratamiento cuando crea que se encuentre mejor. Es muy importante que continúe tomando MIDAX mientras se lo diga su médico.

Si Ud. toma más MIDAX del que debiera:

Póngase en contacto con su médico o diríjase inmediatamente al hospital. Enséñele al médico el envase con los comprimidos.

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) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

Si olvidó tomar MIDAX:

Tome su comprimido tan pronto como se acuerde. No tome dos dosis el mismo día.

¿Cuáles son los efectos adversos posibles de MIDAX®?

Al igual que todos los medicamentos, MIDAX puede tener efectos adversos.

Los efectos adversos de MIDAX pueden ser: somnolencia o cansancio excesivo, aumento de peso, mareos, aumento del apetito, retención de líquidos, estreñimiento, sequedad de boca, agitación, movimientos inusuales (especialmente de la cara o de la lengua), temblores, rigidez muscular o espasmos, alteraciones del lenguaje y cambios en los niveles de algunas células sanguíneas y lípidos circulantes.

En algunos pacientes se ha desarrollado en muy raras ocasiones inflamación del páncreas causándoles fuerte dolor de estómago, fiebre y malestar.

Algunas personas experimentan mareos o desmayos (con latidos del corazón más lentos) en las primeras fases del tratamiento, sobre todo al incorporarse cuando se está recostado o sentado. Esta sensación suele desaparecer espontáneamente, pero si no ocurriera así, comuníquese a su médico.

MIDAX puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson

En raras ocasiones, MIDAX podría producirle una reacción alérgica (p.ej. inflamación de la boca y de la garganta, picores, erupción en la piel) pulso lento o sensibilidad a la luz del sol. En muy raras ocasiones se han comunicado casos de enfermedad hepática, erección prolongada y/o dolorosa o dificultad para orinar, descenso de la temperatura corporal normal, coágulos sanguíneos que se presentan p.ej. como trombosis venosa profunda de las piernas o trastorno muscular que se presenta como dolores sin explicación. Algunos pacientes, en muy raras ocasiones, han experimentado niveles altos

3 4 6 0



de azúcar en sangre o síntomas iniciales de un empeoramiento de la diabetes, con cetoacidosis (acetona en sangre y orina) o coma.

Si deja repentinamente de tomar MIDAX, puede tener síntomas como sudoración, imposibilidad para dormir, temblor, ansiedad, o náuseas y vómitos. Su médico puede sugerirle reducir la dosis gradualmente antes de dejar el tratamiento.

En raras ocasiones, mujeres que estén tomando durante un largo periodo de tiempo medicamentos de este tipo pueden segregar leche por la glándula mamaria, dejar de tener mensualmente el periodo o tenerlo de forma irregular. Si persistiera esta situación, consulte con su médico. Muy raramente los bebes de madres que han tomado MIDAX en la última etapa del embarazo (tercer trimestre) podrían presentar temblor, somnolencia o letargo.

Se pueden presentar convulsiones en raras ocasiones. En la mayoría de los casos, existían antecedentes de convulsiones (epilepsia).

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

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 indigo 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.

Presentaciones:

MIDAX 2.5 mg: envase por 28 comprimidos. Elaborado por: Eli Lilly del Caribe Inc. Carolina, Puerto Rico.

Acondicionado por: Eli Lilly do Brasil. Sao Paulo. Brasil. Industria Norteamericana.

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

CDS24SEP12
v 6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

 29/30
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

M

9 4 6 0



MIDAX 10 mg: envases por 14, 28, 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: __/__/__


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA


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

CDS24SEP12
v 6 0 (17JUL15)

30/30

-Confidencial-

M3

9 4 6 0



(Proyecto de prospecto)

**MIDAX®
OLANZAPINA
10 mg
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable
Vía intramuscular**

Venta bajo receta archivada. Industria Italiana.

DESCRIPCIÓN

La olanzapina es un antipsicótico, antimaníaco y estabilizador del ánimo que demuestra un amplio perfil farmacológico a través de varios sistemas receptores.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla (vial) contiene:

Olanzapina.....10 mg*
Excipientes (ácido tartárico y lactosa monohidrato).....c.s.

Se puede haber agregado ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio durante el proceso de manufactura para ajustar el pH.

*La solución contiene 5 mg/ml de olanzapina cuando se reconstituye siguiendo las instrucciones.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC: N05A H03.

INDICACIONES

MIDAX® polvo liofilizado para solución inyectable está indicado para el tratamiento agudo de agitación asociada a esquizofrenia (DSM IV) y manía asociada a trastorno bipolar I (DSM IV).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: diazepinas, oxazepinas y tiazepinas.

La olanzapina es un agente antipsicótico, antimaníaco y estabilizador del ánimo que presenta un amplio perfil farmacológico en varios sistemas receptores.

En estudios no clínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades ($K_i < 100$ nM) por los receptores de serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; receptores de dopamina D₁, D₂,

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


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

1/27

M3



D₃, D₄ y D₅; receptores muscarínicos colinérgicos M₁-M₅; receptores α_1 adrenérgicos receptores de histamina H₁. Los estudios conductuales llevados a cabo en animales con olanzapina indicaron antagonismo 5HT, dopaminérgico y colinérgico, consistente con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró una mayor afinidad *in vitro* para los receptores serotoninérgicos 5HT₂ que para los receptores dopaminérgicos D₂ así como también mayor actividad serotoninérgica de 5-HT₂ que D₂ *in vivo*. Los estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina redujo selectivamente la descarga de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), mientras que tuvo poco efecto sobre las vías estriatales (A9) involucradas en la función motora. La olanzapina redujo una respuesta de evasiva condicionada, una prueba indicadora de actividad antipsicótica, en dosis inferiores a las que producen catalepsia, un efecto indicador de efectos colaterales motores. A diferencia de algunos otros agentes antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en una prueba "ansiolítica".

En un estudio de Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) de dosis única (10 mg) en voluntarios sanos, la olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5 HT_{2A} mayor que la de los receptores de dopamina D₂. Además, un estudio de imagen por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes esquizofrénicos reveló que los pacientes con respuesta a olanzapina presentaban una ocupación de receptores D₂ en estriado, menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.

Eficacia clínica

En dos de dos estudios controlados por placebo y en dos de tres estudios controlados con un comparador activo donde participaron más de 2.900 pacientes con esquizofrenia que presentaban síntomas tanto positivos como negativos, la olanzapina estuvo asociada con mejorías significativamente mayores desde el punto de vista estadístico en los síntomas negativos así como también positivos.

En un estudio comparativo, doble ciego, multinacional de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos relacionados que incluía 1.481 pacientes con diferentes grados de síntomas depresivos asociados (puntuación media basal en la escala de Montgomery-Asberg de valoración de la depresión de 16,6), un análisis secundario prospectivo del cambio en la puntuación desde la basal hasta el punto final en dicha escala, demostró una mejoría estadísticamente significativa (p=0,001) que favorecía a olanzapina (-6,0) en comparación con haloperidol (-3,1).

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

En un estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes con episodio maniaco que alcanzaron la remisión con olanzapina y después fueron



aleatorizados a olanzapina o placebo, la olanzapina demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en el criterio principal de valoración de recaída en el trastorno bipolar. La olanzapina también mostró una ventaja estadísticamente significativa frente a placebo en lo referente tanto a la recaída al episodio maniaco como a la recaída al episodio depresivo.

En un segundo estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes con episodio maniaco que alcanzaron la remisión con una combinación de olanzapina y litio y fueron luego aleatorizados a olanzapina o a litio en monoterapia, la olanzapina no fue estadísticamente inferior a litio en el criterio principal de valoración de la recaída (olanzapina 30.0 %, litio 38,3%; $p = 0.055$).

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

Propiedades farmacocinéticas:

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

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

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


Distribución

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

Biotransformación

La olanzapina se metaboliza en el hígado a través de reacciones de conjugación y oxidación. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, que no traspasa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a

M3
CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO -Confidencial-
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO 3/27
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

9460



la síntesis de los metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo ambos mostraron una actividad farmacológica *in vivo* significativamente menor que olanzapina en estudios en animales. La actividad farmacológica predominante deriva del fármaco progenitor olanzapina. Después de la administración oral, la semivida terminal de eliminación media de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el género.

Eliminación

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

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

Insuficiencia renal

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

Fumadores

En fumadores con ligera insuficiencia hepática, que recibieron olanzapina por vía oral, se prolongó la semivida de eliminación (39,3 horas) y se redujo el clearance (18,0 litros/hora) de manera similar a pacientes sanos no fumadores (48,8 horas y 14,1 litros/hora, respectivamente).

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

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

POSOLOGÍA y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

4/27

MB

9 4 6 0



Adultos

MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable es para uso por vía intramuscular únicamente. No administrar por vía intravenosa ni subcutánea. MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable está indicada para tratamiento a corto plazo solamente, hasta tres días consecutivos como máximo.

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

La dosis inicial recomendada para la inyección de olanzapina es de 10 mg, administrada en una sola inyección intramuscular. Se puede administrar una dosis inferior (5mg ó 7,5mg) a la recomendada teniendo en cuenta el estado clínico del individuo y los medicamentos ya administrados tanto para el tratamiento de mantenimiento como para el tratamiento agudo (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Una segunda inyección de 5 a 10 mg puede ser administrada dos horas después de la primera inyección, según el estado clínico del individuo.

No se deben administrar más de 3 inyecciones en cada período de 24 horas y no se debe superar la dosis máxima diaria de 20mg de olanzapina (incluyendo todas las formulaciones).

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: Deberá considerarse la administración de una dosis inicial inferior (5 mg) para dichos pacientes. En los casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, grado Child-Pugh A o B), la dosis inicial deberá ser de 5 mg e incrementarse únicamente con precaución.

Género: Generalmente en las mujeres no es necesario alterar la dosis ni el nivel de dosificación en comparación con los hombres.

Fumadores: Generalmente en los pacientes no fumadores no es necesario alterar la dosis ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores.

Cuando esté presente más de un factor que pudiera resultar en enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, paciente no fumador), se debe considerar la reducción de la dosis. En estos pacientes se debe tener precaución cuando se considere indicado administrar inyecciones adicionales (*ver* PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS e INTERACCIONES)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA


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

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

-Confidencial-

5/27

MS



INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN y ELIMINACIÓN

Los productos de administración parenteral deberán ser inspeccionados visualmente para detectar la presencia de partículas antes de su administración siempre y cuando la solución y el envase lo permitan.

Reconstituir MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable sólo con agua para inyección utilizando las técnicas de asepsia estándar para reconstitución de productos parenterales. No se deberán utilizar otras soluciones para su reconstitución (ver INCOMPATIBILIDADES).

1. Extraer 2,1 ml de agua para inyección con una jeringa estéril. Inyectar en un frasco ampolla (vial) de MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable.
2. Girar el frasco ampolla (vial) hasta que el contenido se haya disuelto por completo. La solución que se obtenga debe ser transparente y amarilla. El frasco ampolla (vial) contiene 11,0 mg de olanzapina como una solución de 5 mg/ml [en el momento de la administración se retiene 1 mg de olanzapina entre el frasco ampolla (vial) y la jeringa razón por la cual se administran efectivamente 10 mg de olanzapina].
3. La siguiente tabla proporciona los volúmenes de inyección para administrar las diferentes dosis de olanzapina:

Dosis (mg de olanzapina)	Volumen de inyección (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Administrar la solución por vía intramuscular. No administrar por vía intravenosa ni subcutánea.
5. Utilizar la solución inmediatamente (dentro de 1 hora) después de la reconstitución. Conservar a una temperatura inferior a 25°C. No congelar.
6. Deseche cualquier parte que no utilice. Desechar la jeringa y todo remanente de la solución siguiendo los procedimientos clínicos apropiados.

INCOMPATIBILIDADES

MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable sólo debe reconstituirse con agua para inyección (ver INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN y ELIMINACIÓN)

MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable no se debe mezclar en una jeringa con Diazepam para inyección ya que estos productos precipitan al ser mezclados.

No se debe utilizar una inyección de Lorazepam para reconstituir MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable ya que esta combinación da lugar a un retraso en el tiempo de reconstitución.

9 4 6 0



MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable no se debe mezclar en una jeringa con Haloperidol para inyección ya que el bajo pH resultante degrada la olanzapina con el tiempo.

CONTRAINDICACIONES

MIDAX[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la olanzapina o a cualquiera de los excipientes de la fórmula y en pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

La eficacia de la olanzapina por vía IM no ha sido establecida en pacientes con agitación y disturbios de la conducta relacionados a otras condiciones diferentes de la esquizofrenia o al episodio maniaco.

Condiciones médicas inestables: No deberá administrarse olanzapina por vía IM a pacientes con condiciones médicas inestables, tales como infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, hipotensión severa y/o bradicardia, síndrome del seno enfermo o luego de cirugía cardíaca. Si no pueden determinarse los antecedentes médicos del paciente con respecto a estas condiciones médicas inestables, deberán considerarse los riesgos y los beneficios de la olanzapina IM con relación a otros tratamientos.

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

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

ROMINA LAURINO
APODERADA

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

7/27

13

9 4 6 0



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

No ha sido evaluada la seguridad y eficacia de olanzapina intramuscular en pacientes con intoxicación etílica, por fármacos o drogas (tanto por fármacos prescritos como por drogas ilícitas) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCION).

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

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

Enfermedad de Parkinson: No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se ha comunicado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, muy frecuentemente y con mayor frecuencia que con placebo (ver REACCIONES ADVERSAS), y olanzapina no fue más

M7

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

8/27

9 4 6 0



efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): El SNM es un trastorno potencialmente fatal asociada con el uso de antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir niveles elevados de la creatinina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis), e insuficiencia renal aguda.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin otras manifestaciones clínicas de SNM, deben discontinuarse todos los antipsicóticos, incluyendo la administración de olanzapina.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus:

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal (véase REACCIONES ADVERSAS). En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido MIDAX[®], deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

Alteraciones en los lípidos circulantes: En estudios placebo-controlados en pacientes tratados con olanzapina se observaron alteraciones indeseadas en los lípidos circulantes (véase REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda realizar un apropiado monitoreo clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido MIDAX[®], se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad Anticolinérgica: Aunque la olanzapina ha mostrado actividad anticolinérgica *in vitro*, la experiencia durante los ensayos clínicos donde se la administró por vía oral,

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

ROMINA LAURINO -Confidencial-
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

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

9/27

B



reveló una baja incidencia de eventos relacionados. Sin embargo, como la experiencia con olanzapina en pacientes con enfermedad concomitante es limitada, se recomienda tener precaución cuando se la prescribe a pacientes con hipertrofia de próstata o fleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Índices de función hepática: Con frecuencia se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), en especial, al inicio del tratamiento. Se deberá tener cuidado y organizar seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevadas, en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática, en pacientes con enfermedades preexistentes asociadas con reserva funcional hepática limitada y en pacientes que reciben fármacos potencialmente hepatotóxicos. En los casos donde se ha diagnosticado hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto), deberá discontinuarse el tratamiento con olanzapina.

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

Discontinuación del tratamiento: Se han comunicado, en raras ocasiones ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

Intervalo QT: En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución cuando se prescribe olanzapina con fármacos conocidos por aumentar el intervalo QTc, especialmente en pacientes geriátricos, en pacientes con síndrome QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo: De manera poco frecuente ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), se ha comunicado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia presentan, a menudo, factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

10/27



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

Convulsiones: La olanzapina deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que pueden bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente se han informado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

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

Hipotensión postural: Durante los ensayos clínicos de olanzapina por vía oral, en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda medir periódicamente la tensión arterial en pacientes mayores de 65 años de edad.

Muerte súbita de origen cardíaco:

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Población pediátrica

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

No se ha estudiado la administración intramuscular de olanzapina en pacientes con intoxicación por alcohol o drogas (ver "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO").



Se deberá tener cuidado en pacientes que consumen alcohol o que reciben fármacos que pueden inducir hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria o del sistema nervioso central (ver "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO").

Posibles interacciones después de una inyección intramuscular

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

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

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

Inducción del CYP1A2

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

Inhibición del CYP1A2

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

Disminución de la biodisponibilidad

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

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

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

12/27

9 4 6 0



La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos (*ver* INCOMPATIBILIDADES).

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

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

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

No está recomendado el uso concomitante de olanzapina con medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Intervalo QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda (una sola dosis): Los signos de toxicidad oral en roedores fueron característicos de los agentes antipsicóticos potentes: hipoactividad, coma, temblores, convulsiones clónicas, salivación y reducción del aumento de peso. Las dosis letales promedio fueron aproximadamente de 210 mg/kg (ratones) y 175 mg/kg (ratas). Los perros toleraron una dosis oral única de hasta 100 mg/kg sin mortalidad. Los signos clínicos incluyeron sedación, ataxia, temblores, aumento de la frecuencia cardiaca, dificultad respiratoria, miosis y anorexia. En monos, dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg provocaron postración y, con dosis más elevadas, semi-inconciencia.


Toxicidad a dosis múltiples: En ensayos de hasta 3 meses de duración realizados en ratones y de hasta 1 año realizados en ratas y perros, los efectos predominantes fueron depresión del SNC, efectos anticolinérgicos y trastornos hematológicos periféricos. Los animales desarrollaron tolerancia a la depresión del SNC. Los parámetros de crecimiento disminuyeron con las dosis altas. Los efectos reversibles consistentes con niveles elevados de prolactina en ratas incluyeron disminución del peso de los ovarios y el útero y cambios morfológicos en el epitelio vaginal y en la glándula mamaria.

Toxicidad hematológica: En todas las especies, se hallaron efectos sobre parámetros hematológicos, incluyendo reducciones dosis-dependiente en los leucocitos circulantes en ratones y reducciones no específicas de leucocitos circulantes en ratas; sin embargo, no se halló evidencia de toxicidad de la médula ósea. Se desarrolló neutropenia,

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

13/27

9760



trombocitopenia, o anemia reversibles en unos pocos perros tratados con 8 ó 10 mg/kg/día (la exposición total a olanzapina [ABC] es 12 a 15 veces superior a la observada en un hombre que recibe una dosis de 12 mg). En perros con citopenia, no se observaron efectos no deseados sobre las células progenitoras y proliferativas en la médula ósea.

Toxicidad reproductiva: La olanzapina no ha presentado efecto teratógeno. La sedación afectó la función de apareamiento de las ratas macho. Los ciclos menstruales fueron afectados en dosis de 1,1 mg/kg (3 veces la dosis máxima administrada en humanos) y los parámetros de reproducción fueron modificados en ratas que recibieron 3 mg/kg (9 veces la dosis máxima administrada en humanos). En la progenie de ratas tratadas con olanzapina, se observaron demoras en el desarrollo fetal y disminuciones transitorias en los niveles de actividad de la progenie. **Mutagenicidad:** La olanzapina no fue mutagénica ni clastogénica en todas las pruebas estándar, las cuales incluyeron pruebas de mutación bacteriana y pruebas *in vitro* e *in vivo* (estos últimos con administración oral) con mamíferos.

Carcinogenicidad: Sobre la base de los resultados de los estudios llevados a cabo en ratas y ratones, se llegó a la conclusión de que la olanzapina no es carcinogénica.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo: No se han realizado ensayos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se deberá recomendar a las pacientes que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o planean quedar embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. No obstante, debido a que la experiencia en humanos es limitada, este fármaco deberá ser utilizado en el embarazo sólo si el posible beneficio para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

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

Lactancia: En un estudio 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.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a que la olanzapina puede causar somnolencia y mareos, se deberá advertir a los pacientes acerca del uso de maquinarias y vehículos.

REACCIONES ADVERSAS

Una reacción adversa común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) asociada con el uso de olanzapina intramuscular en ensayos clínicos fue somnolencia.

M3
CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

14/27



En notificaciones después de la comercialización, en muy raras ocasiones se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina intramuscular con depresión respiratoria, hipotensión o bradicardia y muerte, principalmente en pacientes que recibieron concomitantemente benzodiazepinas y/u otros medicamentos antipsicóticos o que fueron tratados con dosis de olanzapina que excedieron las dosis diarias recomendadas (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

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

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

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

Adultos

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

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes

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

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
	Eosinofilia ¹⁰ Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹
Trastornos del sistema inmunológico			
		Hipersensibilidad ¹¹	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento de peso ¹	Niveles de colesterol elevados ^{2,3} Niveles de glucosa elevados ⁴ Niveles de triglicéridos elevados ^{2,5} Glucosuria Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal (VER ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) ¹¹	Hipotermia ¹²
Trastornos del sistema nervioso			
Somnolencia	Mareos ⁶ Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Disquinesia ⁶	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones ¹¹ Distonía (incluyendo crisis oculógiras) ¹¹ Disquinesia tardía ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria	Síndrome Neuroléptico Maligno (VER ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) ¹² Síntomas de retirada ^{7, 12}
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos			
		Epistaxis ⁹	
Trastornos cardiacos			
		Bradicardia Prolongación del	Taquicardia ventricular/fibrilación,

9460



		intervalo QTc (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)	muerte súbita (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda) (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)	
Trastornos gastrointestinales			
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal ⁹	Pancreatitis ¹¹
Trastornos hepatobiliares			
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) ¹¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
	Artralgia ⁹		Rabdomiolisis ¹¹
Trastornos renales y urinarios			
		Incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para iniciar la micción ¹¹	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
	Disfunción eréctil en hombres	Amenorrea Agrandamiento de	Priapismo ¹²

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

17/27

M3

9760



	Disminución de la libido en hombres y mujeres	las mamas Galactorrea en mujeres Ginecomastia o agrandamiento de las mamas en hombre	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
	Astenia Cansancio Edema Fiebre ¹⁰		
Exploraciones complementarias			
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ⁸	Aumento de la fosfatasa alcalina ¹⁰ Niveles elevados de creatinfosfoquinasa ¹¹ Gamma glutamil transferasa alta ¹⁰ Ácido úrico elevado ¹⁰	Aumento de la bilirrubina total	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			
			Síndrome de abstinencia neonatal (ver FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA)

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

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

³ Observados para niveles basales normales en ayunas ($< 5,17$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 6,2$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 6,2$ mmol/l).

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

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

18/27



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

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

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

⁸ En ensayos clínicos de hasta 12 semanas, en aproximadamente un 30% de los pacientes tratados con olanzapina que presentaron valores basales normales de prolactina, las concentraciones plasmáticas de prolactina excedieron el límite superior del rango normal. En la mayoría de estos pacientes, las elevaciones fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal.

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

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

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

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

Exposición a largo plazo (por lo menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que tuvieron eventos adversos clínicamente significativos en lo que es ganancia de peso, valores de glucosa sanguínea, colesterol total / LDL / HDL o Triglicéridos aumentó a lo largo del tiempo. En pacientes adultos que completaron entre 9 y 12 meses de terapia, el rango de incremento en sus valores promedio de glucosa sanguínea bajó aproximadamente después de 6 meses de tratamiento.

Información adicional en poblaciones especiales

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

ROMINA LAURINO

APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICA INC-Confidencial-
SUC ARGENTINA

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

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

19/27

9 4 6 0



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

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

SOBREDOSIS

Signos y síntomas: Los síntomas más comunes en los casos de sobredosis (incidencia $> 10\%$) incluyen taquicardia, agitación / agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos, y nivel reducido de la conciencia que varía de sedación a coma.

Otras secuelas clínicamente importantes de la sobredosis incluyen delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas ($< 2\%$ de los casos de sobredosis) y paro cardiopulmonar.

Se informaron consecuencias fatales por casos de sobredosis aguda con solo 450 mg, pero también se informaron casos de supervivencia tras dosis agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina.

Tratamiento de la sobredosis: No existe antídoto específico para olanzapina.

Deberá instituirse tratamiento sintomático y control de los signos vitales de acuerdo con la presentación clínica, incluyendo el tratamiento de hipotensión y colapso circulatorio y apoyo de la función respiratoria. No utilizar adrenalina, dopamina, ni otros agentes simpaticomiméticos con actividad beta agonista debido a que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión. Se requiere monitoreo cardiovascular para detectar posibles arritmias. Se deberá continuar con supervisión médica y monitoreo rigurosos hasta la recuperación del paciente.

[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.]

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

20/27

9 4 6 0



CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de su reconstitución, consérvese en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C. Protéjase de la luz.

Una vez reconstituido, conservar la solución por debajo de los 25°C y utilizarla dentro de una hora. **NO CONGELAR.** Descarte cualquier porción no utilizada.

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MEDICA.

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

Presentaciones:

Caja de cartón con un frasco ampolla (vial) conteniendo 10 mg de olanzapina

Elaborado por Patheon Italia S.p.a, Viale G.B. Stucchi, 110 Monza - Italia.

Acondicionado por Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Alcobendas, Madrid, España.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Italiana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 46134. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc.

(Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección

Técnica: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT: ___/___/___

Distribuido por GADOR S.A.

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

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

M3

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

-Confidencial-

21/27

9 4 6 0



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MIDAX[®]
OLANZAPINA
10 mg
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable
Vía intramuscular

Venta bajo receta archivada. Industria Italiana.

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.

1. Qué es MIDAX[®] y para qué se utiliza

MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable pertenece al grupo de medicamentos denominados antipsicóticos y está indicado para el tratamiento agudo de agitación asociada a esquizofrenia y manía asociada a trastorno bipolar I.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MIDAX[®]

No debe recibir MIDAX[®]:

- Si es alérgico a la olanzapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). La reacción alérgica puede manifestarse en forma de erupción, picor, hinchazón de la cara o de los labios o dificultad para respirar. Si le pasara esto, dígaselo a su médico.
- Si previamente se le ha diagnosticado problemas en los ojos tales como ciertos tipos de glaucoma (aumento de la presión en el ojo).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de recibir MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable

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

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

22/27

9 4 6 0



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

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

- Infarto cerebral o falta de riego sanguíneo transitorio en el cerebro (síntomas pasajeros de infarto cerebral)
- Enfermedad de Parkinson
- Problemas de próstata
- Bloqueo intestinal (Íleo paralítico)
- Enfermedad del hígado o riñón
- Alteraciones de la sangre
- Si usted ha sufrido recientemente un ataque al corazón o tiene una enfermedad cardíaca incluyendo síndrome del seno enfermo, angina inestable o tiene la tensión sanguínea baja.
- Diabetes
- Convulsiones

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

Niños y adolescentes

En pacientes menores de 18 años no se deberá administrar MIDAX® Polvo liofilizado para solución inyectable.

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

Uso de MIDAX® con otros medicamentos

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

M2
CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

23/27

9 4 6 0



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

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Especialmente dígame a su médico si está utilizando medicamentos para la enfermedad de Parkinson.

Uso de MIDAX[®] con alcohol

No debe beber alcohol si le han administrado MIDAX[®] porque la combinación con alcohol puede producir somnolencia.

Embarazo y lactancia

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

Se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con MIDAX[®] en el último trimestre de embarazo (último tres meses de su embarazo): temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas al respirar, y dificultad en la alimentación.

Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas se debe poner en contacto con su médico.

Conducción y uso de máquinas

Puede producirse somnolencia cuando le administren MIDAX[®]. Si le ocurriera esto, no conduzca vehículos ni use maquinarias y póngase en contacto con su médico.

3. Cómo usar MIDAX[®]

Su médico decidirá la cantidad de MIDAX[®] que necesita y durante cuánto tiempo.

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

Si recibe más MIDAX[®] del que debe

Los pacientes que han recibido más MIDAX[®] del que debían, han experimentado los siguientes síntomas: latidos rápidos del corazón, agitación/agresividad, problemas con el habla, movimientos inusuales (especialmente de la cara y de la lengua) y un nivel reducido de consciencia. Otros síntomas pueden incluir: confusión aguda, convulsiones

M3
CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

24/27

9 4 6 0



(epilepsia), coma, una combinación de fiebre, respiración rápida, sudor, rigidez muscular, somnolencia o letargo, enlentecimiento de la frecuencia respiratoria, aspiración, aumento o disminución de la tensión arterial, ritmos anormales del corazón. Coméntelo con su médico o con el personal sanitario.

Sólo son necesarias algunas inyecciones de MIDAX[®]. Su médico decidirá cuándo necesita recibir MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable.

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

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) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico si usted tiene:

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

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) con MIDAX[®] polvo liofilizado para solución inyectable incluye pulso más rápido o más lento, somnolencia, bajada de tensión, molestias en el lugar de la inyección.

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

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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

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

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)

-Confidencial-

25/27

M

Además, cuando se toman comprimidos de MIDAX[®] pueden aparecer los siguientes efectos adversos.

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

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

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

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

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

MIDAX[®] puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson.

9460



Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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.

5. Conservación de MIDAX®

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

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

Antes de su reconstitución, consérvese en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C. Protéjase de la luz.

Usar la solución de MIDAX® polvo liofilizado para solución inyectable antes de que transcurra una hora desde su reconstitución. No congelar después de la reconstitución.

Deseche la solución que no haya usado.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de MIDAX® polvo liofilizado para solución inyectable

- El principio activo es olanzapina. Cada frasco ampolla (vial) contiene 10 mg de principio activo.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, ácido tartárico, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

MIDAX® se presenta en forma de polvo amarillo, envasado en un frasco ampolla (vial).

Un frasco ampolla (vial) de MIDAX® polvo liofilizado para solución inyectable contiene 10 mg de olanzapina. Su médico o el personal sanitario prepararán con él una solución para inyectársela.

MIDAX® polvo liofilizado para solución inyectable se presenta en envases de 1 frasco ampolla (vial).

Presentaciones:

Caja de cartón con un frasco ampolla (vial) conteniendo 10 mg de olanzapina

Elaborado por Patheon Italia S.p.a, Viale G.B. Stucchi, 110 Monza - Italia.

Acondicionado por Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Alcobendas, Madrid, España.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Italiana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 46134. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Diego Prieto Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT: / /

Distribuido por GADOR S.A.

CDS14JUN12
V6.0 (17JUL15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

27/27