



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

DISPOSICIÓN N° **4653**

BUENOS AIRES, 10 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022565-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones APOTEX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de CANADA y ESPAÑA, países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



DISPOSICIÓN N°

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.

[Handwritten signature]



DISPOSICIÓN N° **7653**

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial APO OLANZAPINA y nombre/s genérico/s OLANZAPINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por APOTEX S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



DISPOSICIÓN N° **4653**

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-022565-11-3

DISPOSICIÓN N°: **4653**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4653**

Nombre comercial: APO OLANZAPINA

Nombre/s genérico/s: OLANZAPINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 Signet Drive, Ontario,
Canada.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: APO OLANZAPINA.

Clasificación ATC: N05AH03.

Indicación/es autorizada/s: ADULTOS: OLANZAPINA ESTA INDICADA EN EL
TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA. OLANZAPINA ES EFECTIVA EN EL
MANTENIMIENTO DE LA MEJORA CLINICA DURANTE LA TERAPIA DE



4653

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

CONTINUACION EN LOS PACIENTES QUE MUESTRAN UNA RESPUESTA INICIAL AL TRATAMIENTO. OLANZAPINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DEL EPISODIO MANIACO DE MODERADO A SEVERO. OLANZAPINA ESTA INDICADA EN LA PREVENCIÓN DE LAS RECAIDAS EN PACIENTES QUE PRESENTAN TRASTORNO BIPOLAR QUE HAYAN RESPONDIDO AL TRATAMIENTO CON OLANZAPINA DURANTE EL EPISODIO MANIACO.

Concentración/es: 5 mg de OLANZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLANZAPINA 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.6 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 133 mg, POLIETILENGLICOL 8000 1.2 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 1.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 60 mg, ALMIDON DE MAIZ 20.4 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 0.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 28 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 28 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

8
/ H



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

4 6 5 3

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y EL CALOR.
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
CANADA.

País donde se acredita el consumo, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
CANADA y ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 Signet Drive, Ontario,
Canada.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: APO OLANZAPINA.

Clasificación ATC: N05AH03.

Indicación/es autorizada/s: ADULTOS: OLANZAPINA ESTA INDICADA EN EL
TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA. OLANZAPINA ES EFECTIVA EN EL
MANTENIMIENTO DE LA MEJORA CLINICA DURANTE LA TERAPIA DE
CONTINUACION EN LOS PACIENTES QUE MUESTRAN UNA RESPUESTA INICIAL
AL TRATAMIENTO. OLANZAPINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DEL

Handwritten signature and initials.



4653

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

EPISODIO MANIACO DE MODERADO A SEVERO. OLANZAPINA ESTA INDICADA EN LA PREVENCIÓN DE LAS RECAIDAS EN PACIENTES QUE PRESENTAN TRASTORNO BIPOLAR QUE HAYAN RESPONDIDO AL TRATAMIENTO CON OLANZAPINA DURANTE EL EPISODIO MANIACO.

Concentración/es: 10 mg de OLANZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLANZAPINA 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 265.98 mg, POLIETILENGLICOL 8000 1.2 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 1.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 120 mg, ALMIDON DE MAIZ 40.8 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 0.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 28 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 28 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y EL CALOR.

Handwritten signature and initials.



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

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
CANADA.

País donde se acredita el consumo, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
CANADA y ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 Signet Drive, Ontario,
Canada.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **4 6 5 3**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4653

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022565-11-3

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4653, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por APOTEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: APO OLANZAPINA

Nombre/s genérico/s: OLANZAPINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 Signet Drive, Ontario, Canada.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

M H



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

Nombre Comercial: APO OLANZAPINA.

Clasificación ATC: N05AH03.

Indicación/es autorizada/s: ADULTOS: OLANZAPINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA. OLANZAPINA ES EFECTIVA EN EL MANTENIMIENTO DE LA MEJORA CLINICA DURANTE LA TERAPIA DE CONTINUACION EN LOS PACIENTES QUE MUESTRAN UNA RESPUESTA INICIAL AL TRATAMIENTO. OLANZAPINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DEL EPISODIO MANIACO DE MODERADO A SEVERO. OLANZAPINA ESTA INDICADA EN LA PREVENCION DE LAS RECAIDAS EN PACIENTES QUE PRESENTAN TRASTORNO BIPOLAR QUE HAYAN RESPONDIDO AL TRATAMIENTO CON OLANZAPINA DURANTE EL EPISODIO MANIACO.

Concentración/es: 5 mg de OLANZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLANZAPINA 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.6 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 133 mg, POLIETILENGLICOL 8000 1.2 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 1.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 60 mg, ALMIDON DE MAIZ 20.4 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 0.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

MH



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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 28 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 28 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y EL CALOR. CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

País donde se acredita el consumo, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA y ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 Signet Drive, Ontario, Canada.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: APO OLANZAPINA.

Clasificación ATC: N05AH03.

M H



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

Indicación/es autorizada/s: ADULTOS: OLANZAPINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA. OLANZAPINA ES EFECTIVA EN EL MANTENIMIENTO DE LA MEJORA CLINICA DURANTE LA TERAPIA DE CONTINUACION EN LOS PACIENTES QUE MUESTRAN UNA RESPUESTA INICIAL AL TRATAMIENTO. OLANZAPINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DEL EPISODIO MANIACO DE MODERADO A SEVERO. OLANZAPINA ESTA INDICADA EN LA PREVENCION DE LAS RECAIDAS EN PACIENTES QUE PRESENTAN TRASTORNO BIPOLAR QUE HAYAN RESPONDIDO AL TRATAMIENTO CON OLANZAPINA DURANTE EL EPISODIO MANIACO.

Concentración/es: 10 mg de OLANZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLANZAPINA 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 265.98 mg, POLIETILENGLICOL 8000 1.2 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 1.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 120 mg, ALMIDON DE MAIZ 40.8 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 0.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 28 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

MH



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 28 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y EL CALOR. CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

País donde se acredita el consumo, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA y ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 Signet Drive, Ontario, Canada.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a APOTEX S.A. el Certificado N° **568 1 1**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 10 AGO 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4 6 5 3**

h

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



4653

**PROYECTO DE PROSPECTO
APO-OLANZAPINA
OLANZAPINA 5 mg y 10mg
Comprimidos Recubiertos**

**Venta Bajo Receta Archivada
Industria Canadiense**

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto de Apo-Olanzapina 5mg contiene:

Olanzapina.....5.00 mg

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

Cada comprimido recubierto de Apo-Olanzapina 10mg contiene:

Olanzapina..... 10.00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 265.98mg; Estearato de magnesio 3.20mg; Celulosa microcristalina PH102 120mg; Almidón de malz 40.80mg; Hidroxipropilmetil celulosa 2910 1.8mg; Hidroxipropil celulosa tipo LF 0.6mg; Polietilenglicol 8000 1.2mg; Dióxido de Titanio 2.4mg

ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico

Código ATC: N05 AH03

INDICACIONES

Adultos

Olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

Olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento.

Olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maniaco de moderado a severo.

Olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maniaco.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

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

En estudios no clínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades (K_i ; < 100 nM) por los receptores de serotonina 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; receptores de dopamina D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅; receptores muscarínicos colinérgicos M₁-M₅; receptores α_1 adrenérgicos y receptores de histamina H₁. Los estudios de comportamiento con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, colinérgico y dopaminérgico concordante con el perfil de unión al receptor. Olanzapina demostró una afinidad *in vitro* mayor sobre los receptores de serotonina 5HT₂ que en los receptores de dopamina D₂ y mayor actividad en vivo en los modelos de 5HT₂ que en los de D₂. Estudios electrofisiológicos demostraron que olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. Olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras. Al contrario que algunos agentes antipsicóticos, olanzapina aumenta la respuesta en un test "ansiolítico".

En un estudio de Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) de dosis única (10 mg) en voluntarios sanos, olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5HT_{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.

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

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

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Farm. Amoris-Citti
APOTEX S.A.
División Técnica



4653

de manía y depresión a las 6 y 12 semanas. En un estudio de tratamiento de combinación con pacientes tratados con litio o valproato durante al menos dos semanas, la adición de 10 mg de olanzapina (tratamiento en combinación con litio o valproato) dio lugar, después de 6 semanas, a una mayor reducción de los síntomas de manía que litio o valproato en monoterapia.

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

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

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

Población pediátrica

La experiencia en adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) se limita a datos de eficacia a corto plazo en esquizofrenia (8 semanas) y en manía asociada a trastorno bipolar I (3 semanas), en menos de 200 adolescentes. Se utilizó olanzapina a una dosis flexible, empezando con 2,5 mg e incrementándola hasta 20 mg/día. Durante el tratamiento con olanzapina, el aumento de peso en adolescentes fue significativamente superior que en adultos. La magnitud del cambio en los niveles de colesterol total en ayunas, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina fue mayor en los adolescentes que en los adultos. No existen datos sobre el mantenimiento del efecto y los datos de seguridad a largo plazo son limitados (Ver Advertencias y Reacciones Adversas).

Propiedades farmacocinéticas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Firma: Armando Gallo
APOTEX S.A.
Ingeniero Técnico



4653

Población pediátrica

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos

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

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

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día. En pacientes que hayan estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), junto con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg/día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas.

Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción. Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal y/o hepática

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

Género

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

Fumadores

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

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio.

El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes. (Ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

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

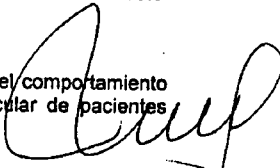
ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

Olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia. No se recomienda su utilización en este grupo particular de pacientes.

Leopardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farm. Argenis Cotti
APOTEX S.A.
Barracera Técnica



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

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

Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo (Ver Reacciones Adversas), y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

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

Hiperglucemia y diabetes

En raras ocasiones se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal (ver sección 4.8). En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición.


Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizada. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido APO-OLANZAPINA, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular.

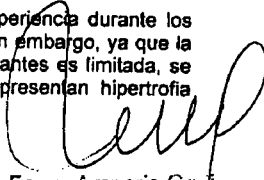
Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver Reacciones Adversas). Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido APO-OLANZAPINA, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas.

Actividad anticolinérgica

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


 Leonardo Fullone
 APOTEX S.A.
 Apoderado


 Fernando Amador Gudi
 APOTEX S.A.
 Encargado de Control



4653

Función hepática

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

Neutropenia

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

Discontinuación del tratamiento

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

Intervalo QT

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

Tromboembolismo

Muy raramente (< 0,01%), se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC

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

Convulsiones

Olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. Se ha notificado que en raras ocasiones aparecen convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

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

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Como con otros medicamentos antipsicóticos, se recomienda medir la presión arterial de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Firma, Anabella Casti
APOTEX S.A.
Calle de la Industria



4653

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.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños de edades comprendidas entre 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina. Las implicaciones a largo plazo relacionadas con estas reacciones adversas no han sido estudiadas y siguen sin conocerse (ver Reacciones Adversas y Propiedades farmacodinámicas).

Lactosa

Los comprimidos recubiertos con película de APO-OLANZAPINA contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

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

Muy raramente, se han recibido notificaciones espontáneas de temblor, hipertensión, letargo y somnolencia en lactantes cuyas madres habían usado olanzapina durante el tercer trimestre.

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg).

Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad y toxicidad animal

Toxicidad aguda (dosis únicas)

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

Toxicidad a dosis múltiples

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

Toxicidad hematológica

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

Toxicidad reproductiva

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

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Farm. Anabela CEO
APOTEX S.A.
Rúa de São João



4653

Mutagenicidad

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

Carcinogénesis

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

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

Inducción del CYP1A2

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

Inhibición del CYP1A2

Se ha demostrado que fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de olanzapina. El incremento medio de la C_{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 olanzapina oral de un 50 a un 60 % y se debe tomar al menos dos horas antes o después de olanzapina.

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

Riesgo de que olanzapina afecte a otros medicamentos

Olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Olanzapina no inhibe 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).

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

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

Actividad general sobre el SNC

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

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

Intervalo QTc

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

INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito

REACCIONES ADVERSAS

Adultos

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

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

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Form. Arma 15 Cantú
APOTEX S.A.
Farmacología

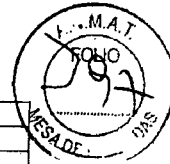


adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son:
 Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
	Eosinofilia	Leucopenia Neutropenia	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			
			Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento de peso ¹	Niveles de colesterol elevados ^{2,3} Niveles de glucosa elevados ⁴ Niveles de triglicéridos elevados ^{2,5} Glucosuria Aumento del apetito		Desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal (Ver Advertencias), Hipotermia
Trastornos del sistema nervioso			
Somnolencia	Mareos Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶		Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones Síndrome Neuroléptico Maligno (Ver Advertencias), Distonía (incluyendo crisis oculogiras) Discinesia tardía Síntomas de retirada ⁷
Trastornos cardíacos			
		Bradicardia Prolongación del intervalo QTc (Ver Advertencias)	Taquicardia ventricular/fibrilación, muerte súbita (Ver Advertencias)
Trastornos vasculares			
	Hipotensión ortostática		Tromboembolismo (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)
Trastornos gastrointestinales			
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (Ver Advertencias)		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
			Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios			
		Incontinencia urinaria	Dificultad para iniciar la micción

Leonardo Fullone
 APOTEX S.A.
 Apoderado

Form. Anuncio Opin.
 APOTEX S.A.
 Dirección Técnica



4653

Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
			Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
	Astenia Cansancio Edema		
Exploraciones complementarias			
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ⁹		Niveles elevados de creatinofosfoquinasa Aumento de la bilirrubina total	Aumento de la fosfatasa alcalina

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).

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

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

⁸ En ensayos clínicos de hasta 12 semanas, en aproximadamente un 30% de los pacientes tratados con olanzapina que presentaron valores basales normales de prolactina, las concentraciones plasmáticas de prolactina excedieron el límite superior del rango normal. En la mayoría de estos pacientes, las elevaciones fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal. En pacientes con esquizofrenia, los cambios en el nivel medio de prolactina disminuyeron con tratamiento continuado, mientras que en pacientes con otros diagnósticos, la media de prolactina se incrementó. Los cambios medios fueron moderados. Generalmente en pacientes tratados con olanzapina, se han notificado de forma poco frecuente manifestaciones clínicas relacionadas (y potencialmente asociadas) con la glándula mamaria y el ciclo menstrual (por ejemplo, amenorrea, aumento del tamaño de las mamas, galactorrea en mujeres y ginecomastia/aumento del tamaño de las mamas en hombres). Se observaron de forma frecuente reacciones adversas potencialmente asociadas y relacionadas a la función sexual (por ejemplo, disfunción eréctil en hombres y disminución de la libido en ambos géneros).

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 4 a 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo (Ver Advertencias).

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

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

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

Fernando García
APOTEX S.A.
Director Técnico



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. Olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia (≥ 10%) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato se produjo un incremento ≥ 7% del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (más de 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de ≥ 7% del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

Niños y adolescentes

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

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

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de peso ⁹ , niveles de triglicéridos elevados ¹⁰ , aumento del apetito <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados ¹¹
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipersomnia, letargia, somnolencia)
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca
Trastornos hepato biliares <i>Muy frecuentes:</i> Aumentos de las transaminasas hepáticas (ALT/AST; Ver Advertencias),
Exploraciones complementarias <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ¹²

⁹ Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6%) un aumento del peso corporal ≥ 7% con respecto al valor basal del peso corporal, de forma frecuente (7,1%) un aumento ≥ 15% del mismo y de forma frecuente (2,5%) un aumento ≥ 25%. Con una exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas), el 89,4% presentaron una ganancia ≥ 7%, el 55,3% presentaron una ganancia ≥ 15% y el 29,1% presentaron una ganancia ≥ 25% del nivel basal del peso corporal.

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

¹¹ Se observaron de forma muy frecuente cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales normales (< 4,39 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥ 5,17 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites (≥ 4,39 - < 5,17 mmol/l) a niveles elevados (≥ 5,17 mmol/l).

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

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Entre los síntomas muy comunes de la sobredosis (con una incidencia > 10%) se encuentran: taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma.

Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas son delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (< 2% de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Se han notificado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades bajas, por ejemplo 450 mg.

Leonardo Fariña

APOTEX S.A.

Apoderado

[Handwritten signature]
F. C. S. A.
Ejecutiva Técnica



4 6 5 3

aunque también se han notificado casos de supervivencia tras sobredosis agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

Tratamiento de la sobredosis

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

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

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.

Modo de Conservación:
Conservar entre 15°C y 30°C.

Presentación:

Envases conteniendo 7 y 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 100 comprimidos Recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivamente

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - Etobicoke Site, 50 Steinway Boulevard, Etobicoke - Ontario - Canadá

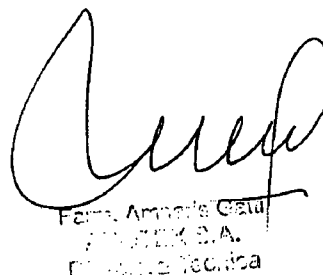
Venta bajo receta Archivada

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de la revisión:


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

4653



**PROYECTO DE ROTULO
APO-OLANZAPINA
OLANZAPINA 5 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 7 comprimidos recubiertos

Fórmula Cuall-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Apo-Olanzapina 5mg contiene:
Olanzapina 5.0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina PH 102; Almidón de Maíz; Hidroxipropil Metil Celulosa 2910; Hidroxipropil Celulosa tipo LF; Polietilenglicol 8000; Dioxido de Titanio

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

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

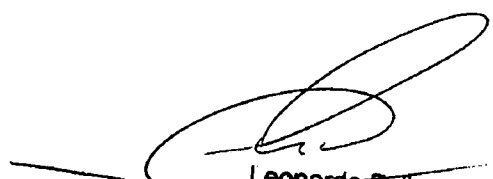
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

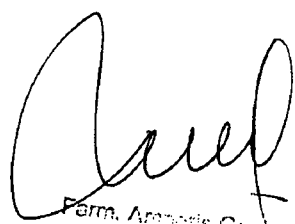
Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:


**Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado**


**Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica**



4653

**PROYECTO DE ROTULO
APO-OLANZAPINA
OLANZAPINA 5 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 14 comprimidos recubiertos

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto de Apo-Olanzapina 5mg contiene:

Olanzapina 5.0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina PH 102; Almidón de Maíz; Hidroxipropil Metil Celulosa 2910; Hidroxipropil Celulosa tipo LF; Polietilenglicol 8000; Dioxido de Titanio

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud


Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

4653



**PROYECTO DE ROTULO
APO-OLANZAPINA
OLANZAPINA 5 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadlense

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto de Apo-Olanzapina 5mg contiene:

Olanzapina 5.0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina PH 102; Almidón de Maíz; Hidroxipropil Metil Celulosa 2910; Hidroxipropil Celulosa tipo LF; Polietilenglicol 8000; Dioxido de Titanio

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farm. Amneris Gatti
Apotex S.A.
B. 1115



4653

**PROYECTO DE ROTULO
APO-OLANZAPINA
OLANZAPINA 5 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 100 comprimidos recubiertos
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE

Fórmula Cual-quantitativa:

Cada comprimido recubierto de Apo-Olanzapina 5mg contiene:

Olanzapina 5.0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina PH 102; Almidón de Maíz; Hidroxipropil Metil Celulosa 2910; Hidroxipropil Celulosa tipo LF; Polietilenglicol 8000; Dioxido de Titanio

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

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

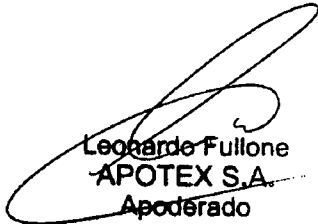
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

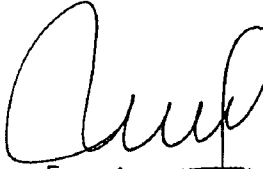
Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

4653



**PROYECTO DE ROTULO
APO-OLANZAPINA
OLANZAPINA 10mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 7 comprimidos recubiertos

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto de Apo-Olanzapina 10mg contiene:

Olanzapina 10.0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina PH 102; Almidón de Maíz; Hidroxipropil Metil Celulosa 2910; Hidroxipropil Celulosa tipo LF; Polietilenglicol 8000; Dioxido de Titanio

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

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

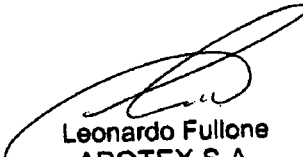
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud


Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la revisión:


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica



4653

**PROYECTO DE ROTULO
APO-OLANZAPINA
OLANZAPINA 10mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 14 comprimidos recubiertos

Fórmula Cuall-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Apo-Olanzapina 10mg contiene:

Olanzapina 10.0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina PH 102; Almidón de Maíz; Hidroxipropil Metil Celulosa 2910; Hidroxipropil Celulosa tipo LF; Polietilenglicol 8000; Dioxido de Titanio

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud


Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la revisión:


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farma. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

4653



**PROYECTO DE ROTULO
APO-OLANZAPINA
OLANZAPINA 10mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto de Apo-Olanzapina 10mg contiene:

Olanzapina 10.0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina PH 102; Almidón de Malz; Hidroxipropil Metil Celulosa 2910; Hidroxipropil Celulosa tipo LF; Polietilenglicol 8000; Dioxido de Titanio

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

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

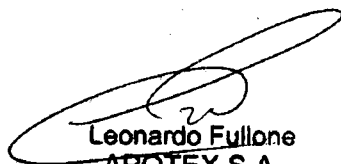
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

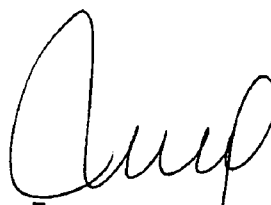
Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la revisión:


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica



4653

**PROYECTO DE ROTULO
APO-OLANZAPINA
OLANZAPINA 10mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 100 comprimidos recubiertos
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE

Fórmula Cualitativa-quantitativa:

Cada comprimido recubierto de Apo-Olanzapina 10mg contiene:

Olanzapina 10.0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina PH 102; Almidón de Malz; Hidroxipropil Metil Celulosa 2910; Hidroxipropil Celulosa tipo LF; Polietilenglicol 8000; Dioxido de Titanio

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la revisión:


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado


Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica