



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-7721-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Agosto de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004907-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004907-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ENOLEX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLANZAPINA 2,5 mg – 5 mg – 10 mg; aprobada por Certificado N° 56.719.

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.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ENOLEX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLANZAPINA 2,5 mg – 5 mg – 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-29591002-APN-

DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.719, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

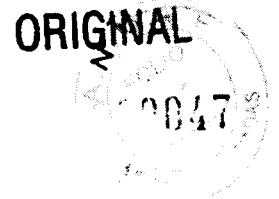
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004907-18-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.08.01 17:01:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CURT
30715117584
Date: 2018.08.01 17:01:48 -0300



PROYECTO DE PROSPECTO
ENOLEX
OLANZAPINA, 2,5; 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmulas

ENOLEX- Olanzapina 2,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

OLANZAPINA	2,500 mg
Excipientes	
Celulosa microcristalina	7,500 mg
Crospovidona	10,000 mg
Lactosa	78,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,000 mg
Estearato de magnesio	1,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	0,780 mg
Polietilenglicol 6000	0,750 mg
Bióxido de titanio	0,900 mg
Talco	0,420 mg
Povidona K30	0,150 mg

ENOLEX- Olanzapina 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

OLANZAPINA	5,000 mg
Excipientes	
Celulosa microcristalina	15,000 mg
Crospovidona	20,000 mg
Lactosa	156,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	1,560 mg
Polietilenglicol 6000	1,500 mg
Bióxido de titanio	1,800 mg
Talco	0,840 mg
Povidona K30	0,300 mg

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
1,800 mg

0,840 mg
0,300 mg
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DIRECTOR TECNICO
MAT. OP. 11/11/14

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

IF-2018-29591002-APN-DEPM#ANMAT

ENOLEX- Olanzapina 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

OLANZAPINA	10,000 mg
Excipientes	
Celulosa microcristalina	30,000 mg
Crospovidona	40,000 mg
Lactosa	312,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,000 mg
Estearato de magnesio	4,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	3,120 mg
Polietilenglicol 6000	3,000 mg
Bióxido de titanio	3,600 mg
Talco	1,680 mg
Povidona K30	0,600 mg

Acción Terapéutica: antipsicótico.

Código ATC: N05AH03

Indicaciones

Esquizofrenia (DSM IV): la olanzapina oral está indicada para el tratamiento de la esqui-zofrenia. Su eficacia fue establecida en tres estudios clínicos en pacientes adultos con esquizofrenia: dos estudios de seis semanas y un estudio de mantenimiento. En pacientes adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años) la eficacia fue establecida en un estudio de seis semanas.

Cuando se decide entre los tratamientos alternativos disponibles para adolescentes, los clínicos deberían considerar el potencial aumentado (en adolescentes respecto de adultos) para el aumento de peso e hiperlipidemia. Los clínicos deberían considerar los ries-gos potenciales a largo plazo cuando prescriben esta droga en adolescentes, y en muchos casos esto lo puede llevar a considerar la prescripción de otras drogas como primera elección en adolescentes.

Trastorno bipolar Tipo I (episodios maníacos o mixtos) (DSM IV)

Monoterapia: la olanzapina oral está indicada para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I y tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I. Su eficacia fue establecida en tres estudios clínicos en pacientes adultos con episodios maníacos o mixtos de trastorno bipolar I: dos estudios de 3 a 4 sema-nas y un estudio de monoterapia de mantenimiento. En pacientes adolescentes

LABORATORIOS CASASCU S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCU S.A.I.C.
DR. HECTOR BERNAN FERRAUTI
IF-2018-29591002-ANUDERM#ANMAT
REPRESENTANTE TECNICO
MAT. P. 1000 14 574

con episo-dios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I (entre 13 y 17 años) la eficacia fue establecida en un estudio de 3 semanas.

Cuando se decide entre los tratamientos alternativos disponibles para adolescentes, los clínicos deberían considerar el potencial aumentado (en adolescentes respecto de adultos) para el aumento de peso e hiperlipidemia. Los clínicos deberían considerar los riesgos potenciales a largo plazo cuando prescriben esta droga en adolescentes, y en muchos casos esto lo puede llevar a considerar la prescripción de otras drogas como primera elección en adolescentes.

Terapia adjunta con litio o valproato: la olanzapina oral está indicada para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I conjuntamente con litio o valproato. La eficacia fue establecida en dos estudios clínicos de 6 semanas en adultos. La efectividad de la terapia adjunta para períodos más prolongados no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios controlados.

Acción Farmacológica

Características farmacológicas: el mecanismo de acción de la olanzapina, como el de otras drogas eficaces en la esquizofrenia, es desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia de esta droga en la esquizofrenia es mediada a través de una combinación de antagonismo sobre receptores de dopamina y serotonina tipo 2 (5HT₂). El mecanismo de acción de la olanzapina en el tratamiento de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I es desconocido.

La olanzapina es un antagonista con una alta afinidad de unión por los siguientes receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A/2C}, 5HT₆ (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 afinidad media 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).

El antagonismo sobre receptores distintos a los de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos terapéuticos y colaterales de la olanzapina. El antagonismo de la olanzapina sobre los receptores muscarínicos M₁₋₅ puede explicar sus efectos anticolinérgico-símiles. El antagonismo de la olanzapina sobre los receptores histamínicos H₁ puede explicar la somnolencia observada con esta droga. El antagonismo de la olanzapina por los receptores adrenérgicos α₁ puede explicar la hipotensión ortostática observada con esta droga.

LABORATORIOS CASASCO S.A.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A. I.C.
DR. HECTOR HERNANDEZ FERRAUTI
FARMACEUTICO
CO DIRECTOR TECNICO
MAT. POP. 14.000
IF-2018-29591002-APN-DERM#ANMAT

Farmacocinética: tras la administración oral como monoterapia la olanzapina es bien absorbida y alcanza concentraciones pico en aproximadamente 6 hs. Es eliminada extensamente por metabolismo de primer paso, con aproximadamente 40% de la dosis metabolizada antes de alcanzar la circulación sistémica. Los alimentos no afectan la tasa o la magnitud de la absorción de olanzapina. La olanzapina demuestra cinética lineal dentro del rango clínico de dosis. Su vida media es de 21 a 54 hs (entre percentilos 5 y 95; media de 30 hs), y el clearance plasmático aparente es de 12 a 47 L/h (entre percentilos 5 y 95; media de 25 L/h). La administración de olanzapina lleva a una concentración estable en aproximadamente una semana, siendo el doble de la concentración tras dosis únicas. La concentración plasmática, vida media y clearance de olanzapina puede variar entre individuos sobre la base del sexo, edad y hábito de fumador.

La olanzapina se distribuye extensamente a través del cuerpo, con un volumen de distribución de unos 1000 litros. Se encuentra unida a proteínas plasmáticas en un 93% en un rango de concentraciones de 7 a 1100 ng/ml, ligándose primariamente a albúmina y a la glicoproteína α_1 - ácida.

Tras una dosis oral única de la olanzapina marcada con ^{14}C , el 7% de la dosis se recupera en la orina como droga inalterada, indicando que la olanzapina es altamente metabolizada. Aproximadamente 57% y 30% de la dosis fue recuperada en la orina y heces respectivamente. En el plasma, la olanzapina representó sólo el 12% del ABC para la radioactividad total, indicando exposición significativa a los metabolitos. Tras múltiples dosis, los metabolitos circulantes principales fueron el 10-N-glucuronido, presente en el estado estable como 44% de la concentración de olanzapina, y 4'-N-desmetil olanzapina, presente en el estado estable como 31% de la concentración de olanzapina. Ambos metabolitos carecen de actividad farmacológica a las concentraciones observadas.

La glucuronidación directa y la oxidación mediada por el citocromo P450 (CYP) son las vías metabólicas primarias de la olanzapina. Estudios in vitro sugieren que CYP 1A2 y 2D6, y el sistema monooxigenasa que contiene flavina están involucrados en la oxidación de la olanzapina. La oxidación mediada por CYP2D6 parece ser una vía metabólica menor in vivo, ya que el clearance de olanzapina no está reducido en sujetos con deficiencia de esta enzima.

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 per-se produzca un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina. Las características farmacocinéticas de la olanzapina se mantuvieron en pacientes con deficiencia renal grave y en individuos

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
ADRIANA C. GARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
IF-2018-29591002-ARN-DEMA#ANMAT
MAT 14 573

normales, lo que indica que no se requieren ajustes de la dosis según el filtrado glomerular. Además, la olanzapina no se elimina con 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 Childs Pugh) reveló un efecto poco importante en la farmacocinética de la olanzapina.

Respecto de los pacientes geriátricos, en un estudio con 24 sujetos sanos la vida media de eliminación de la olanzapina fue 1.5 veces mayor en pacientes ≥ 65 años que en sujetos de menor edad. La administración en pacientes añosos debe efectuarse con cautela, especialmente si existen otros factores que pueden adicionalmente influenciar el metabolismo y/o la sensibilidad farmacodinámica.

Respecto del sexo, el clearance de olanzapina es un 30% inferior en mujeres. Sin embargo, no hubo diferencias aparentes en cuanto a efectividad o efectos adversos entre hombres y mujeres. No deberían requerirse modificaciones basadas en el género.

Si bien el clearance de olanzapina es aproximadamente 40% mayor en fumadores que en

no fumadores, no se recomiendan modificaciones en la dosis en forma rutinaria.

Estudios in vivo han demostrado que la exposición es similar en japoneses, chinos y caucásicos, especialmente tras la normalización de las diferencias de peso corporal. No se recomiendan entonces modificaciones por la raza.

La combinación de factores tales como la edad, el tabaquismo y el sexo de los pacientes puede causar diferentes farmacocinéticas 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 enlentescan el metabolismo de la olanzapina (ver Posología y Modo de administración).

En adolescentes entre 13 y 17 años se ha observado en estudios clínicos que la mayoría de los mismos fueron no fumadores que tenían un peso corporal promedio más bajo, lo que resultó en una exposición promedio mayor para olanzapina en comparación con adultos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.
Dr. HECTOR HERNAN FERRAUTI
FARMACÉUTICO
IF-2018-29591002-APN-DERM#ANMAT

Posología y Modo de administración

Esquizofrenia y trastornos relacionados: la dosis inicial recomendada para olanzapina es de 10 mg/día, administrada en la dosis única diaria independientemente de las 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 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.

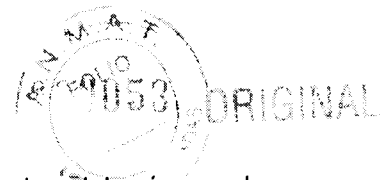
En esta indicación, la efectividad de la administración oral de olanzapina fue establecida en estudios clínicos controlados de 6 semanas de duración. La efectividad del tratamiento de mantenimiento en pacientes que respondieron a la droga y estables por lo menos 8 semanas fue estudiada hasta por 8 meses 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.

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 las 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 a 20 mg por día. Los ajustes de dosis en más o en menos generalmente deben tener lugar a intervalos de 5 mg sólo después de una adecuada evaluación clínica y deberían 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. Asociada a litio o valproato, la eficacia fue probada en estudios de 6 semanas de duración.

Prevención de recurrencia en pacientes con trastorno bipolar Tipo I y que han respondido adecuadamente a la olanzapina, en un episodio maniaco o mixto agudo, cuando fue usada como monoterapia o en combinación: pacientes que han venido recibiendo olanzapina para el tratamiento de manía aguda deben inicialmente continuar con la terapia para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar a la misma dosis. Para pacientes que se encuentran en remisión, la dosis inicial sugerida de olanzapina es de 10 mg una vez al día. 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. La olanzapina puede ser administrada con o sin comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

ADRIANA C. CARAMÉS
APODERADALABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. HECTOR HERNÁNDEZ FERRAUTI
FARMACEUTICO
CO DIRECTOR
IF-2018-29591002-APN-DERM#ANMAT



El médico que decida usar olanzapina por períodos prolongados deberá reevaluar periódicamente la utilidad de la terapia a largo plazo.

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 a 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, edad avanzada, no fumador) que podrían retardar el metabolismo de la olanzapina. La olanzapina no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años de edad.

Contraindicaciones

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

Advertencias y Precauciones

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 autónoma (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden ser creatinina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) 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 tanta 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.

LABORATORIOS CABASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CABASCO S.A.I.C.
DR. HECTOR HERNAN FERRAUTI
IF-2018-29591082-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

Si un paciente desarrolla signos y síntomas que indican SNM o presenta temperatura elevada inexplicable sin otros síntomas clínicos de SNM debe interrumpirse el uso de todas las drogas antipsicóticas, incluida la olanzapina. Si un paciente requiere terapia con antipsicóticos después de recuperarse del síndrome, 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 incluye movimientos disquinéticos involuntarios potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia de este síndrome parece ser mayor entre personas de edad avanzada, especialmente mujeres, 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. 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 asociada al tratamiento. Se cree que el riesgo de padecer disquinesia tardía y la probabilidad de que ésta se vuelva irreversible son mayores al aumentar 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. Estos síntomas pueden deteriorarse temporalmente o incluso surgir después de la administración 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
ADRIANA C. CAJAMES

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
IF-2018-29591002-ARN-DERM#ANMAT
FARMACIA...
MAT...

ORIGINAL

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 baja y la menor duración de tratamiento que logre una respuesta clínica satisfactoria. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Mortalidad incrementada en pacientes añosos con psicosis relacionadas con demencia: los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen un mayor riesgo de muerte. Por lo tanto, la olanzapina no se debe utilizar en el tratamiento de pacientes añosos con síntomas psicóticos y diagnóstico de demencia.

Reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS-por Drug Reaction With Eosinophilia And Systemic Symptoms): los pacientes que toman productos con olanzapina pueden desarrollar un cuadro de fiebre con erupción cutánea e inflamación de ganglios linfáticos o edema en la cara; estos síntomas juntos son comúnmente observados en DRESS. Si éste ocurre deben buscar inmediata ayuda médica. El médico debe inmediatamente suspender el tratamiento con olanzapina si se sospecha un cuadro de DRESS. Cuando prescriban esta medicina deben explicar estos síntomas y signos a los pacientes e indicarles que si se presentaran deben buscar inmediata asistencia médica. DRESS puede comenzar como una erupción que se extiende a todas las partes del cuerpo e incluir fiebre, agrandamiento de ganglios linfáticos y edema de la cara; causa también un aumento en el recuento de leucocitos eosinófilos; puede ocasionar lesión de órganos, incluyendo el hígado, los riñones, pulmones, corazón o páncreas, e incluso conducir a la muerte.

Índices de función hepática: ocasionalmente se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las transaminasas hepáticas, ALT y AST, especialmente al comienzo del tratamiento. Durante el posmercado de olanzapina rara vez se han recibido reportes de hepatitis. Muy raros casos de daño hepático mixto o colestático han sido también comunicados durante dicho período. Se deberá tener cuidado en pacientes con ALT y/o AST elevadas, en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática, en pacientes con enfermedades preexistentes asociadas con deficiencia hepática y en pacientes que reciben fármacos potencialmente hepatotóxicos. En el caso de ALT y/o AST elevadas durante el tratamiento, deberá organizarse un seguimiento y considerarse una reducción en la dosis.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. HECTOR HERNANDEZ FERRAUTI
FARMACÉUTICO
IF-2018-29591002, APN- DERM#ANMAT



ORIGINAL

Hiper glucemia y Diabetes Mellitus: existe una prevalencia aumentada de diabetes en pacientes con Esquizofrenia. Se han registrado episodios de hiper glucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte en pacientes bajo antipsicóticos atípicos. Las anomalías de la glicemia y su relación con antipsicóticos son de difícil evaluación 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.

Dado estos factores que complican el cuadro, no es posible entender por completo la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los efectos adversos relacionados con la Hiper glucemia. No obstante, los estudios epidemiológicos sugieren que existe un mayor riesgo de Hiper glucemia en pacientes que reciben los antipsicóticos atípicos, y no se dispone de cálculos exactos sobre el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con la Hiper glucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben evaluarse regularmente a fin de detectar hiper glucemias.

Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (p.ej. obesidad, historia familiar de diabetes) que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un examen de glucemia en ayunas al comienzo de la terapia y periódicamente durante el tratamiento.

Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser evaluado en busca de síntomas de Hiper glucemia tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollen síntomas de Hiper glucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de la glicemia en ayunas. En algunos casos la Hiper glucemia se resuelve al suspender el antipsicótico; sin embargo, algunos pacientes tienen que continuar el tratamiento antidiabético a pesar de haber suspendido el fármaco bajo sospecha.

Alteraciones en los lípidos circulantes: en estudios placebo-controlados en pacientes tratados con olanzapina se observaron alteraciones indeseables en los lípidos circulantes (ver Reacción Adversa) Se recomienda realizar un apropiado monitoreo clínico.

Eventos adversos cerebrovasculares incluyendo ataques en pacientes de edad avanzada con Demencia: eventos adversos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal, fueron reportados en estudios clínicos con olanzapina en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con Demencia.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. HECTOR HERNAN FERRAUTI
IF-2018-29591002-APN-DIEM#ANMAT
CO. DIREN. FARMACIA
MAT. FARMACIA 679



ORIGINAL

En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de eventos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3% vs 0,4% respectivamente). 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. Raramente se ha informado la aparición de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina.

Índices hematológicos: al igual que con otros neurolepticos, se deberá tener precaución en pacientes con leucopenia por cualquier causa; en pacientes con antecedentes de depresión/toxicidad de la médula ósea inducida por fármacos, en pacientes con depresión de la médula ósea causada por enfermedad concomitante, terapia de radiación o quimioterapia; en pacientes con eosinofilia o con enfermedades mieloproliferativas. En ensayos clínicos, un número significativo de pacientes con neutropenia o historia de agranulocitosis relacionada con clozapina, recibieron olanzapina sin recurrencias.

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. La olanzapina deberá ser utilizada con especial cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
FARMACIA CASASCO S.A.I.C.
IF-2018-29591002-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, o anomalías de la conducción) enfermedad cerebrovascular, y condiciones que predispondrían a los pacientes a hipotensión.

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

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 la capacidad de alterar la termorregulación. 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 ileo 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, y toda terapia farmacológica debe ir acompañada de una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo. El médico debe recetar la menor cantidad

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. HECTOR ANTONIO FERRAUTI
IF-2018-29591002-APN-DERMA/ANMAT



ORIGINAL

posible de comprimidos que sea necesaria para el buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

Lactosa: los comprimidos de olanzapina contienen lactosa.

Antagonismo dopaminérgico: debido a que la olanzapina exhibe antagonismo dopaminérgico in vitro, podría antagonizar los efectos de la levodopa y agonistas dopaminérgicos. No se recomienda el uso de olanzapina en el tratamiento de psicosis asociada a agonistas dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson. En ensayos clínicos con pacientes con psicosis inducida por drogas (agonista dopaminérgico) asociada a la enfermedad de Parkinson, se informó el empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y las alucinaciones fueron comunicadas muy comúnmente y más frecuentemente con respecto a placebo. En estos ensayos, los pacientes permanecieron con la dosis efectiva más baja de medicación antiparkinsoniana (agonista dopaminérgico) antes de comenzar el estudio y permanecieron con la misma dosis y medicación a lo largo del estudio.

Se administró olanzapina 2,5 mg/kg y se tituló un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Actividad sobre el SNC en general: dados los efectos principales de la olanzapina sobre el SNC, se deberá tener precaución cuando se la administra combinada con otras drogas de acción central incluyendo alcohol.

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría en la condición clínica del paciente puede llevar de varios días a algunas semanas. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente durante este período.

Intervalo Qt: en estudios clínicos, la olanzapina no estuvo asociada con un aumento persistente en los intervalos QT absolutos. Sólo 8 de los 1.685 pacientes tuvieron aumento del intervalo QTc en varias ocasiones. Sin embargo, al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución cuando se prescribe olanzapina con fármacos que aumenta el intervalo QTc, especialmente en ancianos.

Interacciones medicamentosas

Efectos de otros fármacos sobre la olanzapina

El metabolismo de la olanzapina se puede ver afectado por inhibidores o inductores de las isoformas del citocromo P450, especialmente la actividad del CYP2D6. El clearance de la olanzapina fue incrementado por el tabaco y la administración concomitante de la carbamazepina, los que inducen la actividad del CYP2D6.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

ADRIANA C. CARAMÉS
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
FARMACIA FERRAULTI
FARMACIA TECNICA
IF-2018-29591002-APN/DERMAT/ANMAT



ORIGINAL

Conocidos potentes inhibidores de la actividad del CYP1A2 pueden disminuir el clearance de la olanzapina. La olanzapina no es un inhibidor de la actividad del CYP1A2. La farmacocinética de la teofilina, una droga que es metabolizada principalmente por el CYP1A2, no es alterada por la olanzapina. Los agentes que inducen enzimas del tipo CYP1A2 o glucuronil transferasa, tales como ome-prazol y rifampicina, pueden causar un aumento en la depuración de olanzapina. Los inhibidores de la CYP1A2 podrían inhibir potencialmente la eliminación de olanzapina. A pesar de que la olanzapina es metabolizada por múltiples sistemas enzimáticos, la inducción o la inhibición de una sola enzima puede alterar la depuración de olanzapina. Por lo tanto, tal vez sea necesario considerar un aumento de la dosis (para inducción) o una disminución de la dosis (para inhibición) cuando se administran fármacos específicos.

Carbón vegetal: la administración de carbón vegetal activado (1 g) redujo la C_{max} 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.

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.

Carbamazepina: la terapia con carbamazepina (200 mg – dos veces por día) aumenta un 50% 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 puede ocasionar un aumento aún mayor de la depuración de olanzapina.

Etanol: 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.

Fluoxetina: la fluoxetina (dosis única de 60 mg ó 60 mg diariamente durante 8 días) produce un pequeño aumento (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.

Fluvoxamina: la fluvoxamina, un inhibidor del citocromo CYP1A2, disminuye la depuración de olanzapina. Esto produce un aumento promedio en el nivel C_{max} de olanzapina de 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en hombres fumadores luego

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. HECTOR FERNAN FERRAUTI
IF-2018-29591002-AR-UBER-ANMAT
MAY 14 573



de tomar fluoxamina. El aumento promedio en el área bajo la curva 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.

Efectos de la olanzapina sobre otros 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.

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: una serie de estudios in vitro en los que se utilizaron microsomas hepáticos humanos revelaron que la olanzapina tiene un bajo potencial para inhibir la glucuronidación, vía metabólica principal del valproato. Más aún, el valproato tiene poco efecto en el metabolismo de la olanzapina in vitro. In vivo, 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.

Lorazepam: la administración de lorazepam intramuscular (2 mg) 1 hora después de la olanzapina intramuscular inyectable (5 mg) no afectó de manera significativa la farmacocinética de la olanzapina, el lorazepam no conjugado o el lorazepam total. No obstante, esta co-administración de lorazepam intramuscular y olanzapina intramuscular inyectable aumentó la somnolencia que se observó con cualquiera de esos medicamentos en forma individual.

Otros: la administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética de la imipramina o de su metabolito activo desipramina ni de la warfarina. La administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la cinética del diazepam y su metabolito activo N-desmetildiazepam ni del etanol o del bipérideno. No obstante, la coadministración de diazepam o etanol con olanzapina potenció la hipotensión ortostática que se observa con el uso de olanzapina. La administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la farmacocinética de la teofilina ni de sus metabolitos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CÁRAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. HECTOR FERNAN FERRAUTI
FARMACEUTICO
D.C. DIRECTOR TECNICO
M.T. PROF. 22.673
IF-2018-29591002-APN/DERM#ANMAT

La olanzapina tiene una actividad antagonista α -1 adrenérgica. Se debe tener cuidado en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos que disminuyen la presión sanguínea por mecanismos diferentes al antagonismo α -1 adrenérgico.

Embarazo: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados con olanzapina en mujeres embarazadas. Las mujeres tratadas con la olanzapina deberán notificar a su mé-dico si quedan embarazadas o intentan quedar embarazadas. No obstante, debido a la limitada experiencia en humanos, esta droga 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 deter-minó 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). Se deberá suspender la lactancia en caso de que el médico considere necesario el uso de la droga.

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 niños y adolescentes: en comparación con los estudios clínicos en adultos, estudios bien controlados con olanzapina en adolescentes de 13 a 17 años (268 pacien-tes, dosis 2,5 a 20 mg/día) han demostrado en éstos una mayor ganancia de peso, sedación, e incrementos en colesterol, triglicéridos, prolactina y transaminasas. Cuando se decide entre los tratamientos alternativos disponibles para adolescentes, los clínicos deberían considerar el potencial aumentado (en adolescentes respecto de adultos) para el aumento de peso e hiperlipidemia. Los clínicos deberían considerar los riesgos poten-ciales a largo plazo cuando prescriben esta droga en adolescentes, y en muchos casos esto lo puede llevar a considerar la prescripción de otras drogas como primera elección en adolescentes.

La seguridad y la efectividad de la olanzapina en pacientes menores de 13 años de edad no han sido establecidas.

Uso en pacientes de edad avanzada: 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 de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes. Estudios en pacientes de edad avanzada 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

IF-2018-29591002-APR-DEPM#ANMAT



ORIGINAL

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 o aumentar la respuesta a la olanzapina deberían dar lugar a la consideración de una dosis inicial más baja para cualquier paciente de edad avanzada.

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 automóviles.

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

Carcinogénesis: sobre la base de los resultados de los estudios con administración oral en ratones y ratas, se llegó a la conclusión de que la olanzapina no es carcinogénica. Sólo se observó un aumento en la incidencia de adenocarcinoma mamario en ratas y ratones hembras. Este es un hallazgo común entre los roedores tratados con agentes que aumentan la secreción de prolactina y no tiene significancia directa en humanos.

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.

La olanzapina no tuvo efectos teratogénicos. 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. En los estudios de olanzapina en animales, los principales efectos hematológicos fueron: citopenias periféricas ocasionales en perros a los que se administró altas dosis de olanzapina (24 a 30 veces la dosis diaria máxima en humanos), leucopenia dosis-dependiente en ratones, y linfopenia secundaria a un estado nutricional comprometido en ratas. Unos pocos perros tratados con dosis entre 24 y 30 veces la dosis diaria máxima en humanos desarrollaron neutropenia o anemia hemolítica reversibles entre 1 y 10 meses de tratamiento. Los efectos sobre los parámetros hematológicos en cada especie involucraron células sanguíneas circulantes y no hubo evidencia de citotoxicidad de médula ósea en ninguna de las especies.

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMÉS
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. HECTOR HERNAN FERRAUTI
IF-2018-29591002-APN-IPERM#ANMAT



ORIGINAL

promedio fueron aproximadamente de 210 mg/kg (ratones) y 175 mg/kg (ratas). Los perros toleraron una dosis oral única hasta 100 mg/kg sin mortalidad. Los signos clínicos incluyeron sedación, ataxia, temblores, aumento de la frecuencia cardíaca, dificultad respiratoria, miosis y anorexia. En monos, dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg provo-caron postración y, con dosis más elevadas, semi-inconciencia.

Toxicidad con dosis repetidas: en ensayos de hasta 3 meses de duración en ratones y de hasta 1 año en ratas y perros, los efectos predominantes fueron depresión del SNC, efectos anticolinérgicos y trastornos hematológicos periféricos. Se desarrolló 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 inclu-yeron disminución del peso de los ovarios y el útero y cambios morfológicos en el epitelio vaginal y en la glándula mamaria.

Toxicidad hematológica: en cada especie, 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 reversible, trombocitopenia, o anemia 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 citopénicos, no se observaron efectos no deseados sobre las células progenitoras y proliferativas en la médula ósea.

Toxicidad reproductiva: la olanzapina no tuvo efectos teratogénicos. La sedación afectó el apareamiento de las ratas macho. Los ciclos menstruales se vieron afectados con dosis de 1,1 mg/kg (3 veces la dosis máxima utilizada en humanos) y los parámetros de reproducción se vieron afectados en ratas que recibieron 3 mg/kg (9 veces la dosis máxi-ma utilizada en humanos). En la progenie de ratas tratadas con olanzapina, se observaron demoras en el desarrollo fetal, así como también reducciones transitorias en los niveles de actividad.

Abuso y dependencia

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 recomen-dada 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/m². La olanzapina no ha sido estudiada sistemáticamente en seres humanos para determinar su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMES
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2018-29591002-APROBADA
ADRIANA FERRAUTI
COMISARIO TÉCNICO
MAT. PROC. 14.574



ORIGINAL

bien los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia, 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 ej., desarrollo de tolerancia, aumentos en las dosis. conducta adictiva).

Reacciones adversas: la Tabla siguiente enumera la incidencia de las reacciones adversas emergentes por tratamiento que ocurrieron en 2% ó más de los pacientes tratados con olanzapina oral en dosis $\geq 2,5$ mg/día y con una incidencia mayor que el placebo, quienes participaron en la fase aguda de estudios controlados con placebo.

Tabla

Reacciones adversas emergentes por tratamiento: incidencia en estudios clínicos de corta duración controlados con placebo con olanzapina oral

Placebo Sistema Corporal/Reacciones Adversas (N=294)	Porcentaje de Pacientes con eventos comunicados	
	Olanzapina (N = 532)	
Cuerpo total		
Lesión accidental	12	8
Astenia	10	9
Fiebre	6	2
Lumbalgia	5	2
Dolor de pecho	3	1
Sistema Cardiovascular		
Hipotensión postural	3	1
Taquicardia	3	1
Hipertensión	2	1
Sistema Digestivo		
Boca seca	9	5
Constipación	9	4
Dispepsia	7	5
Vómitos	4	3
Hiperorexia	3	2
Sistema Hemolinfático		
Equimosis	5	2

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
DR. HECTOR BERNAN TERRAUTI
FARMACÉUTICO
IF-2018-29591002-APEN/ERIM#ANMAT



Desórdenes metabólicos y nutricionales

Aumento de peso	5	3
Edema periférico	3	1

Sistema Músculoesquelético

Dolor en extremidades (no articular)	5	3
De los articular	5	3

Sistema Nervioso

Somnolencia	29	13
Insomnia	12	11
Vértigos	11	4
Marcha anormal	6	1
Temblor	4	3
Acatisia	3	2
Hipertonía	3	2
Trastornos en el habla	2	1

Frecuentes (>10%): los eventos adversos más frecuentes asociados al uso de olanzapina en los ensayos clínicos con pacientes adultos fueron somnolencia y aumento de peso. Los niveles plasmáticos de prolactina aumentaron en el 34% de los pacientes tratados con olanzapina, pero estos aumentos fueron moderados y transitorios (el punto final promedio no estuvo por encima del límite superior normal y no fue estadísticamente significativa la diferencia con el placebo) y las manifestaciones clínicas asociadas (ej., ginecomastia, galactorrea y agrandamiento de las mamas) fueron ocasionales. En la mayoría de los pacientes, los niveles se normalizaron sin interrumpir el tratamiento.

Ocasionales (<10% y ≥1%): los efectos no deseados ocasionales asociados con el uso de olanzapina en los trabajos clínicos fueron mareos, astenia, acatisia, aumento del apetito, edema periférico, hipotensión ortostática, constipación y sequedad bucal. Ocasionalmente se observó eosinofilia asintomática.

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

Ocasionalmente se ha observado en los ensayos clínicos niveles de glucemia ≥200 mg/dl en cualquier momento del día (indicador de diabetes potencial) y glucemias ≥ 160 mg/dl pero <200 mg/dl en cualquier momento del día (indicador de hiperglucemia potencial) en pacientes con niveles de glucemia basal ≤140 mg/dl.

En estudios clínicos con adultos de hasta 12 semanas de duración, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron un incremento promedio de 22 mg/dl en sus valores de triglicéridos en ayunas comparado con la disminución promedio de 7 mg/dl que tuvieron los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes tratados con

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
 ADRIANA C. CARAMES
 APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
 DIRECTOR GENERAL
 DIRECTOR TECNICO
 IF-2018-29591002-AR-DERM#ANMAT

olanzapina, 8,1% fueron de valores normales a elevados, contrario al 3,0% que se observó en los pacientes tratados con placebo. Ambas diferencias estadísticamente significativas.

Para los valores de colesterol total en ayunas, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron un incremento promedio de 6 mg/dL comparado con la disminución promedio de 7 mg/dL que tuvieron los pacientes tratados con placebo lo cual fue una diferencia estadísticamente significativa. Entre los pacientes tratados con olanzapina, 2,8% fueron de valores normales a elevados, contrario al 1,6% que se observó en los pacientes tratados con placebo lo cual no fue una diferencia estadísticamente significativa.

Para los valores de colesterol LDL en ayunas, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron un incremento promedio de 4 mg/dL comparado con la disminución promedio de 5mg/dL que tuvieron los pacientes tratados con placebo lo cual fue una diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencia en la proporción de pacientes cuyos valores cambiaron de normales a elevados entre los pacientes tratados con olanzapina y los tratados con placebo.

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.

Los resultados de lípidos en ayunas observados en estudios placebo-controlados en adolescentes (edades entre 13 y 17 años) son similares a los observados en adultos.

Efectos adversos en poblaciones especiales: los eventos adversos frecuentes ($\geq 10\%$) asociados con el uso de olanzapina en estudios clínicos con pacientes añosos con psicosis relacionadas con demencia fueron la alteración de la marcha y caídas.

Los eventos adversos ocasionales ($< 10\%$ y $\geq 1\%$) asociados con el uso de olanzapina en pacientes añosos con psicosis relacionadas con demencia fueron incontinencia urinaria y neumonía.

En estudios clínicos en pacientes con psicosis inducidas por medicamentos (agonistas dopaminérgicos) relacionadas con enfermedad de Parkinson fue comunicado, 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-29591002-APN-DEPM#ANMAT

CO.DIRECCIÓN TÉCNICO
MAT. PER. 14.573



ORIGINAL

una dosis de 2,5 mg/día y fue titulada hasta un máximo de 15 mg/día según el criterio médico.

En cinco estudios placebo-controlados de olanzapina en pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia (n=1184), los siguientes efectos adversos que surgieron durante el tratamiento fueron reportados en pacientes tratados con olanzapina con una incidencia de por lo menos 2% y significativamente más que en los pacientes tratados con placebo: caídas, somnolencia, edema periférico, marcha anormal, incontinencia urinaria, letargia, aumento de peso, astenia, pirexia, neumonía, boca seca y alucinaciones visuales. La tasa de discontinuación debido a los efectos adversos fue significativamente más alta con olanzapina que con placebo (13% vs 7%).

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 Fotosensibilidad			X		
1, 11, 13 Aumento de peso	X				
2, 13 Fatiga		X			
Cardiovascular					
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	11X	X			
3 Hepatitis					X
3 Aumento del apetito	11X	X			
3 Pancreatitis					X
Desórdenes hepatobiliares					
3 Hepatitis				X	
3 Ictericia					X
Metabólico					
3 Coma diabético					X
3,4 Cetoacidosis diabética					X
3 Hiperglucemia					X
3,5 Hipertrigliceridemia					X
3,8 Hipercolesterolemia					X
2. Edema periférico		X			
Sistema músculo-esquelético					
3 Rabdomiólisis					X
Sistema nervioso					

LABORATORIOS CASABCO S.A.I.C.
 ADRIANA C. CARAMES
 APODERADA

LABORATORIOS CASABCO S.A.I.C.
 Dr. HECTOR J. FERRAUTI
 IF-2018-29591007-APN-DERMA
 SO. DIRECC. 11/12/18



ORIGINAL

8 Marcha anormal	X				
Caidas	X				
Acatisia		X			
2, 13 Vértigo		X			
3 Convulsiones				X	
2 Somnolencia	X				
9 Alucinaciones	X				
9,10 Sintomatología Parkinsoniana	X				
11 Desorden del habla		X			
11 Temor y Temblores	X				
Sistema Respiratorio					
8 Neumonía		X			
Piel y apéndices					
3 alopecia					X
3 Rash				X	
Sistema urogenital					
8 Incontinencia urinaria		X			
3 Priapismo					X
Química clínica					
1 Aumento ALT		X			
1 Aumento AST		X			
3 Aumento fosfatasa alcalina					X
3 Aumento de la bilirubina total					X
1,13 Aumento de la prolactina	X				
1 Glucemia ≥ 160 mg/dl y < 200 mg/dl (hiperglucemia potencial) en cualquier momento del día		X			
1 Glucemia ≥ 200 mg/dl (diabetes potencial) en cualquier momento del día		X			
1,14 Colesterol Total: valores en ayunas normales a elevados (< 200 mg/dL a ≥ 240 mg/dL)		X			
1,15 Triglicéridos: valores en ayunas normales a elevados (< 150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL)		X			
Hematología					
1 Eosinofilia		X			
3 Leucopenia (incluyendo neutropenia)				X	
3 Trombocitopenia					X

- 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. Incluye embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda.
- 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 de edad avanzada con psicosis.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
 ADRIANA C. CARAMES
 REPRESENTANTE LEGAL

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. HECTOR HERNAN FERRAUTI
 COORDINADOR TECNICO
 IF-2018-29591002-APN-DERM#ANMAT

	≥ 10%	< 10% y ≥ 1%	< 1% y ≥ 0,1%	< 0,1% y ≥ 0,01%
Química clínica				
Triglicéridos: valores en ayunas normales a elevados (<150 mg/dL a ≥200 mg/dL)	X (12.4%)			

1 Representa un grupo de MedDRA que incluye los siguientes términos: hipersomnolia, letargia, sedación y somnolencia.

2 rango de referencia COVANCE:

	Bajo	Alto
Mujeres (≥ 13 - ≤ 17.999 años)	6	34 (U/L)
Hombres (≥ 13 - ≤ 17.999 años)	6	43 (U/L)

3 rango de referencia COVANCE:

	Bajo	Alto
Mujeres (≥ 13 - ≤ 17.999 años)	10	40 (U/L)
Hombres (≥ 13 - ≤ 17.999 años)	10	40 (U/L)

4 rango de referencia COVANCE:

	Bajo	Alto
Mujeres (≥ 13 - ≤ 17.999 años)	3	21 (U/L)
Hombres (≥ 13 - ≤ 17.999 años)	3	21 (U/L)

5 rango de referencia COVANCE:

	Bajo	Alto
Mujeres (≥ 13 - ≤ 17.999 años)	0	33 (U/L)
Hombres (≥ 13 - ≤ 17.999 años)	0	51 (U/L)

6 rango de referencia COVANCE para Prolactina según publicación de Wiedemann y Jonetz-Mentzel (1993):

Mujeres 12 a 14 años: 2.52 – 16.90 ng/mL.
14 a 19 años: 4.20 – 39.00 ng/mL

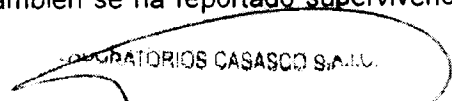
Hombres 12 a 14 años: 2.84 – 24.00 ng/mL
14 a 19 años: 2.76 – 16.10 ng/mL

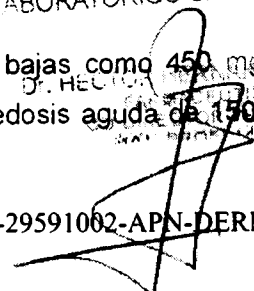
Sobredosificación

Signos y síntomas

Los síntomas más comunes (incidencia ≥10%) relacionados con la 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 cardíaca (< 2% de los casos de sobredosis) e insuficiencia cardiopulmonar.

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


ADRIANA C. CARAMES
 APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. Héctor Ferrauti
 NICO

IF-2018-29591002-APN-DERM#ANMAT



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 agonista β ya que la estimulación β adrenérgica puede empeorar la hipotensión.

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación

ENOLEX – Olanzapina 2,5; 5 y 10 mg: envases con 10, 14, 28, 30, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco al abrigo de la luz, a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 56.719

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. HECTOR HERNAN FERRAUTI
FARMACÉUTICO
CO.DIRECTOR TÉCNICO
MAT. DERM. S. 2000

IF-2018-29591002-APN-~~DERM~~#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-29591002-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Junio de 2018

Referencia: prospectos 4907-18-7 Certif 56719

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.21 09:39:06 -03'00'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.21 09:39:07 -03'00'