



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

DISPOSICIÓN Nº

0390

BUENOS AIRES, 18 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020555-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MIDAX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5mg - 5mg - 10mg; MIDAX IM / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10mg; aprobada por Certificado Nº 46.134.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



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

DISPOSICIÓN N° 0390

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 443 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIDAX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5mg - 5mg - 10mg; MIDAX IM / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10mg, aprobada por Certificado N° 46.134 y Disposición N° 1957/97, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 98 a 125, 127 a 154 y 156 a 183, para los Comprimidos Recubiertos



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

DISPOSICIÓN N°

0390

y de fojas 216 a 241, 243 a 268 y 270 a 295, para Polvo Liofilizado para solución inyectable.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1957/97 los prospectos autorizados por las fojas 98 a 125 y 216 a 241, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

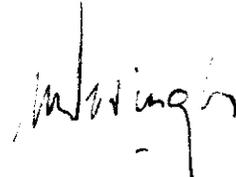
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.134 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020555-10-4

DISPOSICION N° **0390**

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **0390** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.134 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre comercial / Genérico/s: MIDAX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5mg - 5mg - 10mg;
MIDAX IM / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 10mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3276/10.-	Prospectos de fs. 98 a 125, 127 a 154 y 156 a 183, para los Comprimidos Recubiertos y de fojas 216 a 241, 243 a 268 y 270 a 295, para Polvo Liofilizado para solución inyectable, corresponde desglosar de fs. 98 a 125 y de fs. 216 a 241.-

5.
5



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

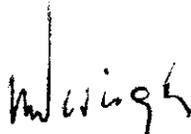
El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de Autorización N° 46.134 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **18 ENE 2011**, del mes de de

Expediente N° 1-0047-0000-020555-10-4

DISPOSICIÓN N° **0390**

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



0390

MIDAX®
Olanzapina
Comprimidos recubiertos

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

Lilly

DESCRIPCIÓN

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

FÓRMULAS

Cada comprimido recubierto de MIDAX 2.5 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de MIDAX 5 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de MIDAX 10 mg contiene:

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

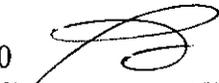
CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

INDICACIONES

La olanzapina está indicada para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de otras psicosis asociadas donde se destacan síntomas positivos (por ej. delirios, alucinaciones, trastorno del pensamiento, hostilidad y recelo) y/o síntomas negativos (ej. aplanamiento afectivo, retracción emocional y social, pobreza del lenguaje). La olanzapina también mejora los síntomas afectivos secundarios comúnmente asociados con la esquizofrenia y trastornos relacionados. La olanzapina es efectiva en el

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

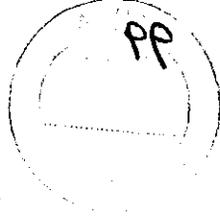

RODRIGO MAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

1/28





mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento continuo en pacientes que han demostrado respuesta al tratamiento inicial.

La olanzapina está indicada para el tratamiento de la manía aguda o episodios mixtos asociados con el desorden bipolar Tipo I. La combinación de olanzapina con litio o valproato está indicada en el tratamiento a corto plazo, de la manía aguda o episodios mixtos en el desorden bipolar Tipo I, con o sin rasgos psicóticos y con o sin cursos cíclicos rápidos en los pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia.

La olanzapina está indicada para la prevención de recurrencia en pacientes con desorden bipolar Tipo I y que han respondido adecuadamente a la olanzapina, en un episodio maníaco o mixto agudo, ya sea como monoterapia o en combinación.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

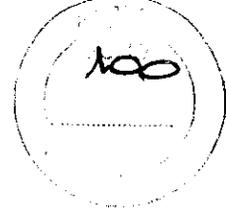
Propiedades farmacodinámicas: La olanzapina es un antipsicótico que demuestra un amplio perfil farmacológico a través de varios sistemas receptores. La olanzapina es un antagonista monoaminérgico selectivo con una alta afinidad de unión por los siguientes receptores: serotoninérgicos 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₆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

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

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

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

Igual que con otros fármacos que tienen eficacia en la esquizofrenia, se desconoce el mecanismo de acción de la olanzapina. No obstante, se ha propuesto que la eficacia de este fármaco en la esquizofrenia está mediada a través de una combinación de antagonismo en receptores de dopamina y serotonina tipo 2 (5HT₂). También se



desconoce el mecanismo de acción de la olanzapina en el tratamiento de los episodios maníacos agudos asociados con el trastorno bipolar I.

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

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

La actividad farmacológica predominante proviene de la olanzapina madre.

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

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

Aunque el hábito de fumar, el sexo y en menor grado la edad pueden afectar el clearance de la vida media de la olanzapina, la magnitud del impacto de estos factores es pequeña en comparación con la variabilidad general entre individuos. No se observaron diferencias significativas en la vida media de eliminación o en el clearance plasmático de la olanzapina en pacientes con insuficiencia renal severa, comparados con pacientes con función renal normal. Aproximadamente el 57% de la olanzapina radiomarcada es excretada en orina, principalmente como metabolitos. Debido a que la olanzapina es metabolizada en forma considerable antes de su excreción y ya que sólo el 7% del fármaco es excretado sin cambio alguno, es improbable que la disfunción renal sin otros factores concomitantes produzca un efecto significativo en la farmacocinética de la

0390



olanzapina. Las características farmacocinéticas de la olanzapina fueron similares en pacientes con deficiencia renal grave y en individuos normales, lo que indica que no se requieren ajustes de la dosis sobre la base del grado de disfunción renal. Además, la olanzapina no se elimina a través de la diálisis. No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal en la eliminación de metabolitos.

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

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

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

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

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

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

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

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

Manía aguda asociada con trastorno bipolar: La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 10 a 15 mg administrada una vez al día como monoterapia ó de 10 mg administrada una vez al día en terapia combinada con litio ó valproato. La olanzapina puede ser administrada independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 5 mg a 20 mg por día. Los ajustes de dosis (aumento /disminución), si están indicados, generalmente deben tener

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

ROBERTO MARTINO
FARMACIA S.A. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

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

4/28



0390

lugar a intervalos de 5 mg sólo después de una adecuada evaluación clínica y debería ocurrir en períodos de tiempo no menores de 24 horas. En esta indicación, la eficacia de Olanzapina como monoterapia ha sido investigada hasta por 4 semanas. Cuando está asociada a Litio o Valproato, la eficacia fue probada en estudios de 6 semanas de duración.

Prevención de recurrencia en pacientes con desorden bipolar Tipo I y que han respondido adecuadamente a la olanzapina, en un episodio maníaco 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 desorden bipolar a la misma dosis. Para pacientes que se encuentran en remisión, la dosis inicial sugerida de olanzapina es de 10mg 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 independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos.

El médico que decida usar MIDAX 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 de 5 mg/día en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada. Puede considerarse una dosis inicial más baja en pacientes que presentan una combinación de factores (sexo femenino, paciente geriátrico, no fumador) que podrían retardar el metabolismo de la olanzapina. La olanzapina no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

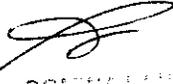
La olanzapina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto y en pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

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

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)


ROBERTO MAURINO
CONFIDENTIAL

Confidencial-


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



103

0390

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

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

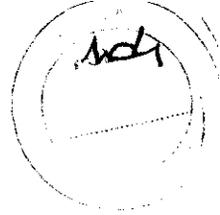
Teniendo en cuenta lo anterior, la olanzapina se debe recetar de tal manera que se reduzca la aparición de disquinesia tardía en la medida de lo posible. El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse en general para pacientes (1) que sufren de una enfermedad crónica cuya respuesta a los agentes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

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

-Confidencial-

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

6/28



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

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

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

Este medicamento no debe ser usado para el tratamiento de los síntomas conductuales de la demencia.

El uso de olanzapina para el manejo de condiciones psicóticas agudas en pacientes geriátricos que también tienen demencia debe estar limitado a un período corto y bajo supervigilancia del especialista.

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

Índices de función hepática: Ocasionalmente se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas, ALT y AST, especialmente al comienzo del tratamiento. Durante el posmercado de olanzapina rara vez se han recibido reportes de hepatitis. Muy raros casos de daño hepático mixto o colestático han sido también

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

ROLANDO MEDIO

-Confidencial-

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

7/28

reportados durante dicho periodo. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se deberá interrumpir el tratamiento con olanzapina. Se deberá tener cuidado y organizar seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevadas, en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática, en pacientes con enfermedades preexistentes asociadas con reserva funcional hepática limitada y en pacientes que reciben fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Hiper glucemia y Diabetes Mellitus:

Existe una prevalencia incrementada de Diabetes en pacientes con Esquizofrenia. Se ha reportado Hiper glucemia, en algunos casos asociado a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos, incluida olanzapina.

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

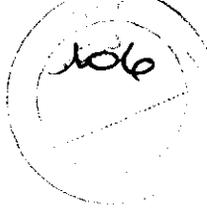
No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiper glucemia, como tampoco el riesgo asociado. No obstante, los estudios epidemiológicos sugieren que existe un mayor riesgo de episodios adversos relacionados con Hiper glucemia y asociados con el tratamiento en pacientes que reciben los antipsicóticos. Aunque los estimados de riesgo relativo son inconsistentes, la asociación entre los antipsicóticos atípicos y el aumento de los niveles de glucosa parecen caer en una constante así como la olanzapina parece tener una mayor asociación que algunos otros antipsicóticos atípicos.

Los médicos deben considerar los riesgos y beneficios cuando prescriban olanzapina a pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes o a aquellos que tienen un nivel incrementado de glucosa en sangre en el límite (en ayunas: 100 – 126 mg/dL, no en ayunas: 140 – 200 mg/dL).

Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (por ejemplo, obesos o con historia familiar de diabetes) que inician un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa y/o a un examen de glucemia en ayunas al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman éste tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición de síntomas que sugieren hiper glucemia (polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Si el paciente desarrolla hiper glucemia se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa y/o a un examen de glucemia en ayunas. En ciertos casos la hiper glucemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco; sin embargo, en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

Alteraciones en los lípidos circulantes: En estudios placebo-controlados en pacientes tratados con olanzapina se observaron alteraciones indeseadas en los lípidos circulantes (veáse REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda realizar un apropiado monitoreo clínico.

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



0390

deben ser monitoreados regularmente respecto de su peso. Ver **REACCIONES ADVERSAS**

Eventos Adversos (EAC), incluyendo accidentes cerebrovasculares, en pacientes geriátricos con Demencia: Se informaron de episodios cerebrovasculares adversos (por ejemplo accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), algunos de ellos de desenlace mortal, en pacientes geriátricos con psicosis relacionadas con demencia que participaron en estudios clínicos con olanzapina.

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

Se les aconseja a los médicos evaluar los riesgos y beneficios del uso de olanzapina en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, teniendo en cuenta los factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares en el paciente individual. 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.

Debido a estos hallazgos de mayor riesgo de eventos adversos cerebrovasculares así como también a los resultados del meta-análisis de ensayos realizados con los antipsicóticos que sugieren un posible aumento en la mortalidad por cualquier causa, el tratamiento sintomático con olanzapina en pacientes geriátricos con demencia se debe restringir al tratamiento de síntomas psicóticos severos o agresión. La duración del tratamiento debe ser tan breve como sea posible en base a necesidades individuales de cada paciente, y el tratamiento solo debe prescribirse si los síntomas no responden a las intervenciones no farmacológicas.

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

Convulsiones: La olanzapina deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que pueden disminuir el umbral de las convulsiones. En la mayoría de los casos, se informaron antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones. Raramente se ha informado la aparición de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina.

Indices hematológicos: Al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución en pacientes con recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos 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 trastornos de hipereosinofilia o con enfermedades mieloproliferativas. En ensayos clínicos, un número

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

CONFIDENCIAL -Confidencial-

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

9/28

ELI LILLY ARGENTINA S.A.
Buenos Aires

0390

107

significativo de pacientes con neutropenia o historia de agranulocitosis relacionada con clozapina, recibieron olanzapina sin recurrencias. Se han comunicado frecuentemente casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato. En los primeros ensayos clínicos orales, treinta y dos pacientes con antecedentes de neutropenia o agranulocitosis relacionadas con la administración de clozapina recibieron olanzapina, sin reducciones en los recuentos basales de neutrófilos

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 o isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, o anormalidades de la conducción), enfermedad cerebrovascular, y condiciones que predispondrían a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) en las cuales el síncope, la hipotensión y/o la bradicardia pueden aumentar los riesgos médicos del paciente.

Infrecuentemente se observó hipotensión postural en pacientes geriátricos durante los ensayos clínicos con olanzapina por vía oral. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda medir periódicamente la presión arterial en pacientes mayores de 65 años de edad.

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

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

Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser monitoreados cuidadosamente para fiebre u otros signos o síntomas de infección y deben ser tratados rápidamente si dichos signos o síntomas aparecen. Pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$) deben discontinuar la olanzapina y deben hacer seguimiento a su recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

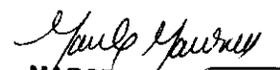
Hiperprolactinemia: Al igual que con otros fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_2 , la olanzapina aumenta los niveles de prolactina y, durante la administración crónica de este fármaco persiste un mínimo aumento.

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

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL


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

10/28

108

0390

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

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

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

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

Suicidio: La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia y al trastorno bipolar, y toda terapia farmacológica debe ir acompañada de una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo. El médico debe recetar la menor cantidad posible de comprimidos que sea necesaria para el buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

Lactosa: Los comprimidos de 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.

Antagonismo dopaminérgico: Debido a que la olanzapina exhibe antagonismo dopaminérgico in vitro, en teoría y como otros antipsicóticos, 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 reportadas 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/día y se tituló hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

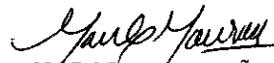
Actividad sobre el SNC en general: Dados los efectos principales de la olanzapina sobre el SNC, se deberá tener precaución cuando se la administra combinada con otras drogas de acción central incluyendo alcohol.

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.

AS

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)


FARMACIA...
SUC...
-Confidencial-


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

11/28



En estudios clínicos, la olanzapina administrada por vía oral 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 pacientes geriátricos, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipocalemia o hipomagnesemia.

Muerte cardíaca: En un estudio observacional retrospectivo, pacientes tratados con antipsicóticos atípicos (incluyendo olanzapina) o antipsicóticos típicos tuvieron un incremento similar (casi dos veces el riesgo) de presumible muerte cardíaca súbita dosis relacionada comparado con el presentado en los pacientes que no usaban antipsicóticos. En reportes posmercado con olanzapina, el evento de muerte cardíaca súbita ha sido reportado muy raramente.

Se han comunicado, muy escasamente (<0.01%), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas ó vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente. Debe considerarse una reducción gradual de la dosis al retirar el tratamiento con olanzapina.

Muy raramente (<0.01%), se ha comunicado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia presentan, a menudo, factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con olanzapina en mujeres embarazadas. Se deberá recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o intentan quedar embarazadas mientras reciben olanzapina. 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. Muy escasamente, se han recibido comunicaciones espontáneas de temblor, hipertonia, letargo y somnolencia en lactantes cuyas madres habían usado olanzapina durante el tercer trimestre.

Lactancia: En un estudio hecho en mujeres sanas que estaban dando de lactar se determinó que la olanzapina era excretada en la leche materna. La media de exposición del infante (mg/kg) en estado constante fue estimada en un 1.8% de la dosis de olanzapina materna (mg/kg). Se deberá recomendar a las pacientes que no amamenten si reciben tratamiento con olanzapina.

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.


 ROMINA LAURINO
 ASISTENTE
 ELI LILLY INTERAMERICA INC
 SUC ARGENTINA


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

110

0390

Uso en Niños y Adolescentes

La seguridad y la efectividad de la Olanzapina en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas. No deberá ser utilizado en esta población hasta tanto se disponga de los datos clínicos pertinentes.

Uso en pacientes geriátricos

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

La presencia de factores que puedan reducir la eliminación farmacocinética o aumentar la respuesta farmacodinámica a la olanzapina deberían dar lugar a la consideración de una dosis inicial más baja para cualquier paciente geriátrico.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y manejar maquinarias

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

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad y toxicidad animal

Carcinogenicidad: 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. Hallazgos significativos en los estudios de oncogenicidad se limitaron a 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 estruales 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 en perros individuales a los que se administró altas dosis de olanzapina (24 a 30 veces la dosis diaria máxima en humanos), reducciones dosis-dependiente de linfocitos y neutrófilos 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

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

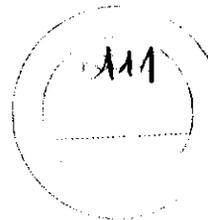
CONFIDENCIAL
LILLY ARGENTINA

-Confidencial-

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

13/28

0390



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

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

Toxicidad hematológica: En 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.

Abuso y drogadependencia

Dependencia física y psicológica: En estudios diseñados prospectivamente para determinar el potencial de abuso y dependencia, la olanzapina demostró tener efectos depresores agudos del SNC pero potencial escaso o nulo de abuso o dependencia física en ratas que recibieron dosis orales de hasta 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos (20 mg) y monos rhesus que recibieron dosis orales de hasta 8 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos sobre una base de mg/m². La olanzapina no ha sido estudiada sistemáticamente en seres humanos para determinar su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia hacia ninguna conducta adictiva, estas observaciones no fueron sistemáticas y, por lo tanto, no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada en qué grado será utilizado erróneamente y/o de manera abusiva un fármaco de acción sobre el SNC una vez comercializado. Por consiguiente, los pacientes deberán ser evaluados minuciosamente respecto de antecedentes de abuso de fármacos, y dichos pacientes deberán ser observados cuidadosamente para determinar signos de uso erróneo o abusivo de la olanzapina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos en las dosis, conducta adictiva).

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

-Confidencial-

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

14/28

0390

112

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 CYP1A2. El clearance de la Olanzapina fue incrementado por el tabaco y la administración concomitante de la Carbamazepina de quienes se sabe inducen la actividad del CYP1A2. Conocidos potentes inhibidores de la actividad del CYP1A2 pueden disminuir el clearance de la Olanzapina. La Olanzapina no es un inhibidor potente 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 omeprazol 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 cambiar de manera significativa 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (ABC) de olanzapina oral en alrededor de 60%. Debido a que no se alcanzan los niveles máximos de olanzapina sino típicamente hasta unas 6 horas después de tomada la dosis, el carbón activado puede ser un tratamiento útil para la sobredosis de olanzapina.

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) produce un aumento de aproximadamente 50% en la depuración de olanzapina. Es probable que este aumento se deba al hecho de que la carbamazepina es un inductor potente de actividad del CYP1A2. La administración de dosis mayores de carbamazepina al día puede ocasionar un aumento aun mayor de la depuración de olanzapina.

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 concentración máxima de olanzapina y una pequeña disminución (media de 16%) en la eliminación de olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad global entre los individuos y, por lo tanto, no se recomienda habitualmente hacer modificaciones de la dosis.

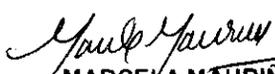
Fluvoxamina.- La fluvoxamina, un inhibidor del citocromo CYP1A2, disminuye la depuración de olanzapina. Esto produce un aumento promedio en el nivel $C_{m\acute{a}x}$ de olanzapina de 54% en mujeres no fumadoras y de 77% en hombres fumadores luego de tomar fluvoxamina. El aumento promedio en el área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

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)



RECIBIDO

-Confidencial-


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

15/28



ELI LILLY ARGENTINA S.A. NO
SECRETARÍA

113

0390

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 vía metabólica principal del valproato: la glucuronidación. 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 biperideno. 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.

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.

INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas en Adultos

Peso corporal

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

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

0390



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

Niveles de Glucosa

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

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

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

Niveles de Lípidos

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

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

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

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

Niveles de Prolactina

En estudios clínicos controlados de hasta 12 semanas de duración se observaron elevaciones de los niveles plasmáticos de prolactina en el 30% de los pacientes tratados

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)


CONFIDENTIAL
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

17/28



con olanzapina comparado con el 10,5% observado en los pacientes tratados con placebo. En la mayoría de éstos pacientes, las elevaciones fueron generalmente moderadas y permanecieron por debajo del doble del límite superior del rango normal.

En pacientes con esquizofrenia los eventos adversos relacionados con la menstruación potencialmente asociados con elevaciones de prolactina¹ fueron comunes (<10% a =1%); tanto las manifestaciones relacionadas con la función sexual como las relacionadas con las mamas fueron infrecuentes (<1% a =0,1%).

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

1 Análisis hasta las 52 semanas de tratamiento

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

Aminotransferasas Hepáticas

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

Eosinofilia

Ocasionalmente se observó eosinofilia asintomática.

Exposición a largo plazo (por lo menos 48 semanas)

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

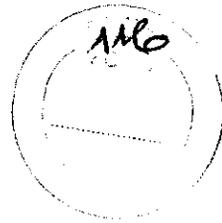
Reacciones adversas en poblaciones especiales:

Los eventos adversos frecuentes ($\geq 10\%$) asociados con el uso de olanzapina en estudios clínicos con pacientes geriátricos 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 geriátricos 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 reportado, muy raramente y más frecuentemente que con placebo, un empeoramiento de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson. También fueron reportadas, muy comúnmente y con mayor frecuencia que con placebo, alucinaciones. En estos estudios, los pacientes debieron estar estables a la dosis efectiva más baja de la medicación anti-Parkinsoniana antes de comenzar el estudio y debieron permanecer con la misma medicación y dosis a lo largo del estudio. La olanzapina comenzó con una dosis de 2,5 mg/día y fue titulada hasta un máximo de 15 mg/día según el criterio del investigador.

3390



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, 14 Aumento de peso	X				
1, 15 aumento de peso ≥ al 7% del peso inicial	X				
1,16 aumento de peso ≥ al 15% del peso inicial	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 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	
3,5,12 Hipertrigliceridemia					X
3,8 12 Hipercolesterolemia					X
2 Edema periférico		X			
Sistema Músculo-esquelético					
3 Rabdomiolisis					X

0390



Sistema Nervioso					
8 Marcha anormal	X				
8 Caídas	X				
2 Acetasia		X			
2,13 Vértigo		X			
3 Convulsiones				X	
2 Somnolencia	X				
9 Alucinaciones	X				
9,10 Sintomatología Parkinsoniana	X				
1 Síndrome Neuroléptico Maligno					X
1 Distonia (incluida giración ocular)					X
1 Disquinesia Tardía					X
1 Sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náusea o vómitos (cuando se interrumpe el tratamiento abruptamente)					X
11 Desorden del habla		X			
11 Tremor / Temblores	X				
Sistema Respiratorio					
8 Neumonía		X			
Piel y apéndices					
3 Alopecia					X
3 Rash				X	
Sistema urogenital					
8 Incontinencia Urinaria		X			
3 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 Bilirrubina Total					X
3 Aumento de la Creatin-fosfoquinasa sanguínea					X
1,13,14 Aumento de prolactina	X				
1 Glucosa en ayunas: valores normales a elevados (<100 mg/dL a ≥126 mg/dL)		X			
1 Glucosa en ayunas: valores en el límite a elevados (≥100 mg/dL y <126 mg/dL a ≥126 mg/dL)	X				
1 Glucosuria		X			
1 Colesterol Total en ayunas: valores normales a elevados (< 200mg/dL a ≥ 240 mg/dL)		X			
1, 11 Colesterol total en ayunas: valores en el límite a elevados (≥200mg/dL y <240 mg/dL a ≥240mg/dL)	X				

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

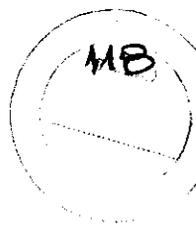
CONFIDENCIAL

-Confidencial-

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

20/28

2390



1, 14 Triglicéridos en ayunas: valores normales a elevados (< 150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL)		X			
1 Triglicéridos en ayunas: valores en el límite a elevados (≥150 mg/dL y <200 mg/dL a ≥200 mg/dL)	X				
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.
- 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 relacionadas con demencia.
- 9 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con enfermedad de Parkinson y con psicosis inducida por droga (agonista dopaminérgico)
- 10 Término COSTART: Síndrome extrapiramidal
- 11 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con Desorden Bipolar que recibieron olanzapina en combinación con litio ó valproato.
- 12 Niveles de colesterol aleatorios de ≥240 mg/dL y niveles de triglicéridos aleatorios de ≥ 1000 mg/dL fueron muy raramente reportados.
- 13 Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos tratados con 10, 20 y 40 mg/día de olanzapina en un ensayo clínico comparativo, simple, randomizado, doble ciego, a dosis ajustada en pacientes con esquizofrenia o desorden esquizoafectivo.
- 14 Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con olanzapina pamoato 150mg/2 semanas, 405mg/4 semanas y 300mg/2 semanas en un ensayo clínico comparativo, a dosis ajustada de 24 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia. Para Triglicéridos, ésta diferencia entre las dosis fue observada para valores normales en ayunas que se incrementaron a valores elevados (<150mg/dL a ≥200 mg/dL).
- 15 Duración promedio de la exposición al evento = 8 semanas.
- 16 Duración promedio de la exposición al evento = 12 semanas.

Reacciones adversas en 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



CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

[Handwritten Signature]

CONFIDENTIAL -Confidencial-

CONFIDENTIAL

[Handwritten Signature]
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA



clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

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

<p>Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de peso ¹, niveles de triglicéridos elevados², aumento del apetito <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados³</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipersomnía, letargia, somnolencia)</p>
<p>Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca</p>
<p>Trastornos hepato biliares <i>Muy frecuentes:</i> Aumentos de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST; ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)</p>
<p>Exploraciones complementarias <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina⁴</p>

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

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

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

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

SOBREDOSIS

Signos y síntomas: Los síntomas más comunes (incidencia ≥ 10 %) reportados por sobredosis de olanzapina incluyen taquicardia, agitación / agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y disminución del nivel de conciencia que va desde la sedación al coma. Otras secuelas médicamente significativas de la sobredosis de olanzapina incluyen delirio, convulsiones, posible SNM, depresión respiratoria, aspiración, hiper o

0390



hipotensión, arritmia cardiaca (< 2 % de los casos de sobredosis) e insuficiencia cardiopulmonar.

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

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

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

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

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

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

MIDAX 5 mg: envase por 14 y 28 comprimidos. Elaborado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Brasileira.

MIDAX 10 mg: envases por 14 y 28 comprimidos. Elaborado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Brasileira

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener lejos del alcance de los niños.

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

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

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

ARGENTINA:

Venta bajo receta archivada.

Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12. Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Sergio Centanni. Farmacéutico y Lic. En Cs. Químicas.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.134

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)


ROSA MARÍA...
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


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

23/28

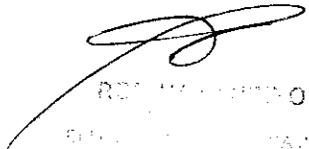


0390

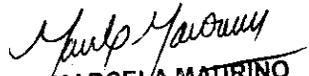


Distribuido por GADOR S.A
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA MÉDICA.

Fecha de última revisión ANMAT: _/ _/ _

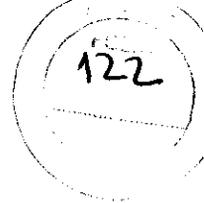


RESUMEN
S.A. SUCURSAL ARGENTINA



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

0390



INFORMACION PARA EL PACIENTE

MIDAX® Olanzapina Comprimidos recubiertos

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

¿Quién NO debe tomar MIDAX®?

No tome MIDAX:

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

Tenga especial cuidado con MIDAX:

- Medicamentos de este tipo pueden provocar movimientos inusuales, sobre todo en la cara o en la lengua. Si le pasara esto después de haber tomado MIDAX, dígaselo a su médico.
- Muy raramente, medicamentos de este tipo producen una combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia. Si le ocurriera esto, suspenda la medicación y póngase de inmediato en contacto con su médico.
- La utilización de MIDAX en pacientes de edad avanzada con demencia no se recomienda ya que puede tener efectos adversos graves.

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

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

- Diabetes

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)


ROMINA MEDINA
ELI LILLY ARGENTINA S.A. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


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

25/28

0390

- Enfermedades cardiacas
- Enfermedad hepática o renal
- Enfermedad de Parkinson
- Epilepsia
- Problemas de próstata
- Bloqueo intestinal (Íleo paralítico)
- Alteraciones hematológicas
- Ictus o isquemia cerebral transitoria.

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

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas:

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

Uso de otros medicamentos:

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

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

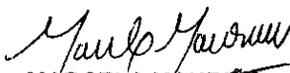
Sólo tome otras medicinas al mismo tiempo que MIDAX, si su médico se lo autoriza. Es posible que usted tenga cierta sensación de sueño si combina MIDAX con antidepresivos o medicamentos para la ansiedad o que ayuden a dormir (tranquilizantes).

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

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

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)


RODRIGO A. GONZALEZ
EJECUTIVO DE VENTAS
SUC ARGENTINA


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

26/28

NO-Confidencial-

124

0390

¿Cómo debo tomar MIDAX®?

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

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

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

Los pacientes menores de 18 años no deben tomar MIDAX.

Si Ud. toma más MIDAX del que debiera:

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

Si olvidó tomar MIDAX:

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

¿Cuáles son los efectos adversos posibles de MIDAX®?

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

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

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

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

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

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

ROMINA LANDINO
ELI LILLY ARGENTINA S.A.

-Confidencial-

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

27/28

0390



MIDAX puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson

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

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

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

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

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

¿Cuáles son los componentes de MIDAX®?

Principio activo: olanzapina.

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

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

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

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

CDS02MAR10
v 2.0 (26JUL10)

RECEIVED

-Confidencial-


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

28/28

216

0390

MIDAX IM
OLANZAPINA
10 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable
Vía intramuscular

Venta Bajo Receta Archivada. Industria Italiana.

DESCRIPCIÓN

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

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

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

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

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

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

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

Los estudios conductuales llevados a cabo en animales con olanzapina indicaron antagonismo 5HT, dopaminérgico y colinérgico, consistente con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró una mayor afinidad *in vitro* para los receptores serotoninérgicos 5HT₂ que para los receptores dopaminérgicos D₂ así como también

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMINA LUCIANO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

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

0390

mayor actividad serotoninérgica de 5-HT₂ que D₂ in vivo. Los estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina redujo selectivamente la descarga de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), mientras que tuvo poco efecto sobre las vías estriatales (A9) involucradas en la función motora. La olanzapina redujo una respuesta de evasiva condicionada, una prueba indicadora de actividad antipsicótica, en dosis inferiores a las que producen catalepsia, un efecto indicador de efectos colaterales motores. A diferencia de algunos otros agentes antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en una prueba "ansiolítica".

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

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

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

En un estudio de prevención de recaídas con tratamiento de combinación de 18 meses de duración en pacientes con episodio 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 sintromico de retraso de la recaída en el trastorno bipolar.

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

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

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROSEMARY MAURINO
ELI LILLY ARGENTINA S.A.
SUC. ARGENTINA

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

Propiedades farmacocinéticas: : En un estudio farmacocinético realizado en voluntarios sanos, una dosis de 5 mg de MIDAX intramuscular produjo una concentración máxima en plasma (C_{máx}) aproximadamente 5 veces superior a la observada con la misma dosis de olanzapina administrada por vía oral. La C_{máx} ocurre más rápidamente después de la administración intramuscular en comparación con la administración oral (15 a 45 minutos versus 5 a 8 horas). Al igual que con la vía oral, la C_{máx} y el área bajo la curva luego de la administración por vía intramuscular son directamente proporcionales a la dosis administrada. Para la misma dosis de olanzapina administrada por vía intramuscular y por vía oral, el área bajo la curva, la vida media, el clearance y el volumen de distribución son similares. Los perfiles metabólicos luego del uso intramuscular y oral son similares. En individuos no fumadores versus fumadores (hombres y mujeres) que recibieron olanzapina por vía intramuscular, la vida media de eliminación promedio se prolongó (38,6 versus 30,4 horas) y el clearance se redujo (18,6 versus 27,7 l/h).

A continuación se describen datos farmacocinéticos adicionales luego de la administración oral de olanzapina. La olanzapina es metabolizada en el hígado a través de las vías de conjugación y de oxidación. El metabolito principal circulante es el 10-N-glucurónido, el cual no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la síntesis de los metabolitos N-desmetil y 2-hidroximetil, los cuales presentaron in vivo una actividad farmacológica significativamente inferior a la olanzapina en estudios realizados en animales. La actividad farmacológica predominante proviene de la olanzapina madre. Después de la administración oral, la vida media de eliminación terminal promedio de olanzapina en individuos sanos varió según la edad y el sexo. En pacientes geriátricos sanos (65 años en adelante) versus pacientes no geriátricos sanos que recibieron olanzapina por vía oral, la vida media de eliminación promedio fue prolongada (51,8 versus 33,8 horas) y el clearance fue reducido (17,5 versus 18,2 l/h). La variabilidad farmacocinética observada en pacientes geriátricos se encuentra dentro del rango para los pacientes no geriátricos. En 44 pacientes con esquizofrenia > 65 años de edad, la administración de 5 a 20 mg/día no estuvo asociada con ningún perfil diferencial de eventos adversos. En mujeres versus hombres que recibieron olanzapina por vía oral, la vida media de eliminación fue algo prolongada (36,7 versus 32,3 horas) y el clearance fue reducido (18,9 versus 27,3 l/h). Sin embargo, la olanzapina (5-20 mg) demostró un perfil de seguridad similar en pacientes de sexo femenino (n = 467) que de sexo masculino (n = 869).

En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 10 ml/min) versus pacientes sanos que recibieron olanzapina por vía oral, no se observó una diferencia significativa en la vida media de eliminación promedio (37,7 versus 32,4 horas) o clearance del fármaco (21,2 versus 25,0 l/h). Un estudio de balance de masas demostró que aproximadamente el 57% de la olanzapina radiomarcada aparecía en la orina, principalmente como metabolitos. Debido a que la olanzapina es metabolizada en forma considerable antes de su excreción y ya que sólo el 7% del fármaco es excretado sin cambio alguno, es improbable que la disfunción renal sin otros factores concomitantes produzca un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina. Las características farmacocinéticas de la olanzapina fueron similares en pacientes con deficiencia renal grave y en individuos normales, lo que indica que no se requieren ajustes de la dosis sobre la base del grado de disfunción renal. Además, la olanzapina no

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMÁN C. DURSO
ELI LILLY Y COMP. S.A. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERCOMERCIO S.A. ARGENTINA

se elimina a través de la diálisis. No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal en la eliminación de metabolitos.

Aunque es posible que la existencia de disfunción hepática reduzca la depuración de olanzapina, un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática realizado en individuos (n = 6) con cirrosis clínicamente significativa (A y B según la clasificación de Childs Pugh) reveló un efecto poco importante en la farmacocinética de la olanzapina. En individuos fumadores con disfunción hepática leve que recibieron olanzapina por vía oral, la vida media de eliminación promedio (39,3 horas) se prolongó y análogamente el clearance (18,0 l/h) se redujo en los individuos sanos no fumadores (48,8 horas y 14,1 l/h, respectivamente). El clearance plasmático de la olanzapina es menor en pacientes geriátricos que en individuos jóvenes, en mujeres que en hombres, y en no fumadores que en fumadores. Sin embargo, la magnitud del impacto de la edad, del sexo o de fumar sobre el clearance y la vida media de la olanzapina es pequeña en comparación con la variabilidad global entre los individuos. En un ensayo realizado en individuos caucásicos, japoneses y chinos, no se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre las tres poblaciones. La combinación de factores tales como la edad, el tabaquismo y el sexo de los pacientes puede causar diferencias farmacocinéticas sustanciales en las poblaciones. La depuración en hombres jóvenes fumadores, por ejemplo, puede ser tres veces mayor que en mujeres no fumadoras de edad avanzada. Es posible que se requieran modificaciones posológicas en pacientes con una combinación de factores que hagan más lento el metabolismo de la olanzapina (véase POSOLOGÍA y VIA DE ADMINISTRACIÓN). La unión a proteínas plasmáticas de la olanzapina fue de alrededor del 93% sobre el rango de concentración de alrededor de 7 a 1.000 ng/ml aproximadamente. La olanzapina se une predominantemente a la albúmina y a la glicoproteína ácida α 1.

INDICACIONES

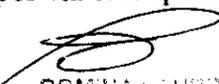
MIDAX intramuscular está indicado para el rápido control de los síntomas del Síndrome de excitación psicomotriz tales como agitación psicomotora y trastornos de la conducta en pacientes con esquizofrenia ó episodio maniaco, cuando el tratamiento por vía oral no es apropiado.

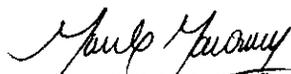
La "agitación psicomotora" se define en DSM-IV como "actividad motora excesiva asociada con una sensación de tensión interna". Los pacientes que padecen de agitación a menudo manifiestan conductas que interfieren con su diagnóstico y su cuidado, por ejemplo: conductas amenazantes, conductas intensificadas o de angustia urgente, o conductas de auto-agotación, las cuales conducen a los médicos a usar medicamentos antipsicóticos intramusculares para obtener el control inmediato de la agitación.

La eficacia de MIDAX Intramuscular para el tratamiento de la agitación asociada con la esquizofrenia y la manía bipolar I quedó establecida en tres estudios controlados con placebo a corto plazo (24 horas) en pacientes hospitalizados agitados con esquizofrenia o trastorno bipolar I (episodios maniacos o mixtos)

El tratamiento con MIDAX intramuscular deberá ser interrumpido y deberá iniciarse el uso de olanzapina por vía oral apenas sea clínicamente apropiado.

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)


ROMINA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


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

4/26

0390

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

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

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de la olanzapina IM en pacientes con intoxicación por alcohol o drogas (ver también "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción").

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

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

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

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

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMINA LAURINO
SECRETARÍA DE ASISTENCIA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUC. ARGENTINA

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

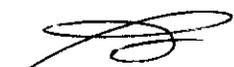
Si un paciente requiere terapia con antipsicóticos después de recuperarse del síndrome, es necesario considerar cuidadosamente la posibilidad de reintroducir la terapia con fármacos. Debe monitorizarse al paciente con atención, ya que se han registrado recurrencias del síndrome neuroléptico maligno.

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

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

Pacientes geriátricos con Psicosis asociada con Demencia: Los pacientes geriátricos con psicosis asociada con demencia tratados con drogas antipsicóticas presentaron una mayor mortalidad. Un meta-análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración promedio de 10 semanas) realizados mayormente en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con dichos antipsicóticos entre 1.6 y 1,7 veces el riesgo de muerte observado en los pacientes tratados con placebo. En tales ensayos, la incidencia de mortalidad fue de 4,5% para los pacientes tratados con

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)


ROMINA MARTÍNEZ
EJECUTIVA DE MARKETING
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUC. ARGENTINA


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

6/26



antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6% para los pacientes que reciben placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo falla cardíaca o muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, al igual que con los antipsicóticos atípicos, tratamientos con antipsicóticos convencionales podrían incrementar la mortalidad. La dimensión de los hallazgos en los estudios observacionales que permitan atribuir el incremento de la mortalidad a los antipsicóticos en lugar de a algunas características de los pacientes no está clara. Se debe evitar el uso de este tipo de medicamento en pacientes con psicosis asociada a demencia.

La olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o disturbios de la conducta relacionados con Demencia en pacientes geriátricos, no recomendándose su uso en este grupo de pacientes debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular.

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

Este medicamento no debe ser usado para el tratamiento de los síntomas conductuales de la demencia.

El uso de olanzapina para el manejo de condiciones psicóticas agudas en pacientes geriátricos que también tienen demencia debe estar limitado a un período corto y bajo supervigilancia del especialista.

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

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

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMINA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA
SUO AVANZADA 104

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

0390

Hiper glucemia y Diabetes Mellitus: Existe una prevalencia incrementada de Diabetes en pacientes con Esquizofrenia. Se ha reportado hiper glucemia, en algunos casos asociado a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos incluida olanzapina.

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

No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiper glucemia, como tampoco el riesgo asociado. No obstante, los estudios epidemiológicos sugieren que existe un mayor riesgo de episodios adversos relacionados con hiper glucemia y asociados con el tratamiento en pacientes que reciben los antipsicóticos atípicos. Aunque los estimados de riesgo relativo son inconsistentes, la asociación entre los antipsicóticos atípicos y el aumento de los niveles de glucosa parecen caer en una constante así como la olanzapina parece tener una mayor asociación que algunos otros antipsicóticos atípicos.

Los médicos deben considerar los riesgos y beneficios cuando prescriban olanzapina a pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes o a aquellos que tienen un nivel incrementado de glucosa en sangre en el límite (en ayunas: 100 – 126 mg/dL, no en ayunas: 140 – 200 mg/dL).

Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (por ejemplo, obesos o con historia familiar de diabetes) que inician un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman éste tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición de síntomas que sugieren hiper glucemia (polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Si el paciente desarrolla hiper glucemia se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos la hiper glucemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco; sin embargo, en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

Alteraciones en los lípidos circulantes: En estudios placebo-controlados en pacientes tratados con olanzapina se observaron alteraciones indeseadas en los lípidos circulantes (véase REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda realizar un apropiado monitoreo clínico.

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

Eventos Adversos Cerebrovasculares (EAC), incluyendo accidentes cerebrovasculares, en pacientes geriátricos con Demencia: En ensayos controlados con placebo realizados en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, hubo una mayor incidencia de

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMINA LAURINO
Eli Lilly and Company Argentina Inc.
SUC ARGENTINA

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

8/26

eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos, incluyendo muertes) en los que fueron tratados con olanzapina en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

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

Se les aconseja a los médicos evaluar los riesgos y beneficios del uso de olanzapina en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, teniendo en cuenta los factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares en el paciente individual. Los pacientes/cuidadores deben tener la precaución de informar de inmediato signos o síntomas de Eventos Adversos Cerebrovasculares (EAC) potenciales, tales como repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas y problemas del lenguaje o la visión, debiéndose discontinuar el tratamiento. Además, se debe tener precaución al prescribir olanzapina a pacientes con demencia con co-morbilidades vasculares tales como infarto cerebral, accidente isquémico transitorio o con factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes, tabaquismo y fibrilación auricular.

Debido a estos hallazgos de mayor riesgo de eventos adversos cerebrovasculares así como también a los resultados del meta-análisis de ensayos realizados con los antipsicóticos que sugieren un posible aumento en la mortalidad por cualquier causa, el tratamiento sintomático con olanzapina en pacientes geriátricos con demencia se debe restringir al tratamiento de síntomas psicóticos severos o agresión. La duración del tratamiento debe ser tan breve como sea posible en base a necesidades individuales de cada paciente, y el tratamiento solo debe prescribirse si los síntomas no responden a las intervenciones no farmacológicas.

La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis y/o disturbios de la conducta relacionados con demencia.

Convulsiones: Durante los estudios hechos antes de la comercialización, las convulsiones ocurrieron en un 0,9% (22/2500) de pacientes tratados con olanzapina. Hubo factores de confusión que pudieron haber contribuido en la ocurrencia de convulsiones en muchos de estos casos. La olanzapina deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que pueden disminuir el umbral de las convulsiones, por ejemplo, Alzheimer. La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Las condiciones que bajan el umbral convulsivo pueden ser más frecuentes en una población de 65 años o más. En la mayoría de los casos, se informaron antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones. Raramente se ha informado la aparición de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina.

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMINA LAURINO
ASISTENTE DE INVESTIGACION
ELI LILLY PHARMACEUTICALS, INC.
SUC ARGENTINA

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

Índices hematológicos: Al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener cuidado en pacientes con recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier razón, en pacientes en tratamiento con medicamentos que se conoce provocan neutropenia, 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, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con condiciones hipereosinofílicas o con enfermedad mieloproliferativa. Se han comunicado frecuentemente casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato. En los primeros ensayos clínicos orales, treinta y dos pacientes con antecedentes de neutropenia o agranulocitosis relacionadas con la administración de clozapina recibieron olanzapina, sin reducciones en los recuentos basales de neutrófilos.

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 o isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, y condiciones que predispondrían a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Infrecuentemente se observó hipotensión postural en pacientes geriátricos durante los ensayos clínicos con olanzapina por vía oral. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda medir periódicamente la presión arterial en pacientes mayores de 65 años de edad.

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

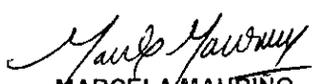
Los posibles factores de riesgo para leucopenia / neutropenia incluyeron recuento bajo de glóbulos blancos preexistente e historia de leucopenia / neutropenia inducida por medicamentos. Los pacientes con historia de recuento bajo de glóbulos blancos clínicamente significativo o con leucopenia / neutropenia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

Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser monitoreados cuidadosamente para fiebre u otros signos o síntomas de infección y deben ser tratados rápidamente si dichos signos o síntomas aparecen. Pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$) deben discontinuar la olanzapina y deben hacer seguimiento a su recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Hiperprolactinemia: Al igual que con otros fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_2 , la olanzapina aumenta los niveles de prolactina y, durante la administración crónica de este fármaco persiste un mínimo aumento.

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)


ROMINA LAURINO
ANALISTA
ELI LILLY ARGENTINA S.A. INC.
SUC. ARGENTINA


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

10/26

La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH del hipotálamo, lo que conlleva a una reducción de la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductora por insuficiencia gonadal debida a esteroidogénesis en los pacientes de ambos sexos. Se han reportado galactorrea, amenorrea, ginecomastia, e impotencia en pacientes que recibieron compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia por largos periodos de tiempo, asociada con hipogonadismo, puede llevar a una disminución de la densidad ósea en pacientes de ambos sexos.

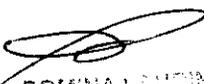
Experimentos con cultivos de tejidos in vitro indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama en humanos son dependientes de la prolactina, es un factor de potencial importancia si la prescripción de estos fármacos están contemplado en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Como es común con compuestos que aumentan la liberación de prolactina, se observó un aumento de la neoplasia de la glándula mamaria en los estudios de carcinogénesis de la olanzapina realizado en ratones y ratas. Ni los estudios clínicos ni epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, la evidencia disponible es demasiado limitada como para ser concluyente.

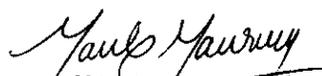
En los estudios clínicos, se observaron concentraciones elevadas de prolactina plasmática en un 34% de adultos tratados con olanzapina en comparación con el 13.1% de los pacientes tratados con placebo. En un análisis combinado de estudios clínicos, que incluyen 8136 adultos tratados con olanzapina se reportaron las siguientes manifestaciones clínicas potencialmente asociadas: galactorrea (14/8136; 0.2%), ginecomastia (8/4896; 0.2% de hombres), y el agrandamiento de mama (2/3240; 0.06% de mujeres) Estudios placebo-controlados de monoterapia con olanzapina en pacientes adolescentes con esquizofrenia o trastorno bipolar I (episodios maníacos o mixtos), las concentraciones elevadas de prolactina en comparación con la línea base fueron de 47.4% en pacientes tratados con olanzapina en comparación con el 6.8% en pacientes tratados con placebo. En ensayos clínicos a largo plazo de la olanzapina en adolescentes, la ginecomastia ocurrió en 2.4% de hombres (7/286) y la galactorrea en 1.8% de mujeres (3/168).

Trastornos cognitivos y motores potenciales: Un efecto adverso que se registró comúnmente con el uso de olanzapina fue la somnolencia; ésta se presentó con una incidencia del 26% en los pacientes que recibieron olanzapina, en comparación con 15% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó que este efecto adverso estaba relacionado con la dosis. Puesto que la olanzapina tiene el potencial de afectar el juicio, el raciocinio o las habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes que se abstengan de operar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta estar razonablemente seguros de que la olanzapina no los afecta de manera adversa.

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

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)


ROMINA QUINTINO
ELI LILLY ARGENTINA S.A. SUC. ARGENTINA


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

11/26

administración concomitante de medicación con actividad anticolinérgica o deshidratación.

Disfagia: El uso de antipsicóticos se ha visto asociado con problemas de dismotilidad esofágica y aspiración. La neumonía por aspiración es causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con Alzheimer en estado avanzado. La olanzapina y otros antipsicóticos deben emplearse con precaución en los pacientes con riesgo de sufrir neumonía por aspiración.

Actividad Anticolinérgica: Aunque la olanzapina ha mostrado actividad anticolinérgica *in vitro*, la experiencia durante los ensayos clínicos donde se la administró por vía oral, reveló una baja incidencia de eventos relacionados. Sin embargo, como la experiencia con olanzapina en pacientes con enfermedad concomitante es limitada, se recomienda tener precaución cuando se la prescribe a pacientes con hipertrofia de próstata, íleo paralítico, riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho y condiciones relacionadas.

Suicidio: La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia y al trastorno bipolar. Toda terapia farmacológica debe ir acompañada de una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo. El médico debe recetar la menor cantidad posible de tabletas que sea necesaria para el buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

Antagonismo Dopaminérgico: Debido a que *in vitro* presenta antagonismo con la dopamina, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos tal como lo hacen otros medicamentos antipsicóticos. No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se ha comunicado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, muy frecuentemente y con mayor frecuencia que con placebo (ver REACCIONES ADVERSAS), y olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Actividad sobre el SNC en general: Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine este medicamento con otros de acción central, incluyendo alcohol.

Muerte cardíaca: En un estudio observacional retrospectivo; pacientes tratados con antipsicóticos atípicos (incluyendo olanzapina) o antipsicóticos típicos, tuvieron un incremento similar (casi dos veces el riesgo) de presumible muerte cardíaca súbita dosis relacionada comparado con el presentado en los pacientes que no usaban antipsicóticos. En reportes posmercado con olanzapina, el evento de muerte cardíaca súbita ha sido reportado muy raramente.

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMINA MAURINO
ELITE LABORATORIOS S.A. INC.
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
ELITE LABORATORIOS S.A. INC. SUCURSAL ARGENTINA

12/26

Los pacientes que reciben olanzapina por vía intramuscular deberán ser observados minuciosamente para determinar la presencia de hipotensión, incluyendo la hipotensión postural, bradiarritmia y/o hipoventilación, en especial en las 4 horas siguientes a la inyección. Deberán registrarse la presión arterial, el pulso, la frecuencia respiratoria y el nivel de conciencia si está clínicamente indicado y administrar tratamiento farmacológico si es necesario. Los pacientes deberán permanecer recostados si están mareados o somnolientos después de la inyección hasta que el examen indique que ya no tienen hipotensión, incluyendo hipotensión postural, bradiarritmia y/o hipoventilación. La olanzapina se debe administrar con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de isquemia o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o anormalidades de la conducción), enfermedad cerebrovascular y condiciones que predispongan al paciente a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con agentes antihipertensivos), en las cuales el síncope, la hipotensión y/o la bradicardia pueden aumentar los riesgos médicos del paciente. Es necesario tener precaución con pacientes que reciben tratamiento con otras drogas cuyos efectos pueden inducir hipotensión, bradicardia y depresión del sistema nervioso central o respiratorio (véase INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

No se recomienda la inyección simultánea de olanzapina intramuscular y benzodiazepinas parenterales (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN) debido a la potencial sedación excesiva y depresión cardiorespiratoria que se podría producir.

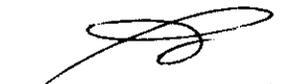
En estudios clínicos realizados con MIDAX intramuscular, la olanzapina no estuvo asociada con un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT ni QTc. En estudios clínicos con olanzapina administrada por vía oral no estuvo asociada con un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. Sólo 8 de los 1685 pacientes tuvieron intervalo QTc elevado en varias ocasiones. Sin embargo, al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución cuando se prescribe olanzapina con fármacos conocidos por aumentar el intervalo QTc, especialmente en pacientes geriátricos, en pacientes con síndrome QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Se han comunicado, muy escasamente (<0.01%), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas ó vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente. Debe considerarse una reducción gradual de la dosis al retirar el tratamiento con olanzapina.

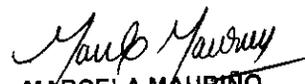
Muy raramente (<0.01%), se ha comunicado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia presentan, a menudo, factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.



CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)



ROMINA LUPINO
Asesor
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA



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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se ha estudiado la administración intramuscular de olanzapina en pacientes con intoxicación por alcohol o drogas. Se deberá tener cuidado en pacientes que reciben productos medicinales que pueden inducir hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria o del sistema nervioso central (ver "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO").

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 CYP1A2. El clearance de la olanzapina fue incrementado por el tabaco y la administración concomitante de la Carbamazepina de quienes se sabe inducen la actividad del CYP1A2. Conocidos potentes inhibidores de la actividad del CYP1A2 pueden disminuir el clearance de la olanzapina. La olanzapina no es un inhibidor potente 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 omeprazol 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 cambiar de manera significativa 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_{máx} y el área bajo la curva (ABC) de olanzapina oral en alrededor de 60%. Debido a que no se alcanzan los niveles máximos de olanzapina sino típicamente hasta unas 6 horas después de tomada la dosis, el carbón activado puede ser un tratamiento útil para la sobredosis de olanzapina.

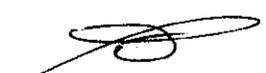
Cimetidina y antiácidos.- La administración de dosis únicas de cimetidina (800 mg) o de antiácidos con aluminio y magnesio no afectó la biodisponibilidad oral de la olanzapina.

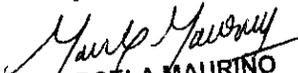
Carbamazepina.- La terapia con carbamazepina (200 mg bid) produce un aumento de aproximadamente 50% en la depuración de olanzapina. Es probable que este aumento se deba al hecho de que la carbamazepina es un inductor potente de actividad del CYP1A2. La administración de dosis mayores de carbamazepina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

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 concentración máxima de olanzapina y una pequeña disminución (media de 16%) en la eliminación de olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)


ROMINA LAURINO
ELI LILLY ARGENTINA S.A. SUCURSAL BUENOS AIRES


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERPHARM S.A. ARGENTINA

14/26

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

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

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 biperideno. 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.

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.

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMANA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUCURSAL ARGENTINA

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

15/26

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad y toxicidad animal

Carcinogenicidad: 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. Hallazgos significativos en los estudios de oncogenicidad se limitaron a 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 en perros individuales a los que se administró altas dosis de olanzapina (24 a 30 veces la dosis diaria máxima en humanos), reducciones dosis-dependiente de linfocitos y neutrófilos 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 promedio fueron aproximadamente de 210 mg/kg (ratones) y 175 mg/kg (ratas). Los perros toleraron una dosis oral única de hasta 100 mg/kg sin mortalidad. Los signos clínicos incluyeron sedación, ataxia, temblores, aumento de la frecuencia cardíaca, dificultad respiratoria, miosis y anorexia. En monos, dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg provocaron postración y, con dosis más elevadas, semi-inconciencia.

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

Toxicidad hematológica: En 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.

Uso durante el Embarazo y la lactancia

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

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

Lactancia: En un estudio hecho en mujeres sanas que estaban dando de lactar se determinó que la olanzapina era excretada en la leche materna. La media de exposición del infante (mg/kg) en estado constante fue estimada en un 1.8% de la dosis de olanzapina materna (mg/kg). Se advierte a las pacientes que no amamenten durante el tratamiento con olanzapina.

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

La seguridad y la efectividad de la olanzapina en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas. No deberá ser utilizado en esta población hasta tanto se disponga de los datos clínicos pertinentes.

Uso en pacientes geriátricos

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

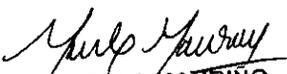
La presencia de factores que puedan reducir la eliminación farmacocinética o aumentar la respuesta farmacodinámica a la olanzapina deberían dar lugar a la consideración de una dosis inicial más baja para cualquier paciente geriátrico.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinarias

Debido a que la olanzapina puede causar somnolencia y mareos, se deberá advertir a los pacientes acerca del uso de maquinarias peligrosas, incluyendo el manejo de vehículos.

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)


RONEMA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

17/26

0390

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas en Adultos

Peso corporal

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

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

Niveles de Glucosa

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

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

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

Niveles de Lípidos

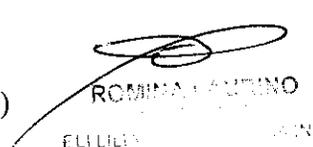
En estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron un incremento promedio mayor en los valores de Colesterol total, colesterol LDL y Triglicéridos en ayunas comparados con los tratados con placebo.

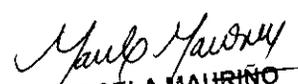
Los incrementos promedio de los valores de los niveles de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) fueron mayores en los pacientes sin evidencia de una desregulación de lípidos en estado basal.

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

La proporción de pacientes que tuvieron un cambio en los niveles de Colesterol total, colesterol LDL o Triglicéridos de valores normales o en el límite a valores elevados o

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)


ROMINA QUINTINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC


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

18/26

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

Niveles de Prolactina

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

En pacientes con esquizofrenia los eventos adversos relacionados con la menstruación potencialmente asociados con elevaciones de prolactina¹ fueron comunes (<10% a =1%); tanto las manifestaciones relacionadas con la función sexual como las relacionadas con las mamas fueron infrecuentes (<1% a =0,1%).

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

¹Análisis hasta las 52 semanas de tratamiento

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

Aminotransferasas Hepáticas

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

Eosinofilia

Ocasionalmente se observó eosinofilia asintomática.

Exposición a largo plazo (por lo menos 48 semanas)

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

Reacciones adversas en poblaciones especiales

Los eventos adversos frecuentes ($\geq 10\%$) asociados con el uso de olanzapina en estudios clínicos con pacientes geriátricos 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 geriátricos con psicosis relacionadas con demencia fueron incontinencia urinaria y neumonía.

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMANA LAUTINO
ASISTENTE DE INVESTIGACION
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUCURSAL ARGENTINA

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

19/26

0390

235

En estudios clínicos en pacientes con psicosis inducidas por medicamentos (agonistas dopaminérgicos) relacionadas con enfermedad de Parkinson fue reportado, muy raramente y más frecuentemente que con placebo, un empeoramiento de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson. También fueron reportadas, muy comúnmente y con mayor frecuencia que con placebo, alucinaciones.

En estos estudios, los pacientes debieron estar estables a la dosis efectiva más baja de la medicación anti-Parkinsoniana antes de comenzar el estudio y debieron permanecer con la misma medicación y dosis a lo largo del estudio. La olanzapina comenzó con una dosis de 2,5 mg/día y fue titulada hasta un máximo de 15 mg/día según el criterio del investigador.

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 con olanzapina oral e intramuscular 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, 14 Aumento de peso	X				
1, 15 aumento de peso ≥ al 7% del peso inicial	X				
1,16 aumento de peso ≥ al 15% del peso inicial	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			

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMANA MARTINO
APROBADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

20/26

236

0390

2 Sequedad de boca	11X	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, 12 Hipertrigliceridemia					X
3,12 Hipercolesterolemia					X
2 Edema periférico		X			
Sistema Músculo-esquelético					
3 Rabdomiolisis					X
Sistema Nervioso					
8 Marcha anormal	X				
8 Caídas	X				
2 Acatisia		X			
2, 13 Vértigo		X			
3 Convulsiones				X	
2 Somnolencia	X				
9 Alucinaciones	X				
9,10 Sintomatología Parkinsoniana	X				
1 Síndrome Neuroléptico Maligno					X
1 Distonía (incluida giración ocular)					X
1 Disquinesia Tardía					X
1 Sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náusea o vómitos (cuando se interrumpe el tratamiento abruptamente)					X
11 Desorden del habla		X			
11 Tremor / Temblores	X				
Sistema Respiratorio					
8 Neumonía		X			
Piel y apéndices					
3 Alopecia					X
3 Rash				X	
Sistema urogenital					
8 Incontinencia Urinaria		X			
3 Incontinencia Urinaria					X
3 Priapismo					X
Química clínica					
1 Aumento ALT		X			
1 Aumento AST		X			
3 Aumento Fosfatasa Alcalina					X

Handwritten initials

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

Handwritten signature
ROMINA MAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC

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

21/26

3 Aumento de la Bilirrubina Total					X
3 Aumento de la Creatin-fosfoquinasa sanguínea					X
1, 13, 14 Aumento de prolactina	X				
1 Glucosa en ayunas: valores normales a elevados (<100 mg/dL a \geq 126 mg/dL)		X			
1 Glucosa en ayunas: valores en el límite a elevados (\geq 100 mg/dL y <126 mg/dL a \geq 126 mg/dL)	X				
1 Glucosuria		X			
1 Colesterol Total en ayunas: valores normales a elevados (< 200mg/dL a \geq 240 mg/dL)		X			
1, 11 Colesterol total en ayunas: valores en el límite a elevados (\geq 200mg/dL y <240 mg/dL a \geq 240mg/dL)	X				
1, 14 Triglicéridos en ayunas: valores normales a elevados (< 150 mg/dL a \geq 200 mg/dL)		X			
1 Triglicéridos en ayunas: valores en el límite a elevados (\geq 150 mg/dL y <200 mg/dL a \geq 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 geriátricos con psicosis relacionadas con demencia.

9 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con enfermedad de Parkinson y con psicosis inducida por droga (agonista dopaminérgico)

10 Término COSTART: Síndrome extrapiramidal

11 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con Desorden Bipolar que recibieron olanzapina en combinación con litio ó valproato.

12 Niveles de colesterol aleatorios de \geq 240 mg/dL y niveles de triglicéridos aleatorios de \geq 1000 mg/dL fueron reportados.

13 Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos tratados con 10, 20 y 40 mg/día de olanzapina en un ensayo clínico comparativo, simple, randomizado, doble ciego, a dosis ajustada en pacientes con esquizofrenia o desorden esquizoafectivo.

14 Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con olanzapina pamoato 150mg/2 semanas, 405mg/4 semanas y 300mg/2 semanas en un ensayo clínico comparativo, a dosis ajustada de 24 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia. Para Triglicéridos, ésta diferencia entre las dosis fue observada para valores normales en ayunas que se incrementaron a valores elevados (<150mg/dL a \geq 200 mg/dL).

15 Duración promedio de la exposición al evento = 8 semanas.

16 Duración promedio de la exposición al evento = 12 semanas.

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROSA MARÍA MAURINO
ENCARGADA DE LA ASISTENCIA TÉCNICA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL INSTITUTO DE FARMACIA Y QUÍMICA SUC ARGENTINA

22/26

Una reacción adversa común (1-10%) asociada con el uso de olanzapina intramuscular en ensayos clínicos fue somnolencia.

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

La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado en base a los acontecimientos adversos comunicados y a las investigaciones de los ensayos clínicos con MIDAX 10 mg polvo para solución inyectable, distintas de las observadas con olanzapina oral.

<p>Trastornos cardíacos <i>Frecuentes (1-10%):</i> bradicardia con o sin hipotensión o síncope, taquicardia. <i>Nada frecuentes (0,1-1%):</i> pausa sinusal</p>
<p>Trastornos vasculares <i>Frecuentes (1-10%):</i> hipotensión postural, hipotensión</p>
<p>Trastornos respiratorios <i>Nada frecuentes (0,1-1%):</i> hipoventilación</p>
<p>Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración <i>Frecuentes (1-10%):</i> malestar en el lugar de la inyección</p>

POSOLOGÍA y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

MIDAX intramuscular es para uso por vía intramuscular únicamente. No administrar por vía intravenosa ni subcutánea. Se debe inyectar de manera lenta y profunda en la masa muscular. MIDAX intramuscular esta indicada para tratamiento a corto plazo solamente, hasta tres días consecutivos como máximo.

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

La eficacia de olanzapina (polvo liofilizado para solución inyectable) en el control de los síntomas del Síndrome de excitación psicomotriz en pacientes con esquizofrenia ó episodio maniaco fue demostrada en un rango de dosis de 5 a 10mg. La dosis inicial recomendada para la inyección de olanzapina es de 10 mg, administrada en una sola inyección intramuscular. Se puede administrar una dosis inferior (5mg ó 7,5mg) a la recomendada teniendo en cuenta el estado clínico del individuo y los medicamentos ya administrados tanto para el tratamiento de mantenimiento como para el tratamiento agudo. Una segunda inyección de 5 a 10 mg puede ser administrada dos horas después de la primera inyección, según el estado clínico del individuo. No se deben administrar más

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

RODRIGO MARTÍNEZ
ELI LILLY INTERMEDICINA S.A. SUCURSAL
SANTO DOMINGO

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERMEDICINA S.A. SUCURSAL

23/26

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

La seguridad de dosis totales mayores a 30 mg diarios o inyecciones de 10mg administradas con una frecuencia mayor a 2 horas después de la primera dosis y/o 4 horas después de la segunda dosis no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

Si una terapia de seguimiento con olanzapina oral está clínicamente indicada, el tratamiento con olanzapina polvo liofilizado para solución inyectable debe ser discontinuado para iniciar tan pronto como sea clínicamente apropiado un tratamiento con olanzapina oral en un rango de 5-20 mg/día.

Niños y adolescentes: La seguridad y la efectividad de la olanzapina en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas. No deberá ser utilizado en esta población hasta tanto se disponga de los datos clínicos pertinentes.

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

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

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

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

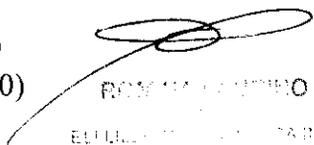
INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN y ELIMINACIÓN

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

Reconstituir MIDAX intramuscular sólo con agua para inyección utilizando las técnicas de asepsia estándar para reconstitución de productos parenterales. No se deberán utilizar otras soluciones para su reconstitución (ver INCOMPATIBILIDADES).

1. Extraer 2,1 ml de agua para inyección con una jeringa estéril. Inyectar en un frasco ampolla (vial) de MIDAX polvo liofilizado para solución inyectable.
2. Girar el frasco ampolla (vial) hasta que el contenido se haya disuelto por completo. La solución que se obtenga debe ser transparente y amarilla. El frasco ampolla (vial)

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)


ROSALVA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUC. ARGENTINA


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

24/26

contiene 11,0 mg de olanzapina como una solución de 5 mg/ml [en el momento de la administración se retiene 1 mg de olanzapina entre el frasco ampolla (vial) y la jeringa razón por la cual se administran efectivamente 10 mg de olanzapina].

3. La siguiente tabla proporciona los volúmenes de inyección para administrar las diferentes dosis de olanzapina:

Dosis (mg de olanzapina)	Volumen de inyección (ml)
10	Retire todo el contenido del vial
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Administrar la solución por vía intramuscular. No administrar por vía intravenosa ni subcutánea.

5. Utilizar la solución inmediatamente (dentro de 1 hora) después de la reconstitución. Conservar a una temperatura inferior a 25°C. No congelar.

6. **Deseche cualquier parte que no utilice.** Desechar la jeringa y todo remanente de la solución siguiendo los procedimientos clínicos apropiados.

INCOMPATIBILIDADES

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

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

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

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

SOBREDOSIS

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

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

Se informaron consecuencias fatales por casos de sobredosis aguda con solo 450 mg, pero también se informaron casos de sobrevida luego de sobredosis aguda con 1.500 mg.

CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)

ROMINA GILIBERTO
ELI...
SUC...

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

25/26

0390

241

Tratamiento de la sobredosis: No existe antídoto específico para olanzapina. No se recomienda la inducción de emesis. Pueden indicarse los procedimientos estándar para el tratamiento de la sobredosis (por ejemplo, lavado gástrico, administración de carbón activado). Se demostró que la administración concomitante de carbón activado reduce la biodisponibilidad oral de la olanzapina en un 50% a un 60%.

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

[En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247 Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777 Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.]

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener lejos del alcance de los niños.

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

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

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MEDICA.

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

Presentaciones:

Un frasco ampolla (vial) conteniendo 10 mg de olanzapina

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

Acondicionado por Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co KG, 35387 Giessen - Alemania.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Italiana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 46.134. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc.

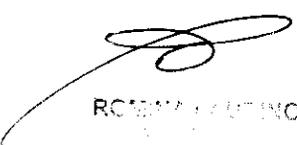
(Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección

Técnica: Dr. Livio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Distribuido por GADOR S.A

Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__

 CD02MAR10
v2.1 (28SEP10)


ROSMARINA MARTINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUCURSAL ARGENTINA


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