



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

DISPOSICIÓN N° **0124**

BUENOS AIRES, **09 ENE 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012507-11-1 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 autorización para comercializar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS DISPERSABLES para la especialidad medicinal denominada: MIDAX, inscripta en el REM con el Certificado N° 46.134.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96,

5

M3



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

**DISPOSICIÓN Nº 0124/**

los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 406 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC (Sucursal Argentina) a fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS DISPERSABLES para la especialidad medicinal denominada MIDAX, inscripta en el REM con el Certificado Nº



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

DISPOSICIÓN Nº **0124**

46.134, autorizada por Disposición ANMAT Nº 1957/97; la cual se denominará MIDAX DISPERSABLE.

ARTICULO 2.- Aceptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS DISPERSABLES según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.134 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-012507-11-1

DISPOSICION Nº

m.b.

**0124**

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

ms

9



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

#### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0124**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.134 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC (Sucursal Argentina) para la especialidad medicinal denominada MIDAX, otorgada según Disposición N° 1957/97 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-011103-96-1.

Nombre Comercial: MIDAX DISPERSABLE.-

Genérico/s: OLANZAPINA.-

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS DISPERSABLES.-

Clasificación ATC: N05A H03

Vías de Administración: ORAL

Indicaciones: Adultos: esta indicada para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM-IV). Es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento. Está indicada en el tratamiento del episodio maníaco de moderado a severo (DSM-IV). En la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan

U  
A  
PM



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

respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maniaco (DSM-IV).

Concentración: OLANZAPINA MICRONIZADA 5 mg.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: OLANZAPINA MICRONIZADA 5 mg.-

Excipientes: GELATINA 5,25 mg, MANITOL 4,50 mg, ASPARTAMO 0,60 mg, METILPARABENO 0,1125 mg, PROPILPARABENO 0,0375 mg.-

Origen del Producto: SINTÉTICO.

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

Presentación: 7, 14 y 28 COMPRIMIDOS DISPERSABLES.-

Contenido por Unidad de Venta: 7, 14 y 28 COMPRIMIDOS DISPERSABLES.-

Período de vida Útil: 36 MESES.-

Condición de Expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.-

Nombre Comercial: MIDAX DISPERSABLE.-

Genérico/s: OLANZAPINA.-

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS DISPERSABLES.-

Clasificación ATC: N05A H03

Vías de Administración: ORAL

Indicaciones: Adultos: esta indicada para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM-IV). Es efectiva en el mantenimiento de la mejoría

51

8

M3



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

clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento. Está indicada en el tratamiento del episodio maníaco de moderado a severo (DSM-IV). En la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco (DSM-IV).

Concentración: OLANZAPINA MICRONIZADA 10 mg.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: OLANZAPINA MICRONIZADA 10 mg.-

Excipientes: GELATINA 7,00 mg, MANITOL 6,00 mg, ASPARTAMO 0,80 mg, METILPARABENO 0,15 mg, PROPILPARABENO 0,05 mg.-

Origen del Producto: SINTÉTICO.

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

Presentación: 7, 14 y 28 COMPRIMIDOS DISPERSABLES.-

Contenido por Unidad de Venta: 7, 14 y 28 COMPRIMIDOS DISPERSABLES.-

Período de vida Útil: 36 MESES.-

Condición de Expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

País de origen de Elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.-

País de procedencia: ESPAÑA.-

País de Anexo I en donde se consume: HOLANDA.-

5

D

M



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

Lugar de elaboración: Catalent UK Swindon Zydis LTD.; Calle Frankland Road, Blagrove, Swindon wiltshire Reino Unido.-

Laboratorio Acondicionador: Lilly S.A. sito en Avenida de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.-

Laboratorio de Control de Calidad: Av. Tomkinson 2054-2114 "H" – San Isidro – Provincia de Buenos Aires.-

Proyecto de Rótulos de fojas 153 a 156, 158 a 161, 163 a 166 y Prospectos a fojas 319 a 343, 345 a 369, 371 a 395 a desglosar de fojas 153 a 156 y de fojas 319 a 343 los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización Nº 46.134.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC (Sucursal Argentina), Titular del Certificado de Autorización Nº 46.134, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... **08 ENE 2012**

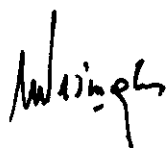
Expediente Nº 1-0047-0000-012507-11-1

DISPOSICION Nº:

m.b.

MB

**0124**

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

①

0024



**(Proyecto de Prospecto)**

**MIDAX® DISPERSABLE  
OLANZAPINA**

**Tabletas Dispersables**

*Lilly*

**Industria Inglesa**

**Venta bajo receta archivada**

**DESCRIPCIÓN**

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

**FÓRMULAS**

Cada tableta de MIDAX® DISPERSABLE de 5 mg contiene:

Olanzapina micronizada.....5 mg  
Excipientes: gelatina 5,25 mg, manitol 4,50 mg, aspartamo 0,60 mg, metilparabeno 0,1125 mg, propilparabeno 0,0375 mg.

Cada tableta de MIDAX® DISPERSABLE de 10 mg contiene:

Olanzapina micronizada.....10 mg  
Excipientes: gelatina 7,00 mg, manitol 6,00 mg, aspartamo 0,80 mg, metilparabeno 0,15 mg, propilparabeno 0,05 mg.

**FORMA FARMACÉUTICA**

MIDAX® tabletas dispersables es una preparación secada por congelación, de dispersión rápida que se puede depositar directamente en la boca o dispersarse en agua o cualquier otra bebida adecuada.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicótico.  
Código ATC: N05AH03

**INDICACIONES**

**Adultos**

La olanzapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM-IV).  
La olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento.  
La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maniaco de moderado a severo (DSM-IV).  
La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maniaco (DSM-IV).

V3

CDS02MAR10  
v2.0 (14Oct11)

ROSMARY LUCIANO  
ELABORACIÓN DEL PROSPECTO  
SEGUNDA EDICIÓN

MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA  
LILLY INDUSTRIAL S.A. BUENOS AIRES ARGENTINA



0124

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades Farmacodinámicas:

La olanzapina es un agente antipsicótico, antimaniaco y estabilizador del ánimo que ha demostrado un amplio perfil farmacológico a través de un número de sistemas receptores. En estudios no clínicos, la olanzapina mostró una gama de afinidades ( $K_i$ ;  $< 100$  nM) por los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; receptores de dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub>; receptores muscarínicos colinérgicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos y receptores de histamina H<sub>1</sub>. Los estudios de comportamiento con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, colinérgico y dopaminérgico concordante con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró una afinidad *in vitro* mayor sobre los receptores de serotonina 5HT<sub>2</sub> que en los receptores de dopamina D<sub>2</sub> y mayor actividad *in vivo* en los modelos de 5HT<sub>2</sub> que en los de D<sub>2</sub>. Estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. La olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras. Al contrario que algunos agentes antipsicóticos, la olanzapina aumenta la respuesta en un test "ansiolítico". En un estudio de Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) de dosis única (10 mg) en voluntarios sanos, la olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5 HT<sub>2A</sub> mayor que la de los receptores de dopamina D<sub>2</sub>. Además, un estudio de imagen por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes esquizofrénicos reveló que los pacientes con respuesta a olanzapina presentaban una ocupación de receptores D<sub>2</sub> en estriado menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.

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

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

Olanzapina demostró una eficacia superior a placebo y valproato semisódico a la hora de reducir los síntomas maníacos más allá de las tres semanas, en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar. Olanzapina también demostró unos resultados de eficacia comparables a haloperidol en términos de la proporción de pacientes en remisión de los síntomas de manía y depresión a las 6 y 12 semanas.

En un estudio de tratamiento de combinación con pacientes tratados con litio o valproato durante al menos dos semanas, la adición de 10 mg de olanzapina (tratamiento en combinación con litio o

MB

0124



valproato) dio lugar, después de 6 semanas, a una mayor reducción de los síntomas de manía que litio o valproato en monoterapia.

En un estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes que presentaban episodio 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 maniaco como a la recaída al episodio depresivo.

En un segundo estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes que presentaban 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 que presentaban episodio maniaco o mixto estabilizados con olanzapina y estabilizadores del ánimo (litio o valproato), el tratamiento de combinación de larga duración con olanzapina y litio o valproato no fue significativamente superior estadísticamente a litio o valproato en monoterapia atendiendo al criterio sindrómico de retraso de la recaída en el trastorno bipolar.

#### *Población pediátrica*

La experiencia en adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) se limita a datos de eficacia a corto plazo en la esquizofrenia (6 semanas) y en manía asociada a trastorno bipolar I (3 semanas), en menos de 200 adolescentes. Se utilizó olanzapina a una dosis flexible, empezando con 2,5 mg e incrementándola hasta 20mg / día. Durante el tratamiento con olanzapina, el aumento de peso en adolescentes fue significativamente superior que en adultos. La magnitud del cambio en los niveles de colesterol total en ayunas, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso y Reacciones Adversas) fue mayor en los adolescentes que en los adultos. No existen datos sobre el mantenimiento del efecto y los datos de seguridad a largo plazo son limitados (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso y Reacciones Adversas).

#### **Propiedades Farmacocinéticas:**

Las tabletas dispersables de olanzapina son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos de olanzapina, con tasa y grado de absorción similares. Las tabletas dispersables de olanzapina se pueden usar como alternativa a los comprimidos recubiertos de olanzapina.

La olanzapina se absorbe bien después de su administración oral; la concentración plasmática máxima se alcanza en un plazo de 5 a 8 horas. Su absorción no se modifica con la ingesta. No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta relacionada con la administración intravenosa. La olanzapina se metaboliza en el hígado a través de reacciones de conjugación y oxidación. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucuronido, que no traspasa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la síntesis de los metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo ambos mostraron una actividad farmacológica *in vivo* significativamente menor que olanzapina en estudios en animales. La actividad

0124



farmacológica predominante deriva del fármaco progenitor olanzapina. Después de la administración oral, la semivida terminal de eliminación media de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el sexo.

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

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

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

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

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

El aclaramiento plasmático de la olanzapina es menor en los sujetos de edad avanzada que en los sujetos jóvenes, en las mujeres que en los varones y en los no fumadores que en los fumadores.

Sin embargo, el impacto de la edad, el sexo o el tabaco sobre el aclaramiento y la semivida de la olanzapina es pequeño en comparación con la variabilidad global entre los diferentes sujetos.

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

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

### *Población pediátrica*

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

MB

RODRIGO LAUREANO  
FELICIDAD...  
Buenos Aires, Argentina

MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD ARGENTINA

07/2/21

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### Adultos

Esquizofrenia: la dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg al día.

Episodio maníaco: la dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia ó de 10 mg al día en el tratamiento de combinación (*ver* Propiedades Farmacodinámicas).

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

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

Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción.

Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Las tabletas dispersables de Midax se deben colocar en la boca donde se dispersan rápidamente con la saliva, por lo que se tragan fácilmente. Es difícil sacar intacta la tableta dispersable de la boca. Como la tableta dispersable es frágil, hay que tomarla inmediatamente después de abrir el blíster. También se puede dispersar, inmediatamente antes de su administración, en un vaso lleno de agua u otra bebida adecuada (zumo de naranja, zumo de manzana, leche ó café).

Las tabletas dispersables de olanzapina son equivalentes a los comprimidos recubiertos de olanzapina, con tasa y grado de absorción similares. Tienen la misma dosificación y frecuencia de administración que los comprimidos recubiertos de olanzapina. Las tabletas dispersables de olanzapina se pueden usar como una alternativa a los comprimidos recubiertos de olanzapina.

### *Población pediátrica*

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos (*ver* Advertencias y Precauciones especiales de uso, Reacciones adversas, Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas).

### *Pacientes de edad avanzada*

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día) esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran (*ver* Advertencias y Precauciones especiales de uso).

M3

0124



### *Insuficiencia renal y/o hepática*

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

### *Género*

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

### *Fumadores*

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

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

Cuando se considere necesario incrementar la dosis en 2.5 mg se deben utilizar comprimidos recubiertos de MIDAX.

## **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.

Para obtener información específica acerca de las contraindicaciones de litio o valproato, consulte la sección de contraindicaciones de los prospectos de estos productos.

## **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

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

### *Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia*

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

MB

01241



embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

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

### Enfermedad de Parkinson

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

### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)


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


### Hiperglucemia y diabetes

En raras ocasiones se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal (ver Reacciones Adversas). En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido MIDAX<sup>®</sup> Dispersable, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar

MB

CDS02MAR10  
v2.0 (14Oct11)

  
ROMINA CAMPEÑO  
COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA  
FARMACIA DE INVESTIGACIÓN

  
MARCEL MAURIÑO  
COORDINADORA CLÍNICA  
FARMACIA DE INVESTIGACIÓN

7/25

0-12-4



diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular.

### Alteraciones lipídicas

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

### Actividad anticolinérgica

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

### Función hepática

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

### Neutropenia

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

### Discontinuación del tratamiento

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

MB

ROSALVA QUINTANA  
COORDINADORA DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS  
FARMACIA INDUSTRIAL S.A.

MARCELO A. MAURIÑO  
COORDINADOR CLÍNICO  
FARMACIA INDUSTRIAL S.A.

### Intervalo QT

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

### Tromboembolismo

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

### Efectos generales sobre el SNC

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

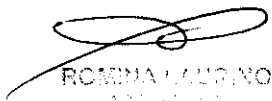
### Convulsiones


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

### Discinesia tardía

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

MB

  
 ROMINA LAURINO  
 ANEP 1000  
 BUENOS AIRES, ARGENTINA  
 011 4381 1111

  
 MARCELA MAURINO  
 ODONTÓLOGA  
 9111 1111 BUENOS AIRES, ARGENTINA 9/25





### Hipotensión postural

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

### Muerte súbita de origen cardíaco

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

### Población pediátrica

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

### Fenilalanina

Las tabletas dispersables de MIDAX® contienen aspartamo, que es una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

### Manitol

Las tabletas dispersables de MIDAX® contienen manitol.

### Metilparahidroxibenzoato de sodio y propilparahidroxibenzoato de sodio

Las tabletas dispersables de olanzapina contienen metilparahidroxibenzoato de sodio y propilparahidroxibenzoato de sodio. Se sabe que estos conservantes causan urticaria. Generalmente pueden aparecer reacciones tardías tales como dermatitis de contacto; sin embargo, en raras ocasiones se pueden producir reacciones inmediatas con broncoespasmo.

## INTERACCIONES

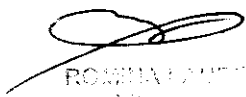
### Población pediátrica


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

### Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

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

MB

  
 ROSINA MANTECÓN  
 JEFE DE SECCIÓN DE FARMACOVIGILANCIA  
 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
 A.N.M.A.T.

  
 MARCELA MAURINO  
 CO-ORDINADORA TÉCNICA  
 FARMACOVIGILANCIA A.N.M.A.T.

01241



### *Inducción del CYP1A2*

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

### *Inhibición del CYP1A2*

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

### *Disminución de la biodisponibilidad*

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

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

### *Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos*

La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

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

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno. La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

### *Actividad general sobre el SNC*

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

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

YB

RODRIGO MARTINO  
FOLIO 229  
MESA DE ENTRADAS

ANGELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M. ILLY INDUSTRIA FARM. S.R.L. ARGENTINA

01274



### *Intervalo QTc*

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc (*ver* Advertencias y Precauciones especiales de uso).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Embarazo*

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

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

#### *Lactancia*

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

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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


### **Toxicidad aguda (dosis únicas)**


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

### **Toxicidad a dosis múltiples**

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

MS

  
ROSINA LAURINO  
COORDINADORA  
ELI LILLY ARGENTINA S.A. SUC. ARGENTINA

  
MARCELA MAURIGO  
COORDINADORA TÉCNICA  
ELI LILLY ARGENTINA S.A. SUC. ARGENTINA

0124



### Toxicidad hematológica

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

### Toxicidad reproductiva

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

### Mutagenicidad

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

### Carcinogénesis

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

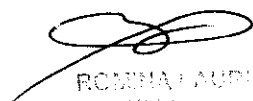
## REACCIONES ADVERSAS


### Adultos

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

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

M3

  
ROCINA LAURINO  
Médica  
EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

  
MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
INDUSTRIAL FARMACÉUTICA ARGENTINA

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
	Eosinofilia	Leucopenia Neutropenia	Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
			Reacción alérgica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Aumento de peso <sup>1</sup>	Niveles de colesterol elevados <sup>2,3</sup> Niveles de glucosa elevados <sup>4</sup> Niveles de triglicéridos elevados <sup>2,5</sup> Glucosuria Aumento del apetito		Hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal ( <i>ver Advertencias y Precauciones especiales de uso</i> ) Hipotermia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Somnolencia	Mareos Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>		Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones Síndrome Neuroléptico Maligno ( <i>ver Advertencias y Precauciones especiales de uso</i> ) Distonía (incluyendo crisis oculogiras) Discinesia tardía Síntomas de retirada <sup>7</sup>
<b>Trastornos cardiacos</b>			
		Bradicardia Prolongación del intervalo QTc ( <i>ver Advertencias y Precauciones especiales de uso</i> )	Taquicardia ventricular/fibrilación, muerte súbita ( <i>ver Advertencias y Precauciones especiales de uso</i> )
<b>Trastornos vasculares</b>			

MB

ROMINA LAURINO  
COORDINADORA TÉCNICA  
SECRETARÍA DE POLÍTICA DE  
SALUD PÚBLICA

MARCELA MAURINO  
COORDINADORA TÉCNICA  
SECRETARÍA DE POLÍTICA DE  
SALUD PÚBLICA

0124/



	Hipotensión ortostática		Tromboembolismo (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca		Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver <i>Advertencias y Precauciones especiales de uso</i> )		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
	Exantema	Alopecia Reacciones de fotosensibilidad	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
			Rabdomiolisis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
		Incontinencia urinaria	Dificultad para iniciar la micción
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			
			Priapismo
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
	Astenia Cansancio Edema		
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina <sup>8</sup>		Niveles elevados de creatinfosfoquinasa Aumento de la bilirrubina total	Aumento de la fosfatasa alcalina

<sup>8</sup> Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías de índice de masa corporal (IMC). Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), se

MS

0124



observó de forma muy frecuente (22,2 %) un aumento  $\geq 7$  % del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4,2 %) un aumento  $\geq 15$  % del mismo y de forma poco frecuente (0,8 %)  $\geq 25$  %. Se observó de forma muy frecuente un aumento  $\geq 7$  %,  $\geq 15$  % y  $\geq 25$  % del nivel basal del peso corporal (64,4 %, 31,7 % y 12,3 % respectivamente) en pacientes con una exposición a largo plazo (al menos 48 semanas).

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

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

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

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

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

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

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

#### Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

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

CDS02MAR10  
v2.0 (14Oct11)

ROSEMARY DE PAZ  
COORDINADORA TÉCNICA  
EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO ARGENTINA

16/25

0127



Información adicional en poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica

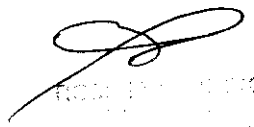
El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

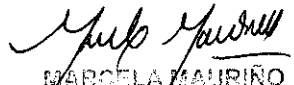
Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados en adultos.

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 ( $\geq 7\%$ ) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

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

W3

  
MARÍA INÉS CORDERO  
COORDINADORA TÉCNICA  
EVALUACIÓN DE FARMACOS

  
MARCELA MAURIÑO  
COORDINADORA TÉCNICA  
EVALUACIÓN DE FARMACOS



0127



<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> <i>Muy frecuentes:</i> aumento de peso <sup>9</sup> , niveles de triglicéridos elevados <sup>10</sup> , aumento del apetito <i>Frecuentes:</i> niveles de colesterol elevados <sup>11</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipersomnía, letargia, somnolencia)
<b>Trastornos gastrointestinales</b> <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca
<b>Trastornos hepatobiliares</b> <i>Muy frecuentes:</i> Aumentos de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST; <i>ver Advertencias y Precauciones especiales de uso</i> )
<b>Exploraciones complementarias</b> <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina <sup>12</sup>

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

<sup>10</sup> 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).

<sup>11</sup> 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).

<sup>12</sup> 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  $\geq 10$  %) reportados por sobredosis de olanzapina incluyen taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y disminución del nivel de conciencia que va desde la sedación al coma.

Otras secuelas médicamente significativas de la sobredosis de olanzapina incluyen delirio, convulsiones, posible SNM, depresión respiratoria, aspiración, hiper o hipotensión, arritmia cardíaca ( $< 2$  % de los casos de sobredosis) e insuficiencia cardiopulmonar. Se han reportado de casos fatales con sobredosis agudas tan bajas como 450 mg pero también se ha reportado supervivencia luego de una sobredosis aguda de 1500 mg.

**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%.

V3

ROBINA LAURINO  
 COORDINADORA GENERAL  
 DE ATENCIÓN AL PACIENTE  
 Y SEGURIDAD DEL PACIENTE

MARCELA MAURINO  
 COORDINADORA GENERAL  
 DE ATENCIÓN AL PACIENTE  
 Y SEGURIDAD DEL PACIENTE

0124



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. *Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.*

**Condiciones de Almacenamiento:**

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C y al abrigo de la luz. Mantener las tabletas dispersables 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

**Mantener lejos del alcance de los niños.**

**Naturaleza y contenido del envase:** MIDAX® DISPERSABLE se presenta en blisters de aluminio.

**Instrucciones de Uso / Manipulación:** Luego de abrir el estuche, despegue el foil posterior del blister y retire suavemente la tableta. Inmediatamente después de abrir el blister, con las manos secas, remueva la tableta y colóquela en la boca. La tableta es frágil y debe tomarse inmediatamente luego de abrir el blister. La disolución de MIDAX® DISPERSABLE ocurre rápidamente de manera tal que resulta fácil su deglución con o sin líquido. Alternativamente, MIDAX® DISPERSABLE puede mezclarse en un vaso con agua, café, leche, jugo de naranja o manzana inmediatamente antes de su administración.

**PRESENTACIONES:**

MIDAX® DISPERSABLE 5 mg: envases por 7, 14 y/o 28 tabletas dispersables.

MIDAX® DISPERSABLE 10 mg: envases por 7, 14 y/o 28 tabletas dispersables.

Elaborado por Catalent U.K. Swindon Zydis Ltd, Inglaterra – Reino Unido.

Empacado por Lilly S.A. Alcobendas, España.

® Marca registrada.

**Argentina:** Venta bajo receta archivada. Industria Inglesa. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

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 Sergio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Distribuido por GADOR S.A

Fecha de última revisión ANMAT: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

VB

CDS02MAR10  
v2.0 (14Oct11)

RICARDO QUINTO  
SECRETARIO DE ESTADO  
ELABORADO POR  
SECRETARIA DE SALUD

MARCELA VAINIRO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
REG. Y VIGILANCIA FARMACÉUTICA  
ANMAT

19/25

01241



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### MIDAX® DISPERSABLE Olanzapina

#### Tabletas Dispersables

**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.**

#### ¿Qué es MIDAX® DISPERSABLE y para que se utiliza?

MIDAX® Dispersable pertenece al grupo terapéutico de los antipsicóticos.

MIDAX® Dispersable está indicado para tratar una enfermedad cuyos síntomas son oír, ver o sentir cosas irreales, creencias erróneas, suspicacia inusual, y volverse retraído. Las personas que sufren éstas enfermedades pueden encontrarse, además, deprimidas, tensas o con ansiedad.

MIDAX® Dispersable se utiliza para tratar un trastorno caracterizado por síntomas tales como sentirse eufórico, tener una energía exagerada, una necesidad de dormir mucho menos de lo habitual, hablar muy deprisa con fuga de ideas y, a veces, una irritabilidad considerable. Es también un estabilizador del ánimo que previene la aparición de variaciones extremas en el estado de ánimo.

#### Antes de tomar MIDAX® Dispersable

##### No tome MIDAX® DISPERSABLE:

- si es alérgico (hipersensible) a olanzapina o a cualquiera de los demás componentes de MIDAX® DISPERSABLE. La reacción alérgica puede manifestarse en forma de erupción, picazón, 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® DISPERSABLE:

- 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® DISPERSABLE, dígaselo a su médico.

0127



- 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 póngase de inmediato en contacto con su médico.

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

- Diabetes
- Enfermedades cardíacas
- 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 o su médico le comentó esa posibilidad a Usted o a sus familiares, 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.

Los pacientes menores de 18 años no deben tomar MIDAX® Dispersable.

#### Uso de otros medicamentos

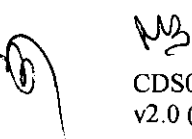
Sólo use otras medicinas al mismo tiempo que MIDAX® Dispersable, si su médico se lo autoriza. Es posible que sienta cierta sensación de sueño si combina MIDAX® Dispersable con antidepresivos o medicamentos para la ansiedad o que ayuden a dormir (tranquilizantes). Debe informar a su médico si está tomando fluvoxamina (antidepresivo), o ciprofloxacina (antibiótico), ya que podría ser necesario modificar su dosis de MIDAX® Dispersable. Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Especialmente informe a su médico si está utilizando medicinas para tratar la enfermedad de Parkinson.

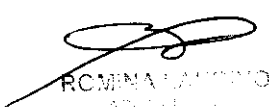
#### Toma de MIDAX® Dispersable con los alimentos y bebidas

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

#### Embarazo y Lactancia

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

  
CDS02MAR10  
v2.0 (14Oct11)

  
ROCINA LAURO  
ADJUNTA  
ELABORACIÓN DE FARMACOS  
SUD ARGENTINA

  
MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
EL COMITÉ ARGENTINO DE FARMACIA

21/25

0124



### **Conducción y uso de máquinas:**

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

Los pacientes que no pueden tomar fenilalanina deben tener en cuenta que MIDAX® DISPERSABLE contiene aspartamo, que es fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

Los pacientes que no pueden tomar manitol deben tener en cuenta que MIDAX® DISPERSABLE contiene manitol.

MIDAX® DISPERSABLE contiene metilparahidroxibenzoato de sodio y propilparahidroxibenzoato de sodio; estos excipientes pueden causar reacciones alérgicas a algunas personas. Las reacciones alérgicas se reconocen por erupción cutánea, sensación de picazón o dificultad respiratoria. Se pueden producir inmediatamente después de tomar MIDAX® DISPERSABLE o algún tiempo más tarde.

### **¿Cómo debo tomar MIDAX® DISPERSABLE?**

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

Debe tomar sus tabletas de MIDAX® DISPERSABLE una vez al día, siguiendo las indicaciones de su médico. Procure tomar las tabletas a la misma hora todos los días. Puede tomarlos con o sin alimentos. Las tabletas dispersables de MIDAX son para administración por vía oral.

Las tabletas de MIDAX® DISPERSABLE se desmoronan fácilmente por lo que se deben manipular con cuidado. No manipule las tabletas con las manos húmedas porque se pueden deshacer.

1. Sujete el blíster por los extremos y separe una de las celdillas, rompiéndola suavemente por las perforaciones que la rodean.
2. Retirar suavemente la parte de atrás de la celdilla.
3. Extraiga con cuidado la tableta.
4. Deposite la tableta en la boca. Se disolverá directamente en la boca, por lo que le será muy fácil de tragar.

También se puede echar la tableta en una taza o en un vaso lleno de agua, zumo de naranja, zumo de manzana, leche o café, removiéndolo. Con algunas bebidas la mezcla puede cambiar de color y tomar un aspecto turbio. Se debe beber inmediatamente.

### **Si toma más MIDAX® Dispersable del que debiera**

Los pacientes que han tomado más MIDAX® Dispersable del que debían, han experimentado los siguientes síntomas: latidos rápidos del corazón, agitación/agresividad, problemas con el habla,

0124



movimientos inusuales (especialmente de la cara y de la lengua) y un nivel reducido de consciencia.

Otros síntomas pueden ser: confusión aguda, convulsiones (epilepsia), coma, una combinación de fiebre, respiración rápida, sudor, rigidez muscular, somnolencia o letargo, enlentecimiento de la frecuencia respiratoria, aspiración, aumento de la tensión arterial o disminución de la tensión arterial, ritmos anormales del corazón. Póngase en contacto con su médico o diríjase inmediatamente al hospital. Enséñele al médico el envase con las tabletas.

**Si olvidó tomar MIDAX® DISPERSABLE:**

Tome su tableta tan pronto como se acuerde. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con MIDAX® Dispersable**

No interrumpe el tratamiento simplemente porque note que se encuentra mejor. Es muy importante que continúe tomando MIDAX® Dispersable mientras se lo diga su médico.

Si deja de tomar MIDAX® Dispersable de forma repentina, pueden aparecer síntomas como sudoración, imposibilidad para dormir, temblor, ansiedad, o náuseas y vómitos. Su médico puede sugerirle que reduzca la dosis gradualmente antes de dejar el tratamiento.

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

**¿Cuáles son los efectos adversos posibles de MIDAX® DISPERSABLE?**

Al igual que todos los medicamentos, MIDAX® DISPERSABLE puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes: que afectan a 1 de cada 10 pacientes

- Aumento de peso.
- Somnolencia.
- Aumento de los niveles de prolactina en sangre.

Efectos adversos frecuentes: que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes

- Cambios en los niveles de algunas células sanguíneas y lípidos circulantes.
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre y orina.
- Aumento del apetito.
- Mareos.
- Agitación.
- Temblor.
- Rigidez muscular o espasmos (incluyendo movimientos oculares).
- Alteraciones del lenguaje.
- Movimientos inusuales (especialmente de la cara o de la lengua).
- Estreñimiento.
- Sequedad de boca.
- Erupción en la piel.

0124



- Pérdida de fuerza.
- Cansancio excesivo.
- Retención de líquidos que provoca inflamación de las manos, los tobillos o los pies.
- En las primeras fases del tratamiento algunas personas experimentan mareos o desmayos (con latidos del corazón más lentos), sobre todo al incorporarse cuando están tumbados o sentados. Esta sensación suele desaparecer espontáneamente, pero si no ocurriera así, informe a su médico.
- Disfunciones sexuales tales como disminución de la libido en hombres y mujeres o disfunción eréctil en hombres.

Efectos adversos poco frecuentes: que afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes

- Pulso lento.
- Sensibilidad a la luz del sol.
- Incontinencia urinaria.
- Pérdida de cabello.
- Ausencia o disminución de los periodos menstruales.
- Cambios en la glándula mamaria en hombres y en mujeres tales como producción anormal de leche materna o crecimiento anormal.

Otros posibles efectos adversos: su frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

- Reacción alérgica (p.ej. inflamación de la boca y de la garganta, picores, erupción en la piel).
- Diabetes o empeoramiento de la diabetes, relacionados ocasionalmente con cetoacidosis (acetona en sangre y orina) o coma.
- Descenso de la temperatura corporal normal.
- Convulsiones, en la mayoría de los casos se relacionan con antecedentes de convulsiones (epilepsia).
- Combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia.
- Espasmos en los músculos de los ojos causando movimientos circulares de los mismos.
- Ritmo anormal del corazón.
- Muerte repentina sin explicación aparente.
- Coágulos sanguíneos tales como trombosis venosa profunda de las piernas y coágulos sanguíneos en el pulmón.
- Inflamación del páncreas, que provoca fuerte dolor de estómago, fiebre y malestar.
- Enfermedad del hígado, con aparición de coloración amarillenta en la piel y en las zonas blancas del ojo.
- Trastorno muscular que se presenta como dolores sin explicación aparente.
- Dificultad para orinar.
- Erección prolongada y/o dolorosa.

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

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. En muy raras ocasiones los bebés de madres que han tomado MIDAX®

jm

DISPERSABLE en la última etapa del embarazo (tercer trimestre) podrían presentar temblor, somnolencia o letargo.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

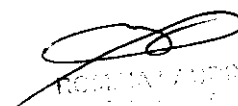
### ¿Cómo debo conservar MIDAX® DISPERSABLE?

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

Conserve MIDAX® DISPERSABLE en lugar fresco y seco a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en el envase original y al abrigo de la luz.

La fecha de caducidad del medicamento está impresa en el envase exterior y en el inmediato. No utilice esta medicina después de esta fecha.

Algunas veces, las medicinas se prescriben para fines distintos al consignado en lista. Si tuviera alguna pregunta o inquietud, desea informar sobre algún problema con el uso de MIDAX® DISPERSABLE o desea más información, comuníquese con su médico, farmacéutico u otro profesional de la salud.

  
ROSALIA ANTONIO  
FARMACIA...  
CALLE...  
CABA...  
CABA...

  
MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACIA... ARGENTINA

M3



0124



### Proyecto de Rótulo

14 Tabletas Dispersables\*

TA4453

MIDAX® Dispersable  
OLANZAPINA  
5 mg  
Tabletas Dispersables  
VIA ORAL

Logo Lilly

*Industria Inglesa*

*Venta bajo receta archivada*

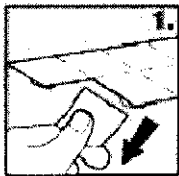
**Fórmula:** Cada tableta de Midax Dispersable 5mg contiene: Olanzapina micronizada 5mg, excipientes (gelatina, manitol, aspartamo, metilparabeno, propilparabeno) c.s.  
**Via de Administración:** oral.

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

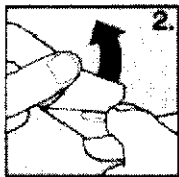
**Contraindicaciones y otras informaciones:** Ver inserto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

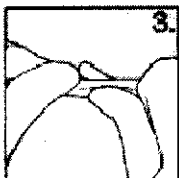
No administrar en pacientes con fenilcetonuria, éste producto contiene aspartamo que se metaboliza a fenilalanina el cual puede causar toxicidad.



1. Separe una celda de la tira del blister.



2. Despegue cuidadosamente el foil posterior.



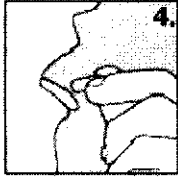
3. Empuje suavemente la tableta hacia afuera.

V 1.0 (26OCT10)

ROSEMARY MONTANO  
LILLY

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

0127 134



Coloque la tableta en la boca.

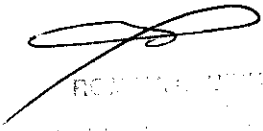
Lote:  
Elab.:  
Exp.:

Elaborado por Catalent U.K. Swindon Zydus Ltd, Inglaterra – Reino Unido.  
Acondicionado por Lilly S.A. Alcobendas, España. Reg. Nro. EU/1/99/125/001.

**ARGENTINA:** Venta bajo receta archivada. Industria Inglesa. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

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 Sergio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.  
Distribuido por GADOR S.A.

\*Igual rótulo para envases de 7 y 28 tabletas dispersables

  
RODRIGO CENTANNI  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. ARGENTINA  
M

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

9

0124



### Proyecto de Rótulo

14 Tabletas Dispersables\*

TA4454

MIDAX® Dispersable  
OLANZAPINA  
10 mg  
Tabletas Dispersables  
VIA ORAL

Logo Lilly

*Industria Inglesa*

*Venta bajo receta archivada*

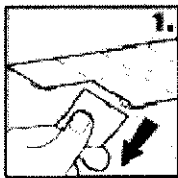
**Fórmula:** Cada tableta de Midax Dispersable 10mg contiene: Olanzapina micronizada 10mg, excipientes (gelatina, manitol, aspartamo, metilparabeno, propilparabeno) c.s.  
**Via de Administración:** oral.

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

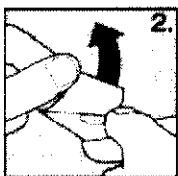
**Contraindicaciones y otras informaciones:** Ver inserto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

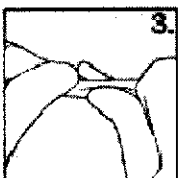
No administrar en pacientes con fenilcetonuria, éste producto contiene aspartamo que se metaboliza a fenilalanina el cual puede causar toxicidad.



1. Separe una celda de la tira del blister.



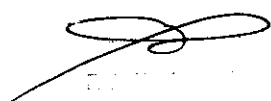
2. Despegue cuidadosamente el foil posterior.

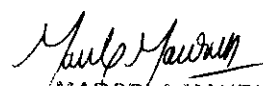


3. Empuje suavemente la tableta hacia afuera.

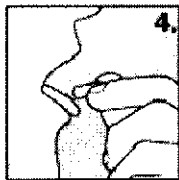
V 1.0 (26OCT10)

NB

  
MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
EJ. LILLY INTEGRAL S.R.L. - 11000 ARGENTINA

  
MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
EJ. LILLY INTEGRAL S.R.L. - 11000 ARGENTINA

0124



Coloque la tableta en la boca.

Lote:  
Elab.:  
Exp.:

Elaborado por Catalent U.K. Swindon Zydis Ltd, Inglaterra – Reino Unido.  
Acondicionado por Lilly S.A. Alcobendas, España. Reg. Nro. EU/1/99/125/001.

**ARGENTINA:** Venta bajo receta archivada. Industria Inglesa. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

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 Sergio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.  
Distribuido por GADOR S.A.

\*Igual rótulo para envases de 7 y 28 tabletas dispersables

M3

ELI LILLY INTERAMÉRICA INC.  
SUCURSAL ARGENTINA

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