



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

DISPOSICIÓN N°

0419

BUENOS AIRES, **12 ENE 2017.**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006586-16-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma APOTEX S.A., solicita autorización para importar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS DISPERSABLES, en las concentraciones de OLANZAPINA 5 mg y OLANZAPINA 10 mg; para la especialidad medicinal denominada: ONOTRAN, inscripta en el REM con el Certificado N° 56.811.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, 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, 14 y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva forma farmacéutica de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de CANADÁ; como país de origen y es elaborada en CANADÁ, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

UP
Q
S
↑



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

DISPOSICIÓN N°

0419

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, 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 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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 N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma APOTEX S.A. importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, en las concentraciones de OLANZAPINA 5 mg y OLANZAPINA 10 mg, para la especialidad medicinal denominada ONOTRAN.

ARTICULO 2.- Acéptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS DISPERSABLES y concentraciones de

Handwritten marks: a large '4' and a signature.

Handwritten mark: a checkmark.



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

DISPOSICIÓN N° 0419

OLANZAPINA 5 mg y OLANZAPINA 10 mg, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.811 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscribanse la nueva forma farmacéutica y concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

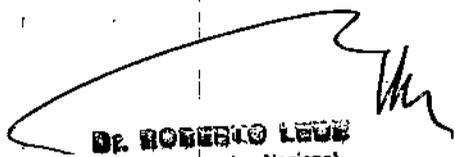
ARTICULO 5º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo de Autorización de Modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.
Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006586-16-7

DISPOSICIÓN N°

mb

0419


DR. ROBERTO LEUE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0419**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.811 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma APOTEX S.A. para la especialidad medicinal denominada ONOTRAN, otorgada según Disposición N° 4653/12, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-022565-11-3.

Nombre Comercial: ONOTRAN RAPID.

Genérico/s: OLANZAPINA.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS DISPERSABLES.

Clasificación ATC: N05AH03.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Adultos: Esquizofrenia y Trastornos Relacionados (DSM IV): está indicado en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de trastornos psicóticos relacionados. Se demostró en ensayos clínicos controlados que la olanzapina mejora tanto los síntomas positivos como los negativos. Se ha demostrado que la olanzapina es eficaz de mantener la mejoría clínica durante un año de tratamiento de continuidad en pacientes que han presentado una respuesta inicial al tratamiento. Trastorno Bipolar (DSM IV): está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar. La olanzapina puede utilizarse como monoterapia o

Handwritten initials and marks: "LP", a circled "X", and a lightning bolt symbol.



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

como terapia concomitante con agentes que habitualmente se utilizan en el tratamiento del trastorno bipolar agudo (por ej. Litio o divalproex sódico). La eficacia de la olanzapina como monoterapia en el tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares con episodios maníacos o mixtos que respondieron al tratamiento agudo con olanzapina quedó demostrada en ensayos clínicos. El médico elige utilizar ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA durante períodos prolongados debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente. Uso geriátrico (≥ 65 años): no está indicado en pacientes ancianos con demencia. Se requiere precaución al tratar pacientes geriátricos con este medicamento. Uso Pediátrico (<18 años de edad): no se ha establecido la seguridad y la eficacia de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en poblaciones pediátricas, por lo cual no se recomienda su uso.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración/es: OLANZAPINA 5 mg.

Excipientes: Manitol 16,60 mg, Celulosa Microcristalina (PH 102) 25,00 mg, Carboximetilcelulosa de calcio 0,90 mg, Sucralosa 1,40 mg, Estearato de magnesio 1,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,10 mg.

Origen del Producto: sintético.

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

Presentación: Estuches conteniendo 28 y 30 comprimidos dispersables.

Contenido por Unidad de Venta: Estuches conteniendo 28 y 30 comprimidos dispersables.

Período de vida Útil: 24 meses.

UP
S

1



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

Forma de Conservación: a temperatura entre 15° C y 30° C. Proteger de la Humedad.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre Comercial: ONOTRAN RAPID.

Genérico/s: OLANZAPINA.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS DISPERSABLES.

Clasificación ATC: N05AH03.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Adultos: Esquizofrenia y Trastornos Relacionados (DSM IV): está indicado en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de trastornos psicóticos relacionados. Se demostró en ensayos clínicos controlados que la olanzapina mejora tanto los síntomas positivos como los negativos. Se ha demostrado que la olanzapina es eficaz de mantener la mejoría clínica durante un año de tratamiento de continuidad en pacientes que han presentado una respuesta inicial al tratamiento. Trastorno Bipolar (DSM IV): está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar. La olanzapina puede utilizarse como monoterapia o como terapia concomitante con agentes que habitualmente se utilizan en el tratamiento del trastorno bipolar agudo (por ej. Litio o divalproex sódico). La eficacia de la olanzapina como monoterapia en el tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares con episodios maníacos o mixtos que respondieron al tratamiento agudo con olanzapina quedó demostrada en



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

ensayos clínicos. El médico elige utilizar ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA durante períodos prolongados debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente. Uso geriátrico (≥ 65 años): no está indicado en pacientes ancianos con demencia. Se requiere precaución al tratar pacientes geriátricos con este medicamento. Uso Pediátrico (<18 años de edad): no se ha establecido la seguridad y la eficacia de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en poblaciones pediátricas, por lo cual no se recomienda su uso.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración/es: OLANZAPINA 10 mg.

Excipientes: Manitol 33,20 mg, Celulosa Microcristalina (PH 102) 50,00 mg, Carboximetilcelulosa de calcio 1,80 mg, Sucralosa 2,80 mg, Estearato de magnesio 2,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,20 mg.

Origen del Producto: sintético.

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

Presentación: Estuches conteniendo 28 y 30 comprimidos dispersables.

Contenido por Unidad de Venta: Estuches conteniendo 28 y 30 comprimidos dispersables.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: a temperatura entre 15° C y 30° C. Proteger de la Humedad.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: CANADÁ.



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

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (dirección): 150 SIGNET DIVE, TORONTO, NOTARIO, CANADÁ.

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: APOTEX S.A. - BLAS PARERA Nº 4233/37 - OLIVOS - PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Proyecto de Rótulos envase primario de fojas 303 a 308, Rótulo envase secundario de fojas 309 a 314, Prospectos a fojas 425 a 487, información para paciente 410 a 424; a desglosar las fojas 303, 306, 309, 312, 425 a 445, 410 a 414, los que formarán parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 56.811.

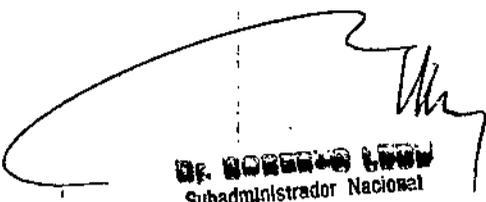
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma APOTEX S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.811, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes...**12 ENE 2017**...

Expediente Nº 1-0047-0000-006586-16-7

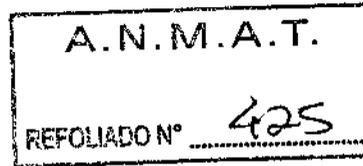
DISPOSICION Nº:

mb

0418


Dr. HORACIO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UR
Ⓟ



ONOTRAN RAPID
OLANZAPINA 5mg - 10mg
Comprimidos dispersables

0419

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

FORMULA

92 ENE 2017

Principio activo: olanzapina 5 mg y 10 mg

Excipientes: carboximetilcelulosa de calcio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio (origen vegetal), manitol, celulosa microcristalina y sucralosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05AH03

INDICACIONES

Adultos

Esquizofrenia y Trastornos Relacionados (DSM IV)

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA está indicado en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de trastornos psicóticos relacionados. Se demostró en ensayos clínicos controlados que la olanzapina mejora tanto los síntomas positivos como los negativos.

Se ha demostrado que la olanzapina es eficaz para mantener la mejoría clínica durante un año de tratamiento de continuidad en pacientes que han presentado una respuesta inicial al tratamiento.

Trastorno Bipolar (DSM IV)

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar. La olanzapina puede utilizarse como monoterapia o como terapia concomitante con agentes que habitualmente se utilizan en el tratamiento del trastorno bipolar agudo (por ej. litio o divalproex sódico).

La eficacia de la olanzapina como monoterapia en el tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares con episodios maníacos o mixtos que respondieron al tratamiento agudo con olanzapina quedó demostrada en ensayos clínicos.

El médico que elige utilizar ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA durante períodos prolongados debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente (ver POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN).

Uso geriátrico (≥65 años)

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no está indicado en pacientes ancianos con demencia. Se requiere precaución al tratar pacientes geriátricos con este medicamento (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y POSOLOGÍA)

Uso pediátrico (<18 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en poblaciones pediátricas, por lo cual no se recomienda su uso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

FARMACOLOGÍA

Farmacodinamia


FARM. MARIA TERESA MANCEBO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MODERADA L.P.S.



0731 9

La olanzapina, una tienobenzodiazepina, es un agente antipsicótico que demuestra poseer un amplio perfil farmacológico en varios sistemas receptores.

La olanzapina exhibe alta afinidad *in vitro* por los subtipos receptores de dopamina D₁, D₃, D₄ (K_i = 11-31 nM), 5-HT_{2A/C} (K_i = 4 y 11 nM, respectivamente), 5-HT₃, 5-HT₆, muscarínicos M₁-M₅ (K_i = 1,9-2,5 nM), adrenérgicos α₁ (K_i = 19 nM) e histamínicos H₁ (K_i = 7 nM).

En un paradigma conductual predictivo de la actividad antipsicótica, la olanzapina redujo la respuesta de elusión condicionada en ratas a dosis menores que 4 veces la dosis requerida para provocar catalepsia.

En un estudio PET (*Positron Emission Tomography*, tomografía por emisión de positrones) de dosis única (10 mg) en sujetos sanos, la olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5-HT_{2A} mayor que la de los receptores de dopamina D₂. El porcentaje de ocupación D₂ fue menor que el valor umbral predictivo de los eventos extrapiramidales.

Se ha observado que la olanzapina en animales produce una reducción significativa en la actividad de las células dopaminérgicas A10. La cantidad de neuronas A9 espontáneamente activas se mantuvo constante o aumentó. Esto puede explicar la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales con la olanzapina, que en general se asocian con los antipsicóticos típicos.

La olanzapina también aumenta los niveles extracelulares de dopamina de manera específica según la región en la corteza prefrontal, similar a los estabilizadores de los estados de ánimo, el litio y el valproato.

Farmacocinética

Absorción: La olanzapina se absorbe bien después de la administración oral, y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 5 a 8 horas.

La ingesta de alimentos no afecta su absorción.

Distribución: Las concentraciones de olanzapina de administración oral fueron lineales y proporcionales a las dosis en los ensayos en los que se estudiaron dosis de 1 a 15 mg.

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de olanzapina después de la administración de dosis orales de 5, 10 y 15 mg promediaron 7, 14 y 21 ng/mL respectivamente (20 ng/mL = 0,064 μM).

En voluntarios sanos jóvenes, después de la administración repetida de una dosis diaria, la C_{max} en estado estacionario fue aproximadamente el doble que aquella alcanzada después de una dosis única (por ej. 23 ng/mL contra 12 ng/mL para una dosis de 10 mg).

En ancianos, la concentración plasmática en estado estacionario fue aproximadamente 3 veces mayor que aquella alcanzada después de una dosis única (por ej. 16 ng/mL contra 5 ng/mL para una dosis de 5 mg).

Tanto en jóvenes como en ancianos, se obtuvieron concentraciones de olanzapina en estado estacionario al cabo de siete días de tratamiento con una dosis diaria.

Los datos obtenidos de estudios farmacocinéticos combinados con dosis únicas demostraron que la semivida de la olanzapina oscila entre 21 y 54 horas (percentil 5º a 95º) y que la depuración plasmática aparente oscila entre 12 y 47 L/h (percentil 5º a 95º).

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

Metabolismo: La olanzapina se metaboliza en el hígado por las vías conjugativa y oxidativa.

El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, que farmacológicamente es inactivo y no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Las isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6 del citocromo P450 contribuyen a la formación de los metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo. Ambos metabolitos exhibieron una actividad farmacológica *in vivo* significativamente menor que la olanzapina en estudios con animales.

La actividad farmacológica predominante deriva del fármaco progenitor olanzapina.

Eliminación: Tras la administración oral a sujetos sanos, la media de semivida de eliminación terminal fue de 33 horas (21 a 54 horas para los percentiles 5º a 95º) y la media de depuración plasmática de olanzapina fue de 26 L/h (12 a 47 L/h para los percentiles 5º a 95º).

La farmacocinética de la olanzapina varió en función del sexo, la edad y la condición respecto del tabaquismo. En la Tabla 9 se resumen estos efectos:


FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL



Tabla 9: Farmacocinética principal de la olanzapina

Características del paciente	Semivida (horas)	Depuración plasmática (L/h)
No fumador	38,6	18,6
Fumador	30,4	27,7
Mujer	36,7	18,9
Hombre	32,3	27,3
Anciano (65 años y más)	51,8	17,5
No anciano	33,8	18,2

Si bien la condición respecto del tabaquismo, el sexo y, en menor medida, la edad pueden afectar la depuración y semivida de la olanzapina, la magnitud del impacto de estos únicos factores es pequeña en comparación con la variabilidad general que existe entre los individuos.

Los estudios farmacocinéticos demuestran que los comprimidos de olanzapina y las formas farmacéuticas dispersables de olanzapina son bioequivalentes.

Los comprimidos de olanzapina dispersables se pueden utilizar como alternativa de los comprimidos de olanzapina.

Poblaciones especiales y enfermedades

Uso geriátrico: En un estudio en el que participaron 24 sujetos sanos, la media de la semivida de eliminación de la olanzapina fue aproximadamente 1,5 veces mayor en ancianos (>65 años) que en sujetos no ancianos (≤65 años).

Se deben tomar precauciones al administrar este fármaco a los ancianos, en particular si existen otros factores que podrían influir también en el metabolismo y/o en la sensibilidad farmacodinámica (véase POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN).

Sexo: La depuración de la olanzapina es aproximadamente 30% más baja en las mujeres que en los hombres. No obstante, no se observan diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a su eficacia o a sus efectos adversos.

No se requiere modificar la dosis en función del sexo.

Raza: En un estudio de sujetos caucásicos, japoneses y chinos, no se observaron diferencias en la farmacocinética de la olanzapina entre las tres poblaciones.

El estado de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 no afecta el metabolismo de la olanzapina.

Insuficiencia hepática: No se observaron diferencias en la farmacocinética de la olanzapina administrada en una única dosis por vía oral en sujetos con cirrosis clínicamente significativa (la mayoría de los cuales eran fumadores), en comparación con los sujetos sanos (todos no fumadores). No obstante, no se han realizado estudios con dosis múltiples en pacientes con deterioro hepático.

Insuficiencia renal: No se observó diferencia significativa en la media de la semivida de eliminación o en la depuración plasmática de olanzapina entre sujetos con función renal severamente dañada, en comparación con individuos con función renal normal.

Aproximadamente el 57% de la olanzapina radiactiva se elimina en la orina, principalmente como metabolitos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia y trastornos relacionados (DSM IV)

FARM. MARÍA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

0 4 1 9



Adultos: ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA debe administrarse una vez al día sin tener en cuenta las comidas, en general comenzando con una dosis de 5 a 10 mg hasta llegar a 10 mg/día al cabo de varios días.

Los ajustes de dosis posteriores, se deben realizar a intervalos no menores de 1 semana, dado que el estado estacionario para ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no se alcanza antes de 1 semana en un paciente típico.

En caso de requerirse ajustes de la dosis, se recomiendan incrementos/reducciones de 5 mg por día.

Por lo general se aconseja un incremento a una dosis mayor que la dosis objetivo de 10 mg/día (por ejemplo, 15 mg/día o más), únicamente después de la evaluación clínica.

En ensayos clínicos, se estudió un rango de dosis de 5 a 20 mg/día.

Se han evaluado dosis superiores a 20 mg/día desde el punto de vista de la seguridad; sin embargo, no se ha evaluado sistemáticamente la eficacia de dosis mayores de 20 mg/día.

Terapia de mantenimiento en la esquizofrenia:

Se recomienda que los pacientes con esquizofrenia que responden al tratamiento continúen recibiendo ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA a la dosis más baja necesaria para mantener la remisión.

Se deberá reevaluar periódicamente a estos pacientes a fin de determinar la necesidad de realizar una terapia de mantenimiento.

Si bien no existe evidencia disponible que permita responder a la pregunta de cuánto tiempo debería durar el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA, la efectividad de la terapia de mantenimiento ya ha sido comprobada para muchos otros fármacos antipsicóticos.

Trastorno bipolar (DSM IV)

Manía bipolar

Adultos: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 15 mg administrados una vez al día para monoterapia y de 10 mg diarios para tratamientos combinados.

Puede administrarse independientemente de las comidas, ya que los alimentos no afectan la absorción del fármaco.

El rango de dosis de olanzapina es de 5 mg a 20 mg por día.

La dosis diaria debe ajustarse según a la evaluación clínica.

Tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes que han estado recibiendo y han tenido buena respuesta a ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos de trastorno bipolar deberán, en principio, continuar con un tratamiento de mantenimiento a la misma dosis.

La dosis diaria posterior se deberá ajustar según el estado clínico, dentro de un rango de 5 a 20 mg por día.

Periódicamente se debe evaluar a los pacientes a fin de determinar la necesidad de realizar un tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para el mismo.

Consideraciones generales sobre la administración oral en poblaciones especiales

Pacientes ancianos o debilitados:

Dada la experiencia limitada con olanzapina en ancianos y la mayor incidencia de enfermedad y medicación concomitantes en esta población, se deberá utilizar con precaución ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA.

La dosis inicial recomendada es de 5 mg en pacientes ancianos, debilitados, con predisposición a reacciones hipotensivas, que manifiestan una combinación de factores que pueden causar una ralentización del metabolismo de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA (por ej., pacientes mujeres no fumadoras), o que pueden ser más sensibles a este medicamento desde el punto de vista farmacodinámico.

En los casos indicados, se deben tomar precauciones al realizar un aumento de dosis en estos pacientes.

Pacientes con deterioro hepático y/o renal:

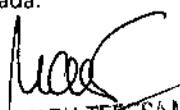
Dado que no se cuenta con experiencia clínica en estos pacientes, se debe considerar comenzar el tratamiento con la dosis inicial más baja y con un ajuste más lento hasta alcanzar la dosis inicial objetivo.

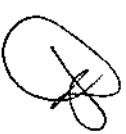
De ser necesario un futuro aumento de la dosis, se debe proceder con prudencia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Dosis salteada

Si un paciente olvida tomar una dosis y han pasado algunas horas, debe tomarla ni bien lo recuerda.

Si ya ha transcurrido la mayor parte del día, deberá esperar hasta la siguiente dosis programada.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



0419



Se debe advertir a los pacientes que no deben tomar 2 dosis de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA juntas.

Administración de ONOTRAN RAPID

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA (comprimidos dispersables) está indicado únicamente para ser administrado por vía oral.

Se disuelve en la boca en segundos, lo que permite tragar el contenido con o sin líquido.

El comprimido dispersable se quiebra con facilidad y debe manipularse con cuidado con las manos secas.

Si es posible, se debe evitar el contacto directo con las manos.

El comprimido dispersable se debe extraer y colocar directamente en la boca.

También se puede disolver en 125 mL (1/2 vaso) de agua, leche, café, jugo de naranja o de manzana e ingerir el contenido de inmediato.

La dosis máxima diaria recomendada de olanzapina es de 20 mg.

Manipuleo de blísteres de dosis única:

Siga estas instrucciones:

- Separe una celda del blíster de la tira, tirando a lo largo de la línea perforada.
- Empuje con suavidad el comprimido para que salga del blíster.
- Evite tocar el comprimido con las manos. Lleve el comprimido directamente a la boca. Comenzará a disolverse en la boca en segundos.
- También puede colocar el comprimido directamente en un vaso de agua, leche, café, jugo de naranja o de manzana. Luego bata y beba el contenido de inmediato.

CONTRAINDICACIONES

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y precauciones serias

Aumento de la tasa de mortalidad en pacientes ancianos con demencia:

Los pacientes ancianos con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos sufren mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo.

Si bien las causas de muerte resultaron diversas, la mayoría de ellas resultó ser de naturaleza cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ej., neumonía).

General

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno (NMS) es un complejo de síntomas potencialmente fatales que se ha observado en relación con fármacos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Las manifestaciones clínicas de NMS son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de desequilibrio autonómico (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden ser aumento en el nivel de la creatina fosfocinasa, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Al llegar a un diagnóstico, es importante identificar casos donde la presentación clínica incluya tanto la enfermedad médica grave (por ej. neumonía, infección sistémica, etc.) como los signos y síntomas extrapiramidales (EPS) no tratados o tratados de manera inadecuada.

Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpes de calor, fiebre causada por el fármaco y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo de NMS debe incluir:

- 1) la discontinuación inmediata de todos los fármacos antipsicóticos, incluido ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA, y de otros fármacos no esenciales para la terapia;
- 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico;

FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

0419



3) tratamiento de cualquier problema clínico concomitante grave para el que no haya tratamiento específico disponible.

No existe consenso general sobre el tratamiento farmacológico específico para NMS simple.

Si un paciente requiere tratamiento con fármacos antipsicóticos después de recuperarse de NMS, deberá considerarse con mucho cuidado la posibilidad de reintroducir el tratamiento.

El paciente debe ser controlado con atención, dado que se han informado recurrencias de NMS.

Aumento de peso:

La administración de olanzapina se asoció con el aumento de peso durante ensayos clínicos.

Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en todas las categorías de índice de masa corporal (IMC) en la línea basal (ver REACCIONES ADVERSAS).

Regulación de la temperatura corporal:

La alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal fue atribuida a agentes antipsicóticos.

Se aconseja prestar mucha atención al prescribir ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA a pacientes que vayan a someterse a condiciones que puedan contribuir a un aumento de la temperatura corporal, por ej., ejercicio físico intenso, exposición a calor extremo, administración de medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o que puedan estar expuestos a la deshidratación.

Efecto potencial sobre el rendimiento cognitivo y motriz:

Dado que ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA puede causar somnolencia, deberá advertirse a los pacientes sobre el riesgo de operar maquinarias peligrosas, incluidos vehículos de transporte, hasta estar razonablemente seguros de que el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no los afecta en forma adversa.

Trastornos Cardiovasculares

Hipotensión y Síncope:

Al igual que con otros fármacos que presentan alta actividad de bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa-1, la olanzapina puede causar hipotensión ortostática, taquicardia, mareos y, a veces, síncope, en particular al inicio del tratamiento. En el caso de que se produzca hipotensión, se debe considerar un ajuste más gradual hasta alcanzar la dosis deseada.

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA se debe utilizar con especial cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular y condiciones que podrían predisponer a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Intervalo QT:

En ensayos clínicos, las prolongaciones del segmento QTc clínicamente significativas fueron poco comunes (0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina. Sin embargo, al igual que con otros antipsicóticos, se requiere precaución al prescribir olanzapina junto con medicamentos que producen un aumento del intervalo QTc, en particular en los ancianos, en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia (ver REACCIONES ADVERSAS).

Muerte cardíaca:

En un estudio de observación retrospectivo, los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, como la olanzapina, o con antipsicóticos típicos presentaron un incremento similar de muerte súbita por paro cardíaco (SCD) relacionado con la dosis, en comparación con aquellos que no consumían antipsicóticos (casi el doble de riesgo respecto de quienes no los consumían).

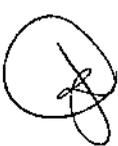
En informes posteriores a la comercialización de olanzapina, rara vez se han informado casos de SCD.

Sistema endocrino y metabolismo

Hiper glucemia:

Al igual que con algunos otros antipsicóticos, rara vez se han informado eventos de exacerbación de diabetes e hiper glucemia preexistentes, y muy rara vez se han informado casos de cetoacidosis diabética y coma diabético.


FARM MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



0419



En algunos casos se ha registrado un aumento previo del peso corporal, que puede constituir un factor de predisposición.

Los pacientes deben someterse a controles de la glucosa en sangre y del peso corporal, tanto en la línea basal como periódicos.

La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en los niveles de glucosa se ve complicada por la posibilidad de un aumento en el riesgo histórico de desarrollar diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población en general. Dados estos factores de confusión, no se comprende por completo la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia. No obstante, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento en el riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia derivados del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos.

No existen estimaciones precisas de los riesgos de padecer eventos adversos relacionados con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser controlado a fin de detectar síntomas de hiperglucemia, entre ellos polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad.

Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a evaluaciones de la glucosa en sangre en ayunas.

En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió al discontinuar la administración del antipsicótico atípico; no obstante, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético, a pesar de haber discontinuado el uso del fármaco bajo sospecha.

Los pacientes que presenten factores de riesgo de padecer diabetes mellitus (por ej. obesidad, antecedentes familiares de diabetes) y que estén comenzando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a controles de glucosa en sangre en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

Los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus que hayan comenzado a recibir antipsicóticos atípicos deben ser controlados con regularidad a fin de determinar si empeora el control de la glucosa.

Hiperprolactinemia:

Al igual que con otros fármacos que bloquean los receptores de dopamina D2 y/o de serotonina 5-HT₂, la olanzapina puede elevar los niveles de prolactina. Los aumentos asociados con el tratamiento con olanzapina en general son leves y pueden disminuir con la administración continua.

Se debe ser precavido al considerar el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en pacientes con tumores de la glándula pituitaria. Entre las manifestaciones posibles asociadas con elevados niveles de prolactina figuran amenorrea, galactorrea y menorragia.

Como es habitual con los compuestos que estimulan la liberación de prolactina, la administración de olanzapina produjo un incremento en la incidencia de neoplasias mamarias tanto en ratas como en ratones. Las diferencias fisiológicas entre las ratas y los seres humanos respecto de la prolactina hacen que la importancia clínica de estos hallazgos sea poco clara. Hasta la fecha, ni los estudios clínicos ni los epidemiológicos han demostrado una asociación entre la administración crónica de estos fármacos y la tumorigénesis mamaria.

La hiperprolactinemia prolongada, cuando está asociada al hipogonadismo, puede producir una disminución en la densidad mineral ósea, tanto en mujeres como en hombres.

Lípidos:

Se han observado incrementos en los lípidos en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo.

Se recomienda realizar un monitoreo clínico adecuado, que incluya evaluaciones del nivel de lípidos en la línea basal y controles de seguimiento.

Trastornos gastrointestinales

Efecto antiemético:

En coherencia con sus efectos antagonistas de la dopamina, la olanzapina puede producir un efecto antiemético. Dicho efecto puede enmascarar signos de toxicidad resultantes de la sobredosis de otros fármacos, o puede esconder síntomas de enfermedades como tumor cerebral u obstrucción intestinal.

Trastornos genitourinarios


FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

0419



Priapismo:

Se han informado casos raros de priapismo con el uso de antipsicóticos como la olanzapina. El mecanismo de acción más probable del priapismo es una disminución relativa en el tono del sistema nervioso simpático.

Trastornos hematológicos

Índices hematológicos:

En ensayos clínicos con olanzapina administrada por vía oral, no hubo datos que sugirieran que la olanzapina producía un efecto adverso sobre la función de la médula ósea, incluso en pacientes con antecedentes de neutropenia o leucopenia asociada al uso de clozapina.

La olanzapina se asoció con una incidencia del 5,7% en los aumentos principalmente pasajeros del recuento de eosinófilos derivados del tratamiento por encima del nivel normal. Los aumentos no se asociaron con ninguno de los síntomas, ni con fenómenos alérgicos identificables, ni con cambios en otros índices hematológicos.

Se han informado casos raros de leucopenia con olanzapina. Si se observan síntomas de infección, debe considerarse realizar un recuento de glóbulos blancos y un recuento diferencial.

Se han informado casos de neutropenia, granulocitopenia y agranulocitosis durante el uso de antipsicóticos. Por ende, se recomienda que los pacientes se sometan a un análisis de sangre completo antes de comenzar a recibir ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA, y luego repetir los análisis periódicamente a lo largo del tratamiento.

Trastornos hepáticos

Aumento de las aminotransaminasas:

Durante los ensayos clínicos previos a la comercialización, el tratamiento con olanzapina se asoció con una elevación de las aminotransferasas hepáticas, principalmente la enzima ALT (SGPT).

La mayoría de los aumentos de aminotransaminasas se observó durante las primeras seis semanas de tratamiento. En su mayor parte fueron pasajeros (66%) y duraron mientras los pacientes continuaron recibiendo olanzapina, o fueron disminuyendo (11%) en la última medición disponible.

En raras ocasiones se han recibido informes de hepatitis posteriores a la comercialización.

Asimismo se han informado casos muy raros de lesión hepática colestática o mixta en el período posterior a la comercialización.

También se han informado casos muy raros de insuficiencia hepática, incluidos algunos fatales, en el período posterior a la comercialización.

Se deben tomar precauciones al administrar ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, en pacientes tratados con fármacos potencialmente hepatotóxicos, o si se observan signos o síntomas de insuficiencia hepática derivados del tratamiento.

En aquellos pacientes con función hepática anormal conocida o sospechada antes del inicio del tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA, se aconseja realizar una evaluación clínica estándar que incluya la medición de los niveles de aminotransaminasas.

Se recomienda realizar una reevaluación clínica periódica de los niveles de aminotransaminasas en estos pacientes, así como también en aquellos que manifiesten signos y síntomas que sugieran la aparición de un nuevo trastorno hepático durante el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA.

Trastornos neurológicos

Discinesia tardía:

La discinesia tardía (TD) es un síndrome que consiste en movimientos discinéticos involuntarios potencialmente irreversibles, asociada al uso de fármacos antipsicóticos.

La discinesia tardía se produce con más frecuencia en pacientes ancianos; no obstante, puede afectar a pacientes de todas las edades.

Se desconoce si hay diferencias entre los fármacos antipsicóticos en cuanto a su potencial para producir TD. Ensayos de largo plazo, a doble ciego, de mantenimiento y de extensión sobre esquizofrenia asociaron la olanzapina con una incidencia considerablemente más baja, desde el punto de vista estadístico, de discinesia derivada del tratamiento en comparación con el haloperidol.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

0419



Durante ensayos de largo plazo, a doble ciego, con monoterapia, de mantenimiento y de extensión sobre bipolaridad, no hubo casos de TD en los brazos que recibieron olanzapina.

Se han informado casos muy raros de TD ($\leq 0,0025\%$) en controles posteriores a la comercialización.

Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y las probabilidades de que ésta se torne irreversible aumenta a medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis acumulada del fármaco antipsicótico. No obstante, el síndrome puede desarrollarse --sí bien es menos habitual que así suceda-- al cabo de períodos relativamente breves de tratamiento a dosis bajas.

No existe tratamiento conocido para casos establecidos de TD. El síndrome puede remitir, parcial o totalmente, si se interrumpe el tratamiento con el fármaco antipsicótico. No obstante, el tratamiento con el fármaco antipsicótico mismo puede reprimir los signos y síntomas de la discinesia tardía, enmascarando así el proceso subyacente.

Dadas estas consideraciones, la olanzapina debería indicarse de manera tal de minimizar el riesgo de padecer discinesia tardía.

Al igual que con cualquier otro fármaco antipsicótico, se debe reservar la administración para aquellos pacientes que parezcan beneficiarse sustancialmente del fármaco. En estos pacientes, debe procurarse la dosis más baja efectiva y la duración más breve de tratamiento.

Periódicamente es preciso reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento.

Si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía en un paciente se debe considerar la discontinuación del fármaco.

Convulsiones:

Se sabe que los neurolépticos convencionales reducen el umbral convulsivo.

Se debe emplear con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones o con enfermedades relacionadas con convulsiones, o bien que presenten una disminución del umbral convulsivo.

Trastornos psiquiátricos

Suicidio:

La posibilidad del suicidio o de intento de suicidio es inherente a la psicosis, por lo cual el tratamiento con el fármaco en pacientes de alto riesgo debe ir acompañado de una atenta supervisión y un adecuado manejo clínico.

Trastornos renales

Ácido úrico:

En la base de datos de ensayos clínicos previos a la comercialización, se asoció la administración oral de olanzapina con leves incrementos del ácido úrico en algunos pacientes.

Poblaciones especiales

Embarazadas:

No se han llevado a cabo estudios suficientes y bien controlados con embarazadas.

Es necesario advertir a las pacientes que deben informar a su médico si se embarazan o pretenden quedar embarazadas durante el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA.

Dado que la experiencia con mujeres embarazadas es limitada, únicamente se debe utilizar este fármaco durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Efectos no teratogénicos: Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluido ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto.

Ha habido informes de agitación, hipertonia, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad para respirar y trastornos de la alimentación en estos neonatos.

Estas complicaciones han variado en cuanto a su severidad; mientras en algunos casos los síntomas han sido autolimitados, en otros casos los recién nacidos han requerido internación en unidades de cuidado intensivo y hospitalización prolongada.

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que los beneficios esperados para la madre superen considerablemente los riesgos potenciales para el feto.


FARM MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIREC.ORA TECNICA
APODERADA LEGAL



0419



Trabajo de parto y alumbramiento: La olanzapina no afectó el parto en ratas. Se desconoce el efecto de olanzapina en el trabajo de parto y alumbramiento en seres humanos.

Madres lactantes:

Lactancia:

En un estudio con madres lactantes sanas, la olanzapina se excretó en la leche materna. La media de la exposición en los niños (mg/kg) en estado estacionario se estimó en 1,8% de la dosis de olanzapina de la madre (mg/kg). Se debe aconsejar a las pacientes que no amamenten a su hijo si están recibiendo ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA.

Uso pediátrico (<18 años de edad):

La olanzapina no está indicada para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años. Se han informado aumento de peso y alteraciones en el porcentaje de lípidos de mayor magnitud en adolescentes que en adultos. Los adolescentes tratados con olanzapina experimentaron una incidencia considerablemente mayor de niveles de prolactina elevados y una media del aumento de los niveles de prolactina considerablemente mayor en comparación con los adultos. Los aumentos en los niveles de aminotransferasa hepática son más frecuentes en los adolescentes que en los adultos. Los eventos relacionados con la sedación son más frecuentes en adolescentes que en adultos.

Uso geriátrico (≥65 años de edad):

Se debe ser precavido con el empleo de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en pacientes ancianos, ya que es más frecuente observar disfunciones hepáticas, renales, cardiovasculares y del sistema nervioso central, así como también el uso más frecuente de medicamentos concomitantes en esta población.

Uso en pacientes geriátricos con demencia:

Mortalidad general:

Los pacientes ancianos con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos demostraron un aumento en el nivel de mortalidad en comparación con el placebo, en un meta-análisis de 13 ensayos controlados de varios fármacos antipsicóticos atípicos. En cinco ensayos controlados con placebo con olanzapina de administración oral en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 3,5% para los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 1,5% de aquellos tratados con placebo. **ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no está indicado en pacientes ancianos que sufren de demencia.**

Disfagia:

La alteración en la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado al uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbimortalidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer avanzada.

Tanto la olanzapina como cualquier otro fármaco antipsicótico se deben utilizar con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

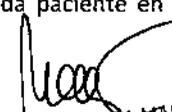
Eventos cerebrovasculares adversos (ECVA), incluidos accidente cerebrovascular, en pacientes ancianos con demencia:

Se informaron eventos cerebrovasculares adversos (tales como ACV, accidente isquémico transitorio), incluidos casos fatales, en ensayos de olanzapina con pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia.

No existe evidencia suficiente que permita determinar si los ECVA en pacientes ancianos con demencia se asocian específicamente con la olanzapina o con todos los agentes antipsicóticos.

Los datos obtenidos de ensayos clínicos parecen sugerir que los pacientes con un diagnóstico de demencia de tipo vascular o mixto presentaban más probabilidades de padecer ECVA que quienes padecían de otros tipos de demencia.

Los riesgos y beneficios del uso de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA en pacientes ancianos con demencia deben evaluarse teniendo en cuenta los factores de predicción del riesgo de ECVA en cada paciente en particular.


FARM MARIA TERESA MANZOLINO
APOTEX S.A
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

0419



Se debe advertir a los pacientes/cuidadores que informen de inmediato si se observan signos y síntomas de ECVA potenciales, tales como debilidad o entumecimiento repentinos del rostro, los brazos o las piernas y problemas en el habla o la visión.

Uso en pacientes con otras enfermedades concomitantes:

Uso en pacientes con trastornos cardíacos:

No se ha evaluado la olanzapina en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable.

Uso en pacientes con diabetes y factores de riesgo de desarrollar diabetes:

Al igual que con algunos otros antipsicóticos, se han informado casos raros de exacerbación de la diabetes y de hiperglucemia preexistentes, y casos muy raros de cetoacidosis diabético y coma diabético --incluidos algunos casos fatales-- durante el uso de olanzapina, a veces en pacientes sin antecedentes informados de hiperglucemia.

En algunos casos, se ha informado un aumento previo del peso corporal, que puede constituir un factor de predisposición.

Se recomienda realizar un control clínico adecuado en pacientes diabéticos y en aquellos con factores de riesgo de padecer diabetes mellitus.

Uso en pacientes con deterioro renal y hepático:

Dada la limitada experiencia clínica con olanzapina en pacientes con estas condiciones, se deben tomar las precauciones del caso (ver POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN).

Otras enfermedades concomitantes:

Dado que la olanzapina demostró actividad anticolinérgica *in vitro*, se aconseja tener precaución al indicar este fármaco a pacientes con agrandamiento prostático sintomático, glaucoma de ángulo estrecho o íleo paralítico y condiciones relacionadas.

En ensayos clínicos se observó un solo caso de exacerbación de la hipertensión intracraneal preexistente.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones con otros fármacos

Alcohol: Deben tomarse las precauciones necesarias al administrar el fármaco en combinación con alcohol y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, ya que pueden producirse efectos farmacológicos adicionales tales como un aumento en la sedación.

Agonistas de la levodopa y dopamina: Dado que la olanzapina exhibe antagonismo de la dopamina *in vitro*, puede antagonizar los efectos de los agonistas de la levodopa y la dopamina.

Agentes antihipertensivos: Debido a que este fármaco puede inducir hipotensión, la olanzapina puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Se deben tomar precauciones con pacientes que reciben productos medicinales que pueden inducir hipotensión, bradicardia o depresión respiratoria.

Potencial de otros fármacos para producir un efecto sobre la olanzapina:

- Carbamazepina: La administración concomitante de carbamazepina puede inducir el metabolismo de la olanzapina.
- Carbón activado: La administración concomitante de carbón activado redujo la biodisponibilidad oral de la olanzapina en un 50% a un 60%.
- Antiácidos: La administración de dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o de cimetidina no afectó la biodisponibilidad oral de olanzapina.
- Valproato: La administración diaria concomitante *in vivo* de 10 mg de olanzapina durante 2 semanas no afectó las concentraciones plasmáticas del valproato en estado estacionario. Por ende, la administración concomitante de olanzapina no requiere un ajuste de dosis del valproato.
- Fluoxetina: La fluoxetina (dosis única de 60 mg o 60 mg diarios durante 8 días) produce una media del incremento de la concentración máxima de olanzapina del 16% y una media de la disminución de la depuración de la olanzapina del 16%.


FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad general entre individuos, y por ende no se recomienda modificar la dosis como rutina.

- *Inductores del citocromo CYP1A2*: Los agentes que inducen el CYP1A2 tales como el omeprazol pueden incrementar la depuración de la olanzapina.
- *Inhibidores del CYP1A2*: Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina.
Se debe considerar una dosis inicial más baja de olanzapina en pacientes que reciben fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tal como ciprofloxacina o ketoconazol.
Se debe considerar disminuir la dosis de olanzapina si se inicia el tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Efecto potencial de ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA sobre otros fármacos:

- *Teofilina*: La farmacocinética de la teofilina, un fármaco básicamente metabolizado por el CYP1A2, no se vio alterada por la olanzapina en un ensayo clínico con una única dosis de teofilina de administración endovenosa.
- *Imipramina/desipramina*: En ensayos clínicos con dosis únicas de olanzapina, no se observó inhibición del metabolismo de la imipramina/desipramina (P450-CYP2D6).
- *Warfarina*: En ensayos clínicos con dosis únicas de olanzapina, no se observó inhibición del metabolismo de la warfarina (P450 CYP2C9).
- *Diazepam*: En ensayos clínicos con dosis únicas de olanzapina, no se observó inhibición del metabolismo del diazepam (P450 CYP3A4).
- *Litio o biperideno*: La olanzapina no mostró interacción cuando se la administró conjuntamente con litio o biperideno.
- *Fármacos metabolizados vía P450-CYP1A2, -CYP2C9, CYP2C19, -CYP2D6 y -CYP3A4*: En estudios *in vitro* con microsomas humanos, la olanzapina demostró tener escaso potencial de inhibición de los citocromos P450-CYP1A2, -CYP2C9, CYP2C19, -CYP2D6 y -CYP3A4.

Interacciones entre el fármaco y los alimentos

La ingesta de alimentos no afecta la absorción de la olanzapina.

Interacciones entre el fármaco y algunas hierbas

No se han identificado interacciones con productos a base de hierbas.

Interacciones entre el fármaco y las pruebas de laboratorio

No se han identificado interacciones con pruebas de laboratorio.

Interacciones del fármaco con el estilo de vida

Tabaquismo: El consumo concomitante de tabaco puede inducir el metabolismo de la olanzapina.

REACCIONES ADVERSAS

Incidencia de Eventos Adversos Observados con Frecuencia:

Esquizofrenia y trastornos relacionados:

En los ensayos sobre esquizofrenia controlados con placebo, los eventos adversos que se observaron con más frecuencia en relación con el uso de olanzapina (incidencia $\geq 5\%$ y al menos el doble con placebo) fueron: mareos (11% para olanzapina contra 4% para placebo), constipación (9% contra 3%), aumento de la ALT (SGPT) (8% contra 3%), trastornos de la personalidad (8% contra 4%), aumento de peso (6% contra 1%), acatisia (5% contra 1%) e hipotensión postural (5% contra 2%).

Trastorno bipolar:

Manía bipolar: En los ensayos de manía bipolar con monoterapia controlados con placebo, los eventos adversos observados con mayor frecuencia en relación con el uso de olanzapina (incidencia $\geq 5\%$ y al menos el doble con placebo) fueron: somnolencia (35% contra 13%), boca seca (22% contra 7%), mareos (18% contra 6%), astenia (15% contra 6%), constipación (11% contra 5%), dispepsia (11% contra 5%) aumento del

FARM MARIA TERESA MANZO LIDO
 ADITEX S.A
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA LEGAL

apetito (6% contra 3%) y temblores (6% contra 3%).

En ensayos controlados con placebo de manía bipolar con combinación de fármacos, los eventos adversos observados con más frecuencia relacionados con la combinación de olanzapina y litio o valproato (incidencia $\geq 5\%$ y al menos el doble con placebo) fueron: boca seca (32% para la combinación de olanzapina contra 9% para placebo), aumento de peso (26% contra 7%), aumento del apetito (24% contra 8%), mareos (14% contra 7%), dorsalgia (8% contra 4%), constipación (8% contra 4%), trastornos del habla (7% contra 1%), aumento de la salivación (6% contra 2%), amnesia (5% contra 2%) y parestesia (5% contra 2%). Además de esta lista de eventos adversos identificados durante los ensayos clínicos de manía bipolar con combinación de fármacos, también se han observado temblores ($\geq 10\%$).

Mantenimiento del trastorno bipolar: En el ensayo clínico controlado con placebo, de un año de tiempo transcurrido hasta una recaída en el trastorno bipolar, los eventos adversos observados con mayor frecuencia asociados con la olanzapina (incidencia $\geq 5\%$ y al menos el doble con placebo) fueron: aumento de peso (8% para olanzapina contra 1,5% para placebo), cefalea NOS (no especificada de alguna otra manera) (6,7% contra 2,9%), fatiga (6,2% contra 1,5%), depresión (5,8% contra 2,9%).

Ensayos relacionados con otros indicios: Se han observado casos muy frecuentes de marcha anormal y caídas ($\geq 10\%$) en ensayos clínicos con pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia.

Además, hay informes frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) de incontinencia urinaria y neumonía en estos pacientes.

En ensayos clínicos en pacientes con psicosis asociada con el mal de Parkinson inducida por el fármaco (agonista de la dopamina), se informaron casos de sintomatología Parkinsoniana y alucinaciones muy comunes y más frecuentes que con el placebo.

Efectos adversos producidos con una incidencia del 1% o más entre pacientes tratados con olanzapina de administración oral:

Ciertas secciones de la discusión planteada más adelante relacionada con los parámetros de seguridad objetivos o numéricos provienen de estudios en pacientes con esquizofrenia y no se han repetido para los ensayos de trastornos bipolares. No obstante, esta información en general también se aplica al trastorno bipolar.

En la Tabla 1 se enumera la incidencia de los eventos adversos derivados del tratamiento, redondeados al porcentaje más cercano, que se produjeron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas) de la esquizofrenia en el 1% o más de los pacientes tratados con olanzapina (dosis $\geq 2,5$ mg/día), donde la incidencia en los pacientes tratados con olanzapina fue mayor que la incidencia en aquellos tratados con placebo.

Tabla 1: Ensayos sobre esquizofrenia: Incidencia de eventos adversos derivados del tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo con olanzapina de administración oral – Fase aguda¹

Sistema orgánico/evento adverso	Porcentaje de pacientes que informaron sobre un evento	
	Olanzapina (N=248)	Placebo (N=118)
<i>El cuerpo en su totalidad</i>		
Cefalea	17%	15%
Dolor	10%	9%
Fiebre	5%	3%
Dolor abdominal	4%	2%
Dorsalgia	4%	3%
Dolor de pecho	4%	2%

0419



Rigidez del cuello	2%	1%
Lesión intencional	1%	0%
<i>Sistema cardiovascular</i>		
Hipotensión postural	5%	2%
Taquicardia	4%	1%
Hipotensión	2%	1%
<i>Aparato digestivo</i>		
Constipación	9%	3%
Boca seca	7%	4%
Aumento de gamma glutamil transpeptidasa	2%	1%
Aumento del apetito	2%	1%
<i>Sistema hematológico y linfático</i>		
Leucopenia	1%	0%
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		
Aumento de la SGPT	8%	3%
Aumento de peso ²	6%	1%
Edema	2%	0%
Edema periférico	2%	0%
Aumento de SGOT	2%	0%
Aumento de la creatina fosfoquinasa	1%	0%
<i>Sistema músculo-esquelético</i>		
Artralgia	3%	2%
Trastorno de las articulaciones	2%	1%
Espasmos	2%	1%
<i>Sistema nervioso</i>		
Somnolencia ²	26%	15%
Agitación	23%	17%
Insomnio	20%	19%
Nerviosismo	16%	14%
Hostilidad	15%	14%
Mareos ²	11%	4%
Ansiedad	9%	8%
Trastorno de la personalidad	8%	4%
Acatasia ²	5%	1%


 FARM MARIA TERESA MANZOLIGO
 APOTEX S.A
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

0 2 1 9



Hipertonía	4%	3%
Trastorno del habla	4%	1%
Temblores	4%	3%
Amnesia	2%	0%
Farmacodependencia	2%	0%
Euforia	2%	0%
Neurosis	1%	0%
<i>Aparato respiratorio</i>		
Rinitis	10%	6%
Aumento de la tos	5%	3%
Faringitis	5%	3%
<i>Piel y anejos cutáneos</i>		
Dermatitis micótica	2%	0%
Erupción vesiculobullosa	2%	1%
<i>Sentidos especiales</i>		
Ambliopía	5%	4%
Blefaritis	2%	1%
Trastornos oculares	2%	1%
Lesión de la córnea	1%	0%
<i>Aparato urogenital</i>		
Trastorno menstrual	2%	0%

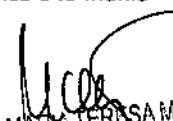
1. Los siguientes eventos presentaron una incidencia igual o menor que el placebo: sueños anormales, lesión accidental, anorexia, apatía, astenia, rigidez en rueda dentada, confusión, conjuntivitis, depresión, diarrea, dismenorrea³, dispepsia, equimosis, labilidad emocional, alucinaciones, hiperkinesia, hipertensión, hipokinesia, aumento de la libido, mialgia, náuseas, reacción paranoide, parestesia, prurito, erupción cutánea, reacción esquizofrénica, sudoración, pensamientos anormales, caries dentales, vaginitis³, vómitos.

2. Según las estadísticas, significativamente más frecuentes en pacientes tratados con olanzapina que en aquellos tratados con placebo.

3. El denominador utilizado fue únicamente para mujeres (N=41 Olanzapina; N=23 Placebo).

Otros eventos adversos extraídos de los ensayos sobre esquizofrenia:

Ciertas secciones de la discusión planteada más adelante relacionada con parámetros de seguridad objetivos o numéricos, a saber, alteraciones en los signos vitales, aumento de peso, variaciones en los análisis de laboratorio y cambios en el ECG, provienen de estudios realizados en pacientes con esquizofrenia y no se han repetido para la manía bipolar. Sin embargo, esta información en general también se aplica a la manía bipolar.


 FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
 AROTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

Variaciones en el peso:

Durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas) en ensayos clínicos controlados en los que se comparó la olanzapina con el placebo para el tratamiento de la esquizofrenia, los porcentajes de pacientes con aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal en la línea basal en cualquier momento fueron del 29% para la olanzapina y del 3% para el placebo, lo que constituyó una diferencia estadísticamente considerable.

En ensayos de extensión, de largo plazo, sobre esquizofrenia, se observó un aumento promedio de 5,4 kg y un 56% de los pacientes tratados con olanzapina con aumento de peso $>7\%$ respecto del peso corporal en la línea basal.

En ensayos de largo plazo, de mantenimiento y de extensión sobre el trastorno bipolar, se observó una media de aumento de peso de 3,8 kg, y el 31% de pacientes tratados con olanzapina presentaron un aumento de peso $>7\%$ respecto del peso corporal en la línea basal.

Alteración de los signos vitales:

En ensayos clínicos controlados con placebo, se observó hipotensión ortostática (disminución de la presión arterial sistólica mayor de 30 mm) con una incidencia del 5% en pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 2% de los pacientes tratados con placebo (mediciones de los signos vitales recogidas únicamente después de 3 a 7 días de tratamiento con olanzapina).

La administración oral de olanzapina se asoció a una media del aumento de la frecuencia cardíaca entre la línea basal y el punto final de 2,4 latidos por minuto, en comparación con ninguna variación entre los pacientes tratados con placebo.

Variaciones en los análisis de laboratorio:

La olanzapina está asociada a los aumentos asintomáticos de SGPT, SGOT y GGT.

La olanzapina también está asociada a aumentos generalmente leves en los niveles de prolactina sérica, que habitualmente disminuye con el tratamiento continuo del fármaco.

La olanzapina está asociada a incrementos asintomáticos de los eosinófilos y del ácido úrico y a disminuciones en el bicarbonato sérico.

Alteraciones en el ECG:

Las comparaciones entre grupos para ensayos combinados controlados con placebo no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre la olanzapina y el placebo en lo que respecta a la proporción de pacientes que experimentaron cambios potencialmente importantes en los parámetros de ECG, incluidos los intervalos QT, QTc y PR.

Otros eventos adversos observados durante ensayos clínicos con olanzapina en todas las indicaciones

Lípidos:

En ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 12 semanas de duración, los pacientes tratados con olanzapina presentaron una media del aumento en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en ayunas mayor que en los pacientes tratados con placebo.

La proporción de pacientes que presentaron alteraciones en el colesterol total, en el colesterol LDL o en los triglicéridos, de valores normales o límite a valores altos, o variaciones en el colesterol HDL, de valores normales o límite a bajos, fue mayor en los estudios de largo plazo (de al menos 48 semanas de duración) que en los estudios de corto plazo.

Se observaron alteraciones clínicamente significativas derivados del tratamiento en los valores de lípidos en pacientes con o sin evidencia de dislipidemia en la línea basal.

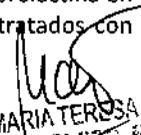
Alteraciones en los niveles de glucosa:

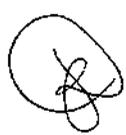
En los ensayos clínicos (hasta 52 semanas) se asoció la olanzapina con una media de variación de los valores de glucosa mayor que con el placebo.

La diferencia en la media de las variaciones entre la olanzapina y el placebo fue mayor en pacientes con evidencia de mala regulación de la glucosa en la línea basal (incluidos aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, que cumplieran con los criterios que hace suponer la presencia de hiperglucemia), y estos pacientes presentaron un aumento en HbA1c mayor, en comparación con el placebo.

Prolactina:

En ensayos clínicos controlados (hasta 12 semanas), se observaron aumentos en los niveles de prolactina en el 30% de los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 10,5% de aquellos tratados con placebo. En la mayoría de estos pacientes, los aumentos fueron leves.


FARM MARIA TERESA MANZO LIDO
APODERADA S.A
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL



04119



En pacientes con esquizofrenia, se observaron con frecuencia como efectos adversos derivados del tratamiento en pacientes tratados con hasta 52 semanas de tratamiento, eventos adversos de índole menstrual potencialmente relacionados con aumentos en los niveles de prolactina (<10% a $\geq 1\%$), mientras que los eventos adversos relacionados con la función sexual y con las mamas fueron poco frecuentes (<1% a $\geq 0,1\%$).

En pacientes tratados por otras enfermedades mentales como depresión bipolar, depresión psicótica, trastorno de la personalidad límite (personalidad "borderline") y manía bipolar, los eventos adversos relacionados con la función sexual (disfunción eréctil, disminución de la libido, pérdida de la libido, trastornos del orgasmo) potencialmente asociados con los aumentos de la prolactina fueron frecuentes (<10% a $\geq 1\%$), mientras que los eventos adversos relacionados con las mamas y con el ciclo menstrual fueron poco frecuentes (<1% a $\geq 0,1\%$).

Alteraciones en los signos vitales:

En los ensayos clínicos se observaron casos poco frecuentes de bradicardia.

Reacciones de fotosensibilidad:

En los ensayos clínicos se observaron casos poco frecuentes de reacciones de fotosensibilidad.

Eventos adversos cerebrovasculares (EACV) en pacientes con demencia:

Los datos obtenidos hasta ahora sugieren que los pacientes con diagnóstico de demencia de tipo vascular o mixto presentaban una probabilidad 5 veces mayor de experimentar EACV que los pacientes con diagnóstico de Alzheimer.

No existe información suficiente que permita determinar si los EACV en pacientes ancianos con demencia están específicamente asociados a la olanzapina o a todos los agentes antipsicóticos.

El uso de olanzapina en pacientes ancianos con demencia no está aprobado.

Mortalidad general:

Los pacientes ancianos con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos presentaron un mayor índice de mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 13 ensayos controlados de varios fármacos antipsicóticos atípicos.

En cinco ensayos controlados con placebo, con olanzapina de administración oral en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 3,5% para los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el 1,5% para aquellos tratados con placebo.

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no está indicado en pacientes ancianos con demencia.

Variaciones en las pruebas de laboratorio:

En 5 ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo, de pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia (n=1184 en total en los brazos de olanzapina y n=478 en total en los brazos de placebo), los pacientes que recibieron olanzapina presentaron índices de incidencia considerablemente mayores que los pacientes tratados con placebo de bajos niveles de albúmina (10,4% contra 5,5% respectivamente), bajos niveles de hemoglobina (4,2% contra 1,8%) y bajos niveles de hematocritos (4,6% contra 2,4%).

De los pacientes que presentaron bajos niveles de albúmina, el 3,6% en el grupo tratado con olanzapina contra el 1,4% en el grupo tratado con placebo también experimentaron infección respiratoria derivada del tratamiento. No se ha determinado una relación causal entre los dos eventos adversos.

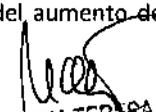
Eventos adversos en pacientes adolescentes (13 a 17 años de edad)

Los tipos de eventos adversos observados en pacientes adolescentes tratados con olanzapina fueron similares a los observados en pacientes adultos.

Si bien no se han llevado a cabo ensayos clínicos destinados a comparar adolescentes con adultos, se compararon los datos de los ensayos con adolescentes con los datos de los ensayos con adultos.

La media del aumento de peso en los adolescentes (4,6 kg durante una mediana de duración de exposición de 3 semanas) fue mayor que en los adultos (2,6 kg durante una mediana de duración de exposición de 7 semanas).

En estudios de largo plazo (al menos 24 semanas), tanto la magnitud del aumento de peso como la proporción de pacientes adolescentes tratados con olanzapina que presentaron aumento de peso clínicamente significativo fueron mayores que en los estudios de corto plazo y mayores que en los pacientes adultos con exposiciones comparables. Con la exposición de largo plazo, aproximadamente la mitad de los pacientes adolescentes aumentaron un porcentaje $\geq 15\%$ de su peso corporal en la línea basal y casi un tercio de ellos aumentó un porcentaje $\geq 25\%$. Entre los pacientes adolescentes, la media del aumento de


FARM MARIA TERESA MANZOLDO
ABOTEX S.A
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

0419



peso fue mayor en los pacientes con sobrepeso u obesidad en la línea basal.

La media del aumento del nivel de glucosa en ayunas fue similar en adolescentes y en adultos tratados con olanzapina; no obstante, la diferencia entre los grupos de olanzapina y placebo fue mayor en adolescentes que en adultos.

En estudios de largo plazo (al menos 24 semanas de duración), las variaciones en el nivel de glucosa de valores normales en la línea basal a altos fueron poco frecuentes (<1% y ≥0,1%).

La media del aumento del nivel de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos fue mayor en adolescentes que en adultos tratados con olanzapina; no obstante, en ensayos de corto plazo, las diferencias entre olanzapina y placebo fueron similares en adolescentes y en adultos.

La proporción de variaciones clínicamente significativas derivadas del tratamiento en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, de valores normales a altos o de valores límite a altos, fue mayor en adolescentes que en adultos, y las diferencias entre la olanzapina y el placebo en estas categorías de valores de laboratorio en general también fueron mayores en los adolescentes.

En estudios de largo plazo, se observaron cambios clínicamente significativos derivados del tratamiento en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en adolescentes con y sin evidencia de dislipidemia en la línea basal.

En comparación con los adultos, los adolescentes tratados con olanzapina experimentaron una incidencia de aumento de los niveles de prolactina significativamente mayor (47% en adolescentes tratados con olanzapina contra 30% de los adultos tratados con olanzapina) y una media de incremento en los niveles de prolactina significativamente más alta.

Los incrementos de las aminotransferasas hepáticas (3 veces más que el límite superior del valor normal) son más frecuentes en adolescentes (12,1%) que en adultos (5,4%).

Los eventos relacionados con la sedación son más frecuentes en adolescentes (44%) que en adultos (29%).

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA no está indicado para su uso en pacientes adolescentes (entre 13 y 17 años de edad).

Reacciones adversas del fármaco posteriores a la comercialización

En la Tabla 8 se resumen los términos de las reacciones adversas del fármaco y su frecuencia, identificadas a partir del control posterior a la comercialización en todo el mundo, además de lo que se informó en ensayos clínicos.

No se ha establecido relación causal entre la olanzapina y la aparición de estos eventos.

Tabla 8: Principales reacciones adversas del fármaco observadas con formulaciones que contienen olanzapina¹

Sistema orgánico/Reacción adversa	Frecuencia				
	≥10%	<10% y ≥1%	<1% y ≥0,1%	<0,1% y ≥0,01%	<0,01%
<i>El cuerpo en su totalidad</i>					
Reacción alérgica ²					X
Reacción causada por discontinuación ³					X
<i>Trastornos cardiovasculares</i>					
Tromboembolia venosa, incluida la embolia pulmonar y la trombosis de vena profunda					X
<i>Apárate digestivo</i>					
Pancreatitis					X

MAS
 FARM MARIA TERESA MANZOLINO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

0419



Trastornos hematológicos					
Trombocitopenia ⁴					X
Leucopenia, incluida neutropenia			X		
Trastornos hepato biliares					
Hepatitis			X		
Ictericia					X
Insuficiencia hepática					X
Trastornos metabólicos					
Coma diabético					X
Cetoacidosis diabética ⁵					X
Hipercolesterolemia ⁷					X
Hiper glucemia			X		
Hipertrigliceridemia ^{6,7}					X
Exacerbación de la diabetes preexistente			X		
Sistema músculo-esquelético					
Rabdomiólisis					X
Sistema nervioso					
Convulsiones			X		
Piel y anejos cutáneos					
Alopecia					X
Rash			X		
Apárate urogenital					
Priapismo					X
Incóntinencia urinaria					X
Retención urinaria					X
Análisis de laboratorio					
Química clínica					
Aumento la fosfatasa alcalina					X
Aumento de la bilirrubina total					X

1. Evento adverso identificado a partir del control espontáneo posterior a la comercialización. Por ej., erupción maculopapular, reacción anafilactoide, angioedema, prurito o urticaria.
2. Por ej., diaforesis, náuseas o vómitos.
3. Incluido un caso de púrpura trombocitopénica.


 FARM MARIA TERESA MANZOLDO
 APODEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

04/1/9



4. El término COSTART es acidosis diabética.
5. El término COSTART es hiperlipemia.
6. Se han informado casos muy raros de niveles de colesterol aleatorios $\geq 6,22$ mmol/L y niveles de triglicéridos aleatorios $\geq 11,30$ mmol/L.

Al igual que con otros antipsicóticos atípicos, se han informado casos aislados posteriores a la comercialización de eventos adversos serios con la olanzapina, relacionados con trastornos cardiovasculares, algunos fatales.

Se han informado casos de neutropenia, granulocitopenia y agranulocitosis durante el uso de antipsicóticos. Por lo tanto, se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA y luego periódicamente a lo largo del mismo, los pacientes se sometan a un análisis completo de recuento de glóbulos.

Se han informado casos de tromboembolia venosa (VTE), incluidos casos fatales de embolia pulmonar, con el uso de fármacos antipsicóticos. No obstante, dado que los pacientes que requieren tratamiento con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de VTE, se deberán identificar todos los factores de riesgo de VTE, por ejemplo, inmovilización, así como tomar las medidas preventivas del caso.

Se deberá advertir a los pacientes acerca del riesgo de padecer constipación severa durante el tratamiento con ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA. Asimismo, estos deben informar al médico si sufren de constipación o si ésta empeora, ya que pueden necesitar laxantes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

Entre los síntomas muy frecuentes informados con sobredosis de olanzapina ($\geq 10\%$ de incidencia) se encuentran: taquicardia, agitación/agresividad, disartria, diversos síntomas extrapiramidales y disminución en el nivel de conciencia que va de la sedación al coma.

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

Se han informado casos fatales por sobredosis agudas de solo 450 mg de olanzapina de administración oral, pero también se han informado casos de pacientes que sobrevivieron a sobredosis agudas de aproximadamente 2.000 mg de olanzapina oral.

Manejo de sobredosis

No existe antídoto específico para la olanzapina.

No se recomienda la inducción del vómito.

Se pueden indicar los procedimientos estándares para el manejo de la sobredosis (por ej. 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 60%.

El tratamiento sintomático y el monitoreo de la función de los órganos vitales se debe implementar de acuerdo con la presentación clínica, incluido el tratamiento de la hipotensión y el colapso circulatorio y el soporte de la función respiratoria.

No utilice epinefrina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad beta-agonista dado que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión.

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


FARM. MARIATERESA MANZÓLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APC BERADA LEON

0219



Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Modo de Conservación:

Los comprimidos dispersables deben conservarse a temperatura entre 15 y 30°C y protegerse de la humedad.

Presentación: Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos dispersables.

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Teresa Manzoldo – Farmacéutica

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

Venta bajo receta archivada

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.811

Fecha de la revisión:

Manzoldo
FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEG.

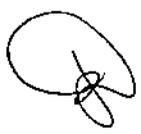
0419



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

ONOTRAN RAPID
OLANZAPINA 5mg
Comprimidos dispersables
Certificado N°: 56.811


FARM MARIA TERESA MANZUETO
APOTEX S.A
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



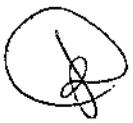
PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

0419



ONOTRAN RAPID
OLANZAPINA 10mg
Comprimidos dispersables
Certificado N°: 56.811


FARM. MARIA TERESA MANZUETA
APOTEX S.A
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL





JUN 18 2009

**PROYECTO DE ROTULO
ONOTRAN RAPID
OLANZAPINA 5mg
Comprimidos dispersables**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 28 comprimidos dispersables.

Fórmula Cualitativa:

Principio activo: olanzapina 5 mg.

Excipientes: carboximetilcelulosa de calcio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio (origen vegetal), manitol, celulosa microcristalina y sucralosa.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C y proteger de la humedad.

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.811

Lote:

Vencimiento:

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para los envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.


FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODEADA LEGAL

①

0419



**PROYECTO DE ROTULO
ONOTRAN RAPID
OLANZAPINA 10mg
Comprimidos dispersables**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 28 comprimidos dispersables.

Fórmula Cual-quantitativa:

Principio activo: olanzapina 10 mg.

Excipientes: carboximetilcelulosa de calcio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio (origen vegetal), manitol, celulosa microcristalina y sucralosa.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C y proteger de la humedad.

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Bías Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

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

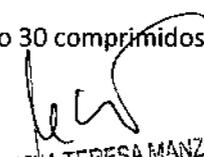
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.811

Lote:

Vencimiento:

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para los envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

0719



INFORMACION PARA EL PACIENTE

ONOTRAN RAPID OLANZAPINA 5mg - 10mg Comprimidos dispersables

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ONOTRAN RAPID comprimidos dispersables y para qué se utiliza
2. Antes de usar este medicamento
3. Uso apropiado de ONOTRAN RAPID comprimidos dispersables
4. Efectos indeseables
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones
7. Modo de conservación y almacenamiento

1. Qué es ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables y para que se utiliza

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables se utiliza en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de trastornos psicóticos relacionados.

También está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar.

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables pertenece a un grupo de medicamentos llamados antipsicóticos.

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Antes de comenzar a utilizar ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables y a fin de obtener el mejor tratamiento posible, no olvide indicarle a su médico si usted:

- está embarazada o pretende quedar embarazada,
- está amamantando o pretende hacerlo,
- ha presentado reacciones alérgicas a algún medicamento que ha tomado anteriormente para tratar su condición actual,
- tiene diabetes o antecedentes familiares de diabetes,
- tiene antecedentes de alteración de los latidos cardíacos o algún problema cardíaco,
- tiene antecedentes de accidente cerebrovascular o hipertensión arterial,
- presenta factores de riesgo de desarrollar coágulos de sangre tales como: antecedentes familiares de coágulos de sangre, más de 65 años de edad, tabaquismo, obesidad, cirugía mayor reciente (como reemplazo de cadera o de rodilla), inmovilidad por viajes aéreos u otro motivo, o toma anticonceptivos

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



- orales.
- fuma.
- alguna vez tuvo pérdida momentánea de la conciencia o convulsiones,
- toma algún otro medicamento (recetado o de venta libre),
- toma bebidas alcohólicas o consume drogas,
- hace ejercicio físico intenso o trabaja en lugares calurosos o bajo el sol,
- tiene antecedentes de problemas hepáticos, hepatitis o presenta ojos y piel amarillos (ictericia),
- tiene problemas prostáticos,
- sufre de congestión intestinal (parálisis del íleo),
- tiene alta presión ocular (glaucoma),

Es importante que su médico cuente con esta información antes de indicarle el tratamiento y la dosis.

Cuándo no se debe utilizar:

No utilice ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables si ha presentado alguna reacción alérgica a la olanzapina o a alguno de los componentes de este medicamento.

Los signos de reacción alérgica pueden incluir rash cutáneo, picazón, falta de aire o hinchazón del rostro, los labios o la lengua.

ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables no está indicado para utilizar en pacientes ancianos con demencia.

Interacciones con este medicamento:

Informe a todos los médicos y dentistas que lo estén tratando que usted está tomando olanzapina.

Dígale a su médico o farmacéutico que usted toma olanzapina antes de comenzar a tomar cualquier otro medicamento nuevo o:

- medicamentos para tratar la ansiedad o para ayudarlo a dormir
- medicamentos para la depresión

Los efectos del alcohol podrían empeorar mientras toma este medicamento, por lo cual se recomienda NO beber alcohol.

Debe informarle a su médico si toma fluvoxamina (antidepresivo), ketoconazol (antimicótico) o ciprofloxacina (antibiótico), ya que estos medicamentos pueden aumentar las concentraciones de olanzapina en la sangre.

También debe informar al médico si toma carbamazepina, ya que puede disminuir las concentraciones de olanzapina en sangre, lo cual reduciría su eficacia.

Únicamente tome otros medicamentos mientras esté recibiendo olanzapina si su médico le dice que puede hacerlo.

NO le dé ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables a ninguna otra persona. Su médico se lo ha indicado a usted para su estado de salud.

3. USO APROPIADO DE ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables

Dosis habitual:

Su médico ha decidido cuál es la mejor dosis para usted, teniendo en cuenta su situación y sus necesidades. El médico puede aumentar o disminuir la dosis, según la respuesta que usted presente al medicamento.

Si bien ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables no puede curar su enfermedad, puede ayudar a aliviar los síntomas. Si los síntomas mejoran o desaparecen, es probable que sea porque el tratamiento es el adecuado.

Dosis salteada:

Tome la dosis recetada todos los días a la misma hora.

Mac
 FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

(Handwritten mark)



En algunos casos, los bebés que nacen de madres que tomaron olanzapina durante el embarazo han presentado síntomas severos y es necesario hospitalizar al bebé.

A veces los síntomas desaparecen solos.

Prevea la necesidad de procurar inmediata atención médica de emergencia para su bebé si este tiene dificultad para respirar, duerme demasiado, presenta rigidez muscular o músculos laxos (como un muñeco de trapo), se sacude o tiene dificultades para alimentarse.

6. PRESENTACIONES:

Envases de 5 mg y 10 mg con 28 y 30 comprimidos dispersables.

7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conserve los comprimidos a temperatura entre 15 y 30°C. Protéjalos de la humedad. ONOTRAN RAPID / OLANZAPINA comprimidos dispersables debe conservarse en su envase original a temperatura ambiente, en un lugar seco y lejos de la luz directa/a la sombra.

No utilice el medicamento después de la fecha de vencimiento.

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

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

Sobredosificación:

Si toma una dosis demasiado alta, comuníquese de inmediato con su médico o vaya a la guardia de emergencia del hospital más cercano. Muéstrela al médico la caja de comprimidos.

Proceda de esta forma aunque no presente signos de malestar o intoxicación.

Los signos más comunes si ha tomado una dosis demasiado alta son somnolencia y dificultad para hablar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247,

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 088-333-1234"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Importado por: APOTEX S.A.

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.


FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

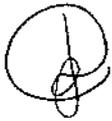
0419 5

Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: María Teresa Manzolido - Farmacéutica
Fabricado por: Apotex Inc. 150 Signet Drive - Toronto - Ontario - Canadá



Fecha de actualización del Prospecto: / / .



MTM
FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL