



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

2014 - Año de Honra al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº

13811

BUENOS AIRES, 26 FEB 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019886-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INC. SUCURSAL ARGENTINA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto ZYPREXA / OLANZAPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,5 mg; 5 mg; 10 mg; ZYPREXA ZYDIS / OLANZAPINA, forma farmacéutica y concentración: TABLETAS DISPERSABLES, 5 mg; 10 mg, autorizado por el Certificado Nº 45.908.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que de fojas 374 a 375 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



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

DISPOSICIÓN Nº 1381

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 125 a 150, 156 a 181, 187 a 212, 252 a 274, 281 a 303, 310 a 332, e información para el paciente de fojas 151 a 154, 182 a 185, 213 a 216, 275 a 279, 304 a 308 y 333 a 337, desglosando de fojas 125 a 150, 151 a 154, 252 a 274 y 275 a 279, para la Especialidad Medicinal denominada ZYPREXA / OLANZAPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,5 mg; 5 mg; 10 mg; ZYPREXA ZYDIS / OLANZAPINA, forma farmacéutica y concentración: TABLETAS DISPERSABLES, 5 mg; 10 mg, propiedad de la firma ELI LILLY INC. SUCURSAL ARGENTINA, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.908 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el



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

DISPOSICIÓN Nº 13811

paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-019886-13-9

DISPOSICIÓN Nº

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

nc

13811



1387

(Proyecto de Prospecto)

**ZYPREXA®
Olanzapina
Comprimidos recubiertos**

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

Lilly

DESCRIPCIÓN

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

FÓRMULAS

Cada comprimido recubierto de Zyprexa 2.5 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de Zyprexa 5 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de Zyprexa 10 mg contiene:

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

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC N05AH

INDICACIONES

Esquizofrenia: La Olanzapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM-IV). La eficacia se estableció en tres ensayos clínicos en pacientes adultos con esquizofrenia: dos de 6 semanas de duración y un ensayo de mantenimiento. En pacientes

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APCOTERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

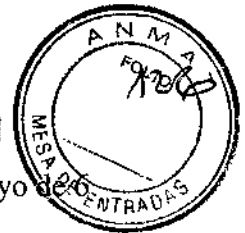
-Confidencial-


MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA SUC ARGENTINA

1/30



13817



adolescentes con esquizofrenia (edades 13-17), la eficacia se estableció en un ensayo de 6 semanas.

Al decidir entre los tratamientos alternativos disponibles para los adolescentes, los médicos deberían considerar el mayor potencial (en los adolescentes, en comparación con los adultos) de aumento de peso e hiperlipidemia. Los médicos deberían considerar los riesgos potenciales a largo plazo cuando se prescriba a los adolescentes, y en muchos casos esto puede llevar a considerar prescribir primero otras drogas en los adolescentes. [Véase Advertencias y precauciones especiales de uso].

Trastorno bipolar Tipo I (manía o episodios mixtos)

Monoterapia: La Olanzapina está indicada para el tratamiento agudo de manía o episodios mixtos asociados con trastorno bipolar Tipo I (DSM-IV) y el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar Tipo I. La eficacia se estableció en tres ensayos clínicos en pacientes adultos con episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar Tipo I: dos ensayos de 3 a 4 semanas y un ensayo de monoterapia de mantenimiento. En pacientes adolescentes con episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar Tipo I (edades 13-17), la eficacia se estableció en un ensayo de 3 semanas.

Al decidir entre los tratamientos alternativos disponibles para los adolescentes, los médicos deberían considerar el mayor potencial (en los adolescentes, en comparación con los adultos) de aumento de peso e hiperlipidemia. Los médicos deberían considerar los riesgos potenciales a largo plazo cuando se prescriba a los adolescentes, y en muchos casos esto puede llevar a considerar prescribir primero otras drogas en los adolescentes. [Véase Advertencias y precauciones especiales de uso].

Combinación con litio o valproato: la olanzapina está indicada para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar Tipo I (DSM-IV) como terapia combinada con litio o valproato. La eficacia se estableció en dos ensayos clínicos de 6 semanas en adultos.

La efectividad de la terapia combinada para el uso a largo plazo no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

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

Los estudios conductuales realizados con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, dopaminérgico y colinérgico consistente con el perfil de unión al receptor. La olanzapina demostró in vitro una mayor afinidad para el receptor

ROMINA LAURINO
APODEADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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



13811



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

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

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


Algunos de los otros efectos tanto terapéuticos como secundarios de la olanzapina se pueden explicar mediante la existencia de antagonismo en otros receptores diferentes de los de la dopamina y del 5HT₂ con afinidades similares. El antagonismo de la olanzapina en los receptores muscarínicos M_{1,5} puede servir para explicar sus efectos anticolinérgicos. Su antagonismo con los receptores histamínicos H₁ puede explicar la somnolencia que se observa con este fármaco. Su antagonismo con los receptores adrenérgicos α₁ puede explicar la hipotensión ortostática que se observa con este fármaco.

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

La actividad farmacológica predominante proviene de la olanzapina madre.

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

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APOCÉLIX, S.A.
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC.
SUCURSAL BUENOS AIRES

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA SUCURSAL ARGENTINA

3/30

1138



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

Aunque el hábito de fumar, el sexo y en menor grado la edad pueden afectar el clearance de la vida media de la olanzapina, la magnitud del impacto de estos factores es pequeña en comparación con la variabilidad general entre individuos. No se observaron diferencias significativas en la vida media de eliminación o en el clearance plasmático de la olanzapina en pacientes con insuficiencia renal severa, comparados con pacientes con función renal normal. Aproximadamente el 57% de la olanzapina radiomarcada es excretada en orina, principalmente como metabolitos. Debido a que la olanzapina es metabolizada en forma considerable antes de su excreción y ya que sólo el 7% del fármaco es excretado sin cambio alguno, es improbable que la disfunción renal sin otros factores concomitantes produzca un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina. Las características farmacocinéticas de la olanzapina fueron similares en pacientes con deficiencia renal grave y en individuos normales, lo que indica que no se requieren ajustes de la dosis sobre la base del grado de disfunción renal. Además, la olanzapina no se elimina a través de la diálisis. No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal en la eliminación de metabolitos.

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

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

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

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

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

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

CDS24SEP12
v.2.0 (27NOV13)

ROMINA LAURINO
APOCERADA
E.L. LILLY NTE S.A. ERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
E.L. LILLY NTE S.A. ERICA INC.
SUC ARGENTINA

4/30





POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

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

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

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


Esquizofrenia en adolescentes: La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 2,5 o 5 mg/día, administrada como una sola dosis diaria independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 2,5 mg a 20 mg por día. Cuando se requieren ajustes de dosis, se recomienda realizar aumentos / disminuciones a intervalos de 2,5 o 5 mg.

La eficacia en adolescentes con esquizofrenia se ha demostrado sobre la base de un rango de dosis flexibles de 2.5 a 20 mg / día en los ensayos clínicos, con una dosis media modal de 12,5 mg / día (dosis media de 11,1 mg / día). La seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg / día no han sido evaluadas en ensayos clínicos

Tratamiento de Mantenimiento: La eficacia de Zyprexa para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en los adolescentes no ha sido evaluada en forma sistemática, sin embargo, la eficacia de mantenimiento puede extrapolarse a partir de los datos obtenidos en adultos junto con comparaciones de los parámetros farmacocinéticos de la olanzapina en pacientes adultos y adolescentes. Por lo tanto, generalmente se recomienda continuar el tratamiento en los pacientes que respondieron al tratamiento agudo, pero con la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Manía aguda asociada con trastorno bipolar: La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 10 a 15 mg administrada una vez al día como monoterapia ó de 10 mg administrada una vez al día en terapia combinada con litio ó valproato. La olanzapina puede ser administrada independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 5 mg a 20 mg por día. Los ajustes de dosis (aumento /disminución), si están indicados, generalmente deben tener lugar a intervalos de 5 mg sólo después de una adecuada evaluación clínica y debería ocurrir en períodos de tiempo no menores de 24 horas. En esta indicación, la eficacia de Olanzapina como monoterapia ha sido investigada hasta por 4 semanas. Cuando está

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARGEN LAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

5/30





asociada a Litio o Valproato, la eficacia fue probada en estudios de 6 semanas de duración.

Prevención de recurrencia en pacientes con trastorno bipolar Tipo I y que han respondido adecuadamente a la olanzapina, en un episodio maniaco o mixto agudo, cuando fue usada como monoterapia o en combinación: Pacientes que han venido recibiendo olanzapina para el tratamiento de manía aguda deben inicialmente continuar con la terapia para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar a la misma dosis. Para pacientes que se encuentran en remisión, la dosis inicial sugerida de olanzapina es de 10mg una vez al día. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 5 mg a 20 mg por día. La olanzapina puede ser administrada independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos.

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

Manía aguda o episodios mixtos asociados con Trastorno Bipolar Tipo I en adolescentes
La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 2,5 o 5 mg/día, administrada como una sola dosis diaria independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 2,5 mg a 20 mg por día. Cuando se requieren ajustes de dosis, se recomienda realizar aumentos / disminuciones a intervalos de 2,5 o 5 mg.

La eficacia en adolescentes con trastorno bipolar tipo I (maniaco o episodios mixtos) se ha demostrado sobre la base de un rango de dosis flexibles de 2.5 a 20 mg / día en los ensayos clínicos, con una dosis media modal de 10,7 mg / día (dosis media de 8,9 mg / día). La seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg / día no han sido evaluadas en ensayos clínicos.


Tratamiento de Mantenimiento: La eficacia de Zyprexa para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar tipo I en los adolescentes no se ha evaluado, sin embargo, la eficacia de mantenimiento puede extrapolarse a partir de datos obtenidos en adultos junto con comparaciones de parámetros farmacocinéticos de la olanzapina en pacientes adultos y adolescentes. Por lo tanto, generalmente se recomienda continuar el tratamiento en los pacientes que respondieron al tratamiento agudo, pero con la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Consideraciones generales de dosificación en poblaciones especiales: Puede considerarse una dosis inicial menor de 5 mg/día en pacientes geriátricos cuando los factores clínicos lo justifiquen. También puede considerarse una dosis inicial menor de 5 mg/día en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada. Puede considerarse una dosis inicial más baja en pacientes que presentan una combinación de factores (sexo femenino, paciente geriátrico, no fumador) que podrían retardar el metabolismo de la olanzapina.


La olanzapina en monoterapia no se ha estudiado en pacientes menores de 13 años de edad.

CDS24SEP12

v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERM. CO. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MATRINO
COORDINADORA DE PROMOCION
EJECUTIVA DE ELI LILLY ARGENTINA

6/30



1387

Combinación de Olanzapina y fluoxetina para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I: La combinación de olanzapina y fluoxetina ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I (DSM-IV), basándose en estudios clínicos en pacientes adultos. La olanzapina por vía oral se administró en combinación con fluoxetina una vez al día por la noche, independientemente de las comidas, comenzando generalmente con 5 mg de olanzapina por vía oral y 20 mg de fluoxetina. Si se indicaran ajustes de dosis, pueden realizarse de acuerdo con la eficacia y tolerancia, dentro de los rangos de dosis de olanzapina por vía oral entre 5 y 12,5 mg y fluoxetina entre 20 y 50 mg. La monoterapia con olanzapina no está indicada para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I. La discontinuación del tratamiento con fluoxetina debe hacerse siempre en forma gradual.

Combinación de olanzapina y fluoxetina: depresión resistente al tratamiento (definida como un Trastorno Depresivo Mayor en pacientes que no responden a dos tratamientos separados de diferentes antidepresivos de dosis y duración adecuadas durante un mismo episodio): La combinación de olanzapina por vía oral y fluoxetina ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de la depresión resistente, basándose en estudios clínicos en pacientes adultos. La seguridad y eficacia de la combinación de olanzapina y fluoxetina se determinó en ensayos clínicos en combinaciones a dosis fijas de olanzapina y fluoxetina entre 3 mg/25 mg (olanzapina / fluoxetina) por día y 12 mg/50 mg (olanzapina / fluoxetina) por día. La seguridad de la co-administración de dosis superiores a 18 mg de olanzapina con 75 mg de fluoxetina no ha sido evaluada en estudios clínicos. La monoterapia con olanzapina no está indicada para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. La discontinuación del tratamiento con fluoxetina debe hacerse siempre en forma gradual. El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar la farmacoterapia.

Combinación de ZYPREXA y fluoxetina: Dosificación en poblaciones especiales
La dosis inicial de olanzapina por vía oral de 2,5-5 mg con 20 mg de fluoxetina se debe utilizar en pacientes predispuestos a reacciones de hipotensión, pacientes con insuficiencia hepática, o pacientes que presentan una combinación de factores (sexo femenino, edad avanzada, no fumador), que podrían retrasar el metabolismo de la olanzapina o fluoxetina en combinación, o aquellos pacientes que podrían ser farmacodinámicamente sensibles a olanzapina. La modificación de la dosis podría ser necesaria en pacientes que presentan una combinación de factores que podrían retrasar el metabolismo. Cuando esté indicado, el aumento de dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes. La combinación de ZYPREXA y fluoxetina no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes mayores de 65 años de edad o en pacientes menores de 18 años de edad. La discontinuación del tratamiento con fluoxetina debe hacerse siempre en forma gradual.

CDS24SEP12

v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO

APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

7/30



738



CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

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

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

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

Disquinesia tardía: Los pacientes tratados con antipsicóticos pueden desarrollar un síndrome que consiste en movimientos disquinéticos involuntarios potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia de este síndrome parece ser mayor entre personas de edad avanzada, especialmente del sexo femenino, es imposible fiarse en los cálculos de prevalencia para predecir, al comienzo del tratamiento con antipsicóticos, cuáles pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Se desconoce si diversos antipsicóticos difieren en cuanto a su potencial para causar disquinesia tardía. Se cree que el riesgo de padecer disquinesia tardía y la probabilidad de que ésta se vuelva irreversible son mayores con el aumento de la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los fármacos antipsicóticos administrados. Sin embargo, el síndrome puede presentarse, aunque con mucha menos frecuencia, después de períodos relativamente cortos de tratamiento a dosis bajas, por consiguiente, si en un paciente tratado con Olanzapina aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía, deberá considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. No existe tratamiento conocido para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede entrar en remisión, ya sea

CDS24SEP12
v.2.0 (27NOV13)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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

8/30



1381

parcial o totalmente, si se suspende el tratamiento con antipsicóticos. No obstante, el tratamiento mismo con antipsicóticos puede suprimir (así sea sólo parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, hecho que puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión de los síntomas en el curso del síndrome a largo plazo.

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

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente con olanzapina, debe considerarse la interrupción del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con olanzapina pese a la presencia del síndrome.

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

Se debe evitar el uso de este tipo de medicamento en pacientes con psicosis asociada a demencia.

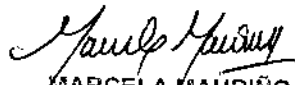
La Olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o disturbios de la conducta relacionados con Demencia en pacientes geriátricos debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular.

Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados randomizados efectuados en pacientes ancianos con demencia, tratados con olanzapina o placebo mostró un riesgo de accidente vascular tres veces superior en los pacientes que recibieron olanzapina versus los que recibieron placebo. En los mismos estudios clínicos se detectó una incidencia de muerte dos veces superior (3.5% versus 1.5% respectivamente) en los pacientes tratados con olanzapina a la observada en el grupo de pacientes que recibieron placebo, ésta no estuvo asociada a la dosis de olanzapina o a la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que podrían predisponer a este tipo de pacientes a incrementar la tasa de mortalidad

CDS24SEP12
v.2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

9/30





cuando son tratados con olanzapina incluyen: edad (> 65 años), disfagia, sedación, malnutrición, uso concomitante de Benzodiazepinas o presencia de condiciones pulmonares como por ejemplo neumonía con o sin aspiración.

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

Índices de función hepática: Ocasionalmente se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas, ALT y AST, especialmente al comienzo del tratamiento. Durante el posmercado de olanzapina rara vez se han recibido reportes de hepatitis. Muy raros casos de daño hepático mixto o colestático han sido también reportados durante dicho periodo. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestático o mixto) se deberá interrumpir el tratamiento con olanzapina. Se deberá tener cuidado y organizar seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevadas, en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática, en pacientes con enfermedades preexistentes asociadas con reserva funcional hepática limitada y en pacientes que reciben fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Hiper glucemia y Diabetes Mellitus:

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

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

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

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

Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (por ejemplo, obesos o con historia familiar de diabetes) que inician un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa y/o a un examen de glucemia en ayunas al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman éste tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición





de síntomas que sugieren hiperglucemia (polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglucemia se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa y/o a un examen de glucemia en ayunas. En ciertos casos la hiperglucemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco; sin embargo, en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

Hiperlipidemia:

Se han observado alteraciones no deseadas en lípidos con el uso de olanzapina. Se recomienda el monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones de lípidos en el nivel inicial y periódicas en pacientes que usan olanzapina.

Se han observado elevaciones clínicamente significativas, y en ocasiones muy altas (>500 mg/dl), en los niveles de triglicéridos con el uso de olanzapina. También se han observado aumentos medios modestos en el colesterol total con el uso de olanzapina.

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

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

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

Se debe informar de inmediato signos o síntomas de Eventos Adversos Cerebrovasculares potenciales, tales como repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas y problemas del lenguaje o la visión, debiéndose discontinuar el tratamiento. Asimismo, se debe considerar el riesgo mayor de eventos cerebrovasculares asociados al uso de olanzapina en pacientes con antecedentes de infarto cerebral, accidente isquémico transitorio o con factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes, tabaquismo y fibrilación auricular.

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

Convulsiones: La olanzapina deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que pueden disminuir el



umbral de las convulsiones. En la mayoría de los casos, se informaron antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones. Raramente se ha informado la aparición de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina.

Hipotensión ortostática: la olanzapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, lo que probablemente refleja sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas.

Para la terapia con olanzapina oral, el riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse iniciando la terapia con 5 mg. Debe considerarse un ajuste de la dosis más gradual hasta la dosis objetivo si se produce hipotensión.

La olanzapina deberá ser utilizada con especial cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto o isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, y condiciones que predispondrían a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) en las cuales el síncope, la hipotensión y/o la bradicardia pueden aumentar los riesgos médicos del paciente.

Es necesaria precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros fármacos que tienen efectos que pueden inducir hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria o del sistema nervioso central.

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

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

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

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

La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH del hipotálamo, lo que conlleva a una reducción de la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductora por insuficiencia gonadal debida a esteroidogénesis en los pacientes de ambos sexos. Se han reportado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en

①

13/30



pacientes que recibieron compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia por largos periodos de tiempo, asociada con hipogonadismo, puede llevar a una disminución de la densidad ósea en pacientes de ambos sexos.

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

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

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

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

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

Pruebas de laboratorio:

Se recomiendan pruebas de la glucosa plasmática en ayunas y del perfil lipídico al comienzo y periódicamente durante el tratamiento.

Uso Durante el Embarazo y la Lactancia


Embarazo:

Efectos teratogénicos, embarazo, categoría C: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con olanzapina en mujeres embarazadas. Se observaron 7 embarazos durante ensayos clínicos con olanzapina, incluyendo 2 que dieron como resultado

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC ARGENTINA

13/30



11381



nacimientos normales, 1 que dio como resultado la muerte neonatal debido a un defecto cardiovascular, 3 abortos terapéuticos y 1 aborto espontáneo.

Efectos no teratogénicos: los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluyendo Zyprexa®), durante el tercer trimestre de embarazo corren riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia tras el alumbramiento. Ha habido informes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones han variado en gravedad; mientras que en algunos casos los síntomas han remitido espontáneamente, en otros casos los neonatos han requerido ayuda en unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Zyprexa® deberá ser utilizada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

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

Trabajo de parto y parto: La olanzapina no afectó el parto en las ratas. Se desconoce el efecto de la olanzapina en el trabajo de parto y en el parto en la mujer.

Uso en pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de ZYPREXA en el tratamiento de la esquizofrenia y la manía o episodios mixtos asociados con el trastorno bipolar Tipo I se establecieron en estudios a corto plazo en adolescentes (edades de 13 a 17 años). El uso de ZYPREXA en adolescentes está avalado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados con ZYPREXA en los cuales 268 adolescentes recibieron ZYPREXA en un rango de 2,5 a 20 mg / día. La dosis inicial recomendada para los adolescentes es menor que para los adultos.


En comparación con los pacientes de los ensayos clínicos en adultos, los adolescentes fueron propensos a ganar más peso, a experimentar mayor sedación, y tener elevaciones mayores en el colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, prolactina y niveles de transaminasas hepáticas. Al decidir entre los tratamientos alternativos disponibles para los adolescentes, los médicos deberían considerar el mayor potencial (en la población adolescente en comparación con los adultos) de aumento de peso e hiperlipidemia. Los médicos deberían considerar los riesgos potenciales a largo plazo cuando prescriban a adolescentes, y en muchos casos esto puede llevarlos a considerar prescribir primero otras drogas en los adolescentes.

La seguridad y eficacia de olanzapina en niños menores de 13 años de edad no han sido establecidas.


Uso en pacientes geriátricos

El 11% (263) de los 2500 pacientes que participaron en estudios clínicos de premercadeo con Olanzapina eran mayores de 65 años de edad. En pacientes con Esquizofrenia, no hubo indicación de alguna tolerabilidad diferente a la olanzapina en pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes. Estudios en pacientes geriátricos con psicosis relacionadas con demencia han sugerido que en esta población podría haber un

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERPAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

14/30



1381



perfil de tolerabilidad totalmente diferente en comparación con pacientes más jóvenes con Esquizofrenia. Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen un mayor riesgo de muerte que los pacientes que reciben placebo. La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionadas con demencia.

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y manejar maquinarias

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

TOXICOLOGIA NO CLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis: Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral en ratones y ratas. Se administró olanzapina a ratones en dos estudios de 78 semanas a dosis de 3, 10, 30/20 mg/kg/día (equivalente a 0,8-5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2) y 0,25, 2, 8 mg/kg/día (equivalente a 0,06-2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2). Se dosificó a las ratas durante 2 años a dosis de 0,25, 1, 2,5, 4 mg/kg/día (machos) y 0,25, 1, 4, 8 mg/kg/día (hembras) (equivalente a 0,13-2 y 0,13-4 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2 , respectivamente). La incidencia de hemangiomas y hemangiosarcomas hepáticos aumentó significativamente en 1 estudio con ratones en ratones hembras a los que se administraron 8 mg/kg/día (2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2). Estos tumores no aumentaron en otro estudio con ratones en hembras a las que se administraron 10 ó 30/20 mg/kg/día (2-5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2); en este estudio, hubo una alta incidencia de mortalidades tempranas en machos del grupo de 30/20 mg/kg/día. La incidencia de adenomas y adenocarcinomas de glándula mamaria aumentó significativamente en ratones hembra a los que se administraron ≥ 2 mg/kg/día y en ratas hembras a las que se administraron ≥ 4 mg/kg/día (0,5 y 2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2 , respectivamente). Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos elevan de manera crónica los niveles de prolactina en roedores. Los niveles séricos de prolactina no se midieron durante los estudios de carcinogenicidad de olanzapina; sin embargo, las mediciones realizadas durante estudios de toxicidad subcrónica demostraron que la olanzapina elevó los niveles de prolactina séricos de hasta 4 veces en ratas a la misma dosis usada en el estudio de carcinogenicidad. Se ha encontrado un aumento en neoplasmas de glándula mamaria en roedores tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera que está mediado por prolactina. Se desconoce la relevancia para el riesgo en seres humanos de los hallazgos de los tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores.

Mutagénesis: No se encontró evidencia de potencial genotóxico para olanzapina en la prueba de mutación inversa de Ames, prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones, la prueba de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, prueba de síntesis de

Q

13617



ADN no programada en hepatocitos de rata, prueba de inducción de mutación directa en células de linfoma de ratón o prueba de intercambio de cromátidas hermanas *in vivo* en médula ósea de hámsteres chinos.

Deterioro de la Fertilidad:

En un estudio oral de fertilidad y rendimiento reproductor en ratas, resultó afectado el rendimiento de apareamiento masculino, pero no la fertilidad, a una dosis de 22,4 mg/kg/día y la fertilidad femenina disminuyó a una dosis de 3 mg/kg/día (11 y 1,5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m², respectivamente). La interrupción del tratamiento con olanzapina invirtió los efectos sobre el rendimiento de apareamiento masculino. En ratas hembra, se aumentó el periodo precoital y se redujo el índice de apareamiento a 5 mg/kg/día (2,5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²). El diestro se prolongó y el estro se retrasó a 1,1 mg/kg/día (0,6 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²); por tanto, la olanzapina puede producir un retraso en la ovulación.

Toxicología y/o Farmacología en animales

En estudios con animales con olanzapina, los principales hallazgos hematológicos fueron citopenias periféricas reversibles en perros individuales a los que se administraron 10 mg/kg (17 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²), disminuciones relacionadas con la dosis en linfocitos y neutrófilos en ratones, y linfopenia en ratas. Algunos perros tratados con 10 mg/kg desarrollaron neutropenia reversible y/o anemia hemolítica reversible entre 1 y 10 meses de tratamiento. Se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en linfocitos y neutrófilos en ratones a los que se administraron dosis de 10 mg/kg (igual a 2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²) en estudios de 3 meses de duración. Se produjo linfopenia no específica, coherente con aumento de peso corporal disminuido, en ratas que recibieron 22,5 mg/kg (11 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²) durante 3 meses o 16 mg/kg (8 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²) durante 6 ó 12 meses. No se encontró evidencia de citotoxicidad de médula ósea en ninguna de las especies examinadas. Las médulas óseas fueron normocelulares o hipercelulares, lo que indica que las reducciones en las células sanguíneas circulantes se debieron probablemente a factores periféricos (no relacionados con la médula).

Abuso y drogadependencia

Dependencia física y psicológica: En estudios diseñados prospectivamente para determinar el potencial de abuso y dependencia, la olanzapina demostró tener efectos depresores agudos del SNC pero potencial escaso o nulo de abuso o dependencia física en ratas que recibieron dosis orales de hasta 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos (20 mg) y monos rhesus que recibieron dosis orales de hasta 8 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos sobre una base de mg/m². La olanzapina no ha sido estudiada sistemáticamente en seres humanos para determinar su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia hacia ninguna conducta adictiva, estas observaciones no fueron sistemáticas y, por lo tanto, no es posible predecir sobre la base de esta


ROMINA LAURIMO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA


MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA



experiencia limitada en qué grado será utilizado erróneamente y/o de manera abusiva un fármaco de acción sobre el SNC una vez comercializado. Por consiguiente, los pacientes deberán ser evaluados minuciosamente respecto de antecedentes de abuso de fármacos, y dichos pacientes deberán ser observados cuidadosamente para determinar signos de uso erróneo o abusivo de la olanzapina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos en las dosis, conducta adictiva).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otros fármacos sobre la Olanzapina.-

Carbón vegetal.- La administración de carbón vegetal activado (1 g) redujo la $C_{máx}$ y el área bajo la curva (ABC) de olanzapina oral en alrededor de 60%. Debido a que no se alcanzan los niveles máximos de olanzapina sino típicamente hasta unas 6 horas después de tomada la dosis, el carbón activado puede ser un tratamiento útil para la sobredosis de olanzapina.

Diazepam.- la administración conjunta de diazepam con olanzapina potenció la hipotensión ortostática observada con olanzapina.

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

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

Alcohol.- El etanol (dosis única de 45 mg/70 kg) no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la olanzapina. Sin embargo, efectos farmacológicos aditivos como el aumento de sedación pueden ocurrir cuando se ingiere alcohol junto con Olanzapina.

Inhibidores del CYP2D6.- La fluoxetina (dosis única de 60 mg ó 60 mg diariamente durante 8 días) produce un pequeño aumento (media de 16%) en la concentración máxima de olanzapina y una pequeña disminución (media de 16%) en la eliminación de olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad global entre los individuos y, por lo tanto, no se recomienda habitualmente hacer modificaciones de la dosis.

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

Warfarina.- La warfarina (dosis única de 20 mg) no afectó la farmacocinética de la olanzapina. La absorción de la Olanzapina no es afectada por las comidas.

Inductores del CYP1A2 o de la glucoronil transferasa.- el omeprazol y la rifampicina pueden producir un aumento en el aclaramiento (clearance) de olanzapina.



1381

Efectos de la Olanzapina sobre otros fármacos.-

Fármacos que actúan sobre el SNC — Dados los efectos primarios sobre el SNC de olanzapina, debe tenerse precaución cuando se tome olanzapina en combinación con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central y alcohol.

Agentes antihipertensores — La olanzapina, debido a su posibilidad para inducir hipotensión, puede potenciar los efectos de determinados agentes antihipertensores.

Levodopa y agonistas de dopamina— La olanzapina puede antagonizar los efectos de levodopa y agonistas de dopamina.

Litio.- El uso de dosis múltiples de olanzapina (10 mg durante 8 días) no tuvo ninguna influencia en la cinética del litio. Por lo tanto, la administración concomitante de olanzapina no requiere ajustes de la dosis del litio.

Valproato.- La administración de olanzapina (10 mg al día durante 2 semanas) no afectó las concentraciones plasmáticas de valproato en el estado estacionario. Por lo tanto, la administración concomitante de olanzapina no necesita ajustes de la dosis de valproato.

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

Efecto de olanzapina sobre enzimas que metabolizan fármacos — Los estudios in vitro en los que se utilizaron microsomas hepáticos humanos sugieren que la olanzapina tiene poco potencial para inhibir el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Por eso, es improbable que la olanzapina produzca interacciones farmacológicas clínicamente significativas mediadas por estas enzimas.

Imipramina.-La administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética de la imipramina o de su metabolito activo desipramina.

Warfarina.- La administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética ni de la warfarina.

Diazepam.- La administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la cinética del diazepam y su metabolito activo N-desmetildiazepam. Sin embargo, la coadministración de diazepam o etanol con olanzapina potenció la hipotensión ortostática que se observa con el uso de olanzapina.

Alcohol.- la administracion de dosis múltiples de olanzapina no afecto la cinética del etanol.


Biperideno.- la administracion de dosis múltiples de olanzapina no afecto la cinética del biperideno.

Teofilina.- La administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la farmacocinética de la teofilina ni de sus metabolitos.

INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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



13/8/11

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas en Adultos

Peso corporal

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

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

Niveles de Glucosa

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

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

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

Niveles de Lípidos

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

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

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

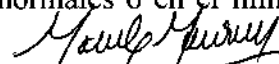
La proporción de pacientes que tuvieron un cambio en los niveles de Colesterol total, colesterol LDL o Triglicéridos de valores normales o en el límite a valores elevados o cambios en los niveles de colesterol HDL de valores normales o en el límite a valores

CDS24SEP12

v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC
SJC ARGENTINA

-Confidencial-


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

19/30

1387



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

Niveles de Prolactina

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

En pacientes con esquizofrenia los eventos adversos relacionados con la menstruación potencialmente asociados con elevaciones de prolactina¹ fueron comunes (<10% a =1%); tanto las manifestaciones relacionadas con la función sexual como las relacionadas con las mamas fueron infrecuentes (<1% a =0.1%).

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

1 Análisis hasta las 52 semanas de tratamiento

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

Aminotransferasas Hepáticas

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

Eosinofilia

Ocasionalmente se observó eosinofilia asintomática.

Exposición a largo plazo (por lo menos 48 semanas)

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

Reacciones adversas en poblaciones especiales:

En estudios clínicos en pacientes con psicosis inducidas por medicamentos (agonistas dopaminérgicos) relacionadas con enfermedad de Parkinson fue reportado, muy raramente y más frecuentemente que con placebo, un empeoramiento de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson. También fueron reportadas, muy comúnmente y con mayor frecuencia que con placebo, alucinaciones. En estos estudios, los pacientes debieron estar estables a la dosis efectiva más baja de la medicación anti-Parkinsoniana antes de comenzar el estudio y debieron permanecer con la misma

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA P/C SUC ARGENTINA

20/30



1307



medicación y dosis a lo largo del estudio. La olanzapina comenzó con una dosis de 2,5 mg/día y fue titulada hasta un máximo de 15 mg/día según el criterio del investigador. La siguiente tabla resume los efectos adversos y su frecuencia identificados durante los ensayos clínicos y/o durante la experiencia post-venta:

Sistema / efecto adverso	Frecuencia				
	≥10%	<10% y ≥1%	<1% y ≥0.1%	<0.1% y ≥0.01%	<0.01 %
Generales					
3,6 Reacción alérgica					X
2 Astenia		X			
3,7 Reacción de discontinuación					X
2 Pirexia		X			
2 Fotosensibilidad			X		
1, 12 Aumento de peso	X				
1, 13 aumento de peso ≥ al 7% del peso inicial	X				
1, 14 aumento de peso ≥ al 15% del peso inicial	X				
2, 12 Fatiga		X			
Cardiovascular					
2 Bradicardia			X		
1 Hipotensión ortostática	X				
3 Tromboembolismo Venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)					X
Sistema Digestivo					
2 Constipación		X			
2 Sequedad de boca		X			
2, 15 Aumento del apetito	X ¹⁵	X ²			
3 Pancreatitis					X
15 2 Distensión abdominal		X ¹⁵	X ²		
15 Nauseas y vómitos		X			
Desórdenes Hepatobiliares					
3 Hepatitis				X	
3 Ictericia					X
Metabólico					
3 Coma diabético					X
3,4 Cetoacidosis diabética					X
3 Hiperglucemia				X	
3,5, 11 Hipertrigliceridemia					X
3, 11 Hipercolesterolemia					X
2 Edema periférico		X			
15 Edema generalizado		X			
Sistema Músculo-esquelético					
2 Artralgia		X			
3 Rabdomiolisis					X

CDS24SEP12
v.2.0 (27NOV13)

ROMINA LAURINO
APROBADA
ELITECHNICA S.R.L. SUCURSAL

-Confidencial-

MARCELA LAURINO
CO-ORDINADORA TECNICA
ELITECHNICA S.R.L. SUCURSAL

21/30

1381



Sistema Nervioso					
2 Acatisia		X			
2 Amnesia			X		
2, 12 Vértigo		X			
3 Convulsiones				X	
2 Somnolencia	X				
8 Alucinaciones	X				
8,9 Sintomatología Parkinsoniana	X				
1 Síndrome Neuroléptico Maligno					X
1 Distonia (incluida giración ocular)					X
1 Disquinesia Tardía					X
1 Sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, nausea o vómitos (cuando se interrumpe el tratamiento abruptamente)					X
10 Desorden del habla		X			
10 Tremor / Temblores	X				
15 Disartria		X			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
2 Epistaxis			X		
Piel y apéndices					
3 Alopecia					X
3 Rash				X	
Sistema urogenital					
3 Retención urinaria					X
3 Incontinencia Urinaria					X
3 Priapismo					X
Química clínica					
1 Aumento ALT		X			
1 Aumento AST		X			
1 Aumento Fosfatasa Alcalina		X			
3 Aumento de la Bilirrubina Total					X
3 Aumento de la Creatin-fosfoquinasa sanguínea					X
1, 12 Aumento de prolactina	X				
1 Glucosa, en ayunas: valores normales a elevados (<100 mg/dL a ≥126 mg/dL)		X			
1 Glucosa en ayunas: valores en el límite a elevados (≥100 mg/dL y <126 mg/dL a ≥126 mg/dL)	X				
1 Glucosuria		X			
1 Colesterol Total en ayunas: valores normales a elevados (< 200mg/dL a ≥ 240 mg/dL)		X			

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
S.U.C ARGENTINA

-Confidencial-

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
COORDINADORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

22/30



1, 13 Colesterol total en ayunas: valores en el límite a elevados (≥ 200 mg/dL y < 240 mg/dL a ≥ 240 mg/dL)	X				
1 Triglicéridos en ayunas: valores normales a elevados (< 150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL)		X			
1 Triglicéridos en ayunas: valores en el límite a elevados (≥ 150 mg/dL y < 200 mg/dL a ≥ 200 mg/dL)	X				
15 Disminución de albumina		X			
15 Disminución de bicarbonato		X			
1,15 Incremento de GGT (Gamma Glutamyl Transferasa)		X			
15 Disminución de Hemoglobina		X			
15 Disminución de fósforo inorgánico		X			
15 Disminución de linfocitos		X			
15 Disminución de bilirrubina total	X				
15 Aumento de nitrógeno ureico		X			
1,15 Aumento de ácido úrico		X			
Hematología					
1 Eosinofilia		X			
1 Leucopenia (incluyendo neutropenia)		X			
3 Trombocitopenia					X

- 1 Evaluados por los valores medidos dentro de los ensayos clínicos
- 2 Eventos adversos identificados dentro de la base de datos de los ensayos clínicos
- 3 Eventos adversos identificados de reportes espontáneos post-marketing.
- 4 Término COSTART: acidosis diabética
- 5 Término COSTART: hiperlipemia
- 6 Reacción anafilactoidea, angioedema, prurito o urticaria
- 7 Diaforesis, náusea ó vómito
- 8 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con enfermedad de Parkinson y con psicosis inducida por droga (agonista dopaminérgico)
- 9 Término COSTART: Síndrome extrapiramidal
- 10 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con Trastorno Bipolar que recibieron olanzapina en combinación con litio ó valproato.
- 11 Niveles de colesterol aleatorios de ≥ 240 mg/dL y niveles de triglicéridos aleatorios de ≥ 1000 mg/dL fueron muy raramente reportados.
- 12 Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos tratados con 10, 20 y 40 mg/día de olanzapina en un ensayo clínico de 8 semanas de duración comparativo, simple, randomizado, doble ciego, a dosis ajustada en pacientes con esquizofrenia o desorden esquizoafectivo.
- 13 Duración promedio de la exposición al evento = 8 semanas.
- 14 Duración promedio de la exposición al evento = 12 semanas.
- 15 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes que recibieron olanzapina en combinación con fluoxetina.

Reacciones adversas en Niños y Adolescentes

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.

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)
Romina Laurino
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

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



17381



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 $< 1/10$).

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

¹ Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6 %) un aumento del peso corporal $\geq 7\%$ 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.

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

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

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


ROMINA LAURINO
APC DERADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC SUC ARGENTINA





1387

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 cardiaca ($< 2\%$ de los casos de sobredosis) e insuficiencia cardiopulmonar.

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

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

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

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

ZYPREXA 2.5 mg: envases por 10, 14, 20, 24, 28 y 30 comprimidos. Elaborado por: Eli Lilly del Caribe Inc. Carolina, Puerto Rico.

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

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

ZYPREXA 10 mg: envases por 7, 14, 28 y 56 comprimidos. Elaborado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Brasileira

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener lejos del alcance de los niños.

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

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

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

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)

ROMINA LAURINO
ADJUDICADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC
SOU ARCA

-Confidencial-

Marcela Laurino
MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA

25/30





1381

ARGENTINA:

Venta bajo receta archivada.

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45908

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Fecha de última revisión ANMAT: / /


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC.
SUC ARGENTINA


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





07/3 8

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ZYPREXA® Olanzapina Comprimidos recubiertos

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

¿Quién NO debe tomar ZYPREXA®?

No tome ZYPREXA:

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

Tenga especial cuidado con ZYPREXA:


- 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 ZYPREXA, dígaselo a su médico.
- Muy raramente, medicamentos de este tipo producen una combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia. Si le ocurriera esto, suspenda la medicación y póngase de inmediato en contacto con su médico.

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

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.

CDS24SEP12*
v.2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

27/30

1381



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

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas:

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

Uso de otros medicamentos:

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

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

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

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

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

¿Cómo debo tomar ZYPREXA®?

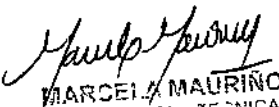
El médico tratante debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados para cada caso en particular.

Debe tomar sus comprimidos de ZYPREXA una vez al día, siguiendo las indicaciones de su médico. Procure tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. Puede

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIR. DE FOR. TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

28/30



1387



tomarlos con o sin alimentos. Debe tragar los comprimidos de ZYPREXA enteros con agua.

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

Si Ud. toma más ZYPREXA del que debiera:

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

Si olvidó tomar ZYPREXA:

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

¿Cuáles son los efectos adversos posibles de ZYPREXA®?

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

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

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


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

ZYPREXA puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson

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

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

CDS24SEP12
v 2.0 (27NOV13)


ROMINA LAURINO
APCULPADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

29/30





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

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

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

¿Cuáles son los componentes de ZYPREXA®?


Principio activo: olanzapina.

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

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

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

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


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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





(Proyecto de Prospecto)

**ZYPREXA® ZYDIS
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 ZYPREXA® ZYDIS de 5 mg contiene:

Olanzapina micronizada.....5 mg

Excipientes (gelatina, manitol, aspartamo, metilparabeno, propilparabeno) c.s.

Cada tableta de ZYPREXA® ZYDIS de 10 mg contiene:

Olanzapina micronizada.....10 mg

Excipientes (gelatina, manitol, aspartamo, metilparabeno, propilparabeno) c.s.

FORMA FARMACÉUTICA

ZYPREXA® ZYDIS 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.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC N05AH

INDICACIONES

Esquizofrenia: La Olanzapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM-IV). La eficacia se estableció en tres ensayos clínicos en pacientes adultos con esquizofrenia: dos de 6 semanas de duración y un ensayo de mantenimiento.

Trastorno bipolar Tipo I (manía o episodios mixtos)

Monoterapia: La Olanzapina está indicada para el tratamiento agudo de manía o episodios mixtos asociados con trastorno bipolar Tipo I (DSM-IV) y el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar Tipo I. La eficacia se estableció en tres ensayos clínicos en pacientes adultos con episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar Tipo I: dos ensayos de 3 a 4 semanas y un ensayo de monoterapia de mantenimiento.

Combinación con litio o valproato: la olanzapina está indicada para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar Tipo I (DSM-IV) como terapia combinada con litio o valproato. La eficacia se estableció en dos ensayos clínicos de 6 semanas en adultos.

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)

ROMINA LAURINO
APOCOPRADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

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

1/28



La efectividad de la terapia combinada para el uso a largo plazo no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados.



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

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


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

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

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

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

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)

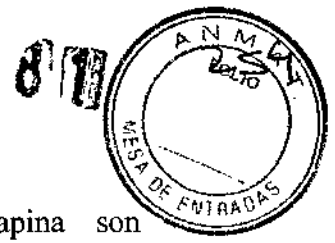

ROMINA LAURINO
APOURADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

2/28





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

La actividad farmacológica predominante proviene de la olanzapina madre.

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

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

Aunque el hábito de fumar, el sexo y en menor grado la edad pueden afectar la depuración (aclaramiento) de la vida media de la olanzapina, la magnitud del impacto de estos factores es pequeña en comparación con la variabilidad general entre individuos. No se observaron diferencias significativas en la vida media de eliminación o en la depuración plasmática de la olanzapina en pacientes con insuficiencia renal severa, comparados con pacientes con función renal normal. Aproximadamente el 57% de la olanzapina radiomarcada es excretada en orina, principalmente como metabolitos. Debido a que la olanzapina es metabolizada en forma considerable antes de su excreción y ya que sólo el 7% del fármaco es excretado sin cambio alguno, es improbable que la disfunción renal sin otros factores concomitantes produzca un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina. Las características farmacocinéticas de la olanzapina fueron similares en pacientes con deficiencia renal grave y en individuos normales, lo que indica que no se requieren ajustes de la dosis sobre la base del grado de disfunción renal. Además, la olanzapina no se elimina a través de la diálisis. No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal en la eliminación de metabolitos.



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

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

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

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

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

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

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

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

Manía aguda asociada con trastorno bipolar: La dosis inicial recomendada para olanzapina es de 10 a 15 mg administrada una vez al día como monoterapia ó de 10 mg administrada una vez al día en terapia combinada con litio ó valproato. La olanzapina puede ser administrada independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 5 mg a 20 mg por día. Los ajustes de dosis (aumento /disminución), si están indicados, generalmente deben tener lugar a intervalos de 5 mg sólo después de una adecuada evaluación clínica y debería ocurrir en periodos de tiempo no menores de 24 horas. En esta indicación, la eficacia de Olanzapina como monoterapia ha sido investigada hasta por 4 semanas. Cuando está



asociada a Litio o Valproato, la eficacia fue probada en estudios de 6 semanas de duración.

Prevención de recurrencia en pacientes con trastorno bipolar Tipo I y que han respondido adecuadamente a la olanzapina, en un episodio maniaco o mixto agudo, cuando fue usada como monoterapia o en combinación: Pacientes que han venido recibiendo olanzapina para el tratamiento de manía aguda deben inicialmente continuar con la terapia para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar a la misma dosis. Para pacientes que se encuentran en remisión, la dosis inicial sugerida de olanzapina es de 10mg una vez al día. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 5 mg a 20 mg por día. La olanzapina puede ser administrada independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos.

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

Consideraciones generales de dosificación en poblaciones especiales: Puede considerarse una dosis inicial menor de 5 mg/día en pacientes geriátricos cuando los factores clínicos lo justifiquen. También puede considerarse una dosis inicial menor de 5 mg/día en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada. Puede considerarse una dosis inicial más baja en pacientes que presentan una combinación de factores (sexo femenino, paciente geriátrico, no fumador) que podrían retardar el metabolismo de la olanzapina.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

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

El manejo del síndrome neuroléptico maligno debe incluir: 1) suspensión inmediata de los antipsicóticos y otros fármacos no indispensables para la terapia concurrente; 2)



tratamiento sintomático intensivo y monitorización médica y 3) tratamiento de cualquier problema médico concomitante grave para el que exista terapia específica. No hay acuerdo general sobre los regímenes farmacológicos específicos para tratar el síndrome neuroléptico maligno.


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

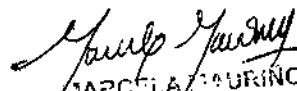
Disquinesia tardía: Los pacientes tratados con antipsicóticos pueden desarrollar un síndrome que consiste en movimientos disquinéticos involuntarios potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia de este síndrome parece ser mayor entre personas de edad avanzada, especialmente del sexo femenino,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

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

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente con olanzapina, debe considerarse la interrupción del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con olanzapina pese a la presencia del síndrome.

Pacientes geriátricos con Demencia: Los pacientes geriátricos con psicosis asociada con demencia tratados con drogas antipsicóticas presentaron una mayor mortalidad. Un meta-análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración promedio de 10 semanas) realizados mayormente en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, revelaron un


ROMINA LAURINO
ABRIL 2013
ELI LILLY Y COMP. ARGENTINA


MARCELA LAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
EQUIPO TÉCNICO DE SEGURIDAD





1381

riesgo de muerte en los pacientes tratados con dichos antipsicóticos entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte observado en los pacientes tratados con placebo. En tales ensayos, la incidencia de mortalidad fue de 4,5% para los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6% para los pacientes que reciben placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo falla cardíaca o muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, al igual que con los antipsicóticos atípicos, tratamientos con antipsicóticos convencionales podrían incrementar la mortalidad. La dimensión de los hallazgos en los estudios observacionales que permitan atribuir el incremento de la mortalidad a los antipsicóticos en lugar de a algunas características de los pacientes no está clara. Se debe limitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia.

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

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

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

Índices de función hepática: Ocasionalmente se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas, ALT y AST, especialmente al comienzo del tratamiento. Durante el posmercado de olanzapina rara vez se han recibido reportes de hepatitis. Muy raros casos de daño hepático mixto o colestático han sido también reportados durante dicho periodo. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestático o mixto) se deberá interrumpir el tratamiento con olanzapina. Se deberá tener cuidado y organizar seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevadas, en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática, en pacientes con enfermedades preexistentes asociadas con reserva funcional hepática limitada y en pacientes que reciben fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus:

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

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-LIBRERÍA FEDERAL
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

7/28



1387



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

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

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

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

Hiperlipidemia:

Se han observado alteraciones no deseadas en lípidos con el uso de olanzapina. Se recomienda el monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones de lípidos en el nivel inicial y periódicas en pacientes que usan olanzapina.

Se han observado elevaciones clínicamente significativas, y en ocasiones muy altas (>500 mg/dl), en los niveles de triglicéridos con el uso de olanzapina. También se han observado aumentos medios modestos en el colesterol total con el uso de olanzapina.

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

Eventos Adversos (EAC), incluyendo accidentes cerebrovasculares, en pacientes geriátricos con Demencia: Se informaron de episodios cerebrovasculares adversos (por ejemplo accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), algunos de ellos





de desenlace mortal, en pacientes geriátricos con psicosis relacionadas con demencia que participaron en estudios clínicos con olanzapina.

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

Se debe informar de inmediato signos o síntomas de Eventos Adversos Cerebrovasculares potenciales, tales como repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas y problemas del lenguaje o la visión, debiéndose discontinuar el tratamiento. Asimismo, se debe considerar el riesgo mayor de eventos cerebrovasculares asociados al uso de olanzapina en pacientes con antecedentes de infarto cerebral, accidente isquémico transitorio o con factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes, tabaquismo y fibrilación auricular.

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

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

Hipotensión ortostática: La olanzapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, lo que probablemente refleja sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas.


Para la terapia con olanzapina oral, el riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse iniciando la terapia con 5 mg. Debe considerarse un ajuste de la dosis más gradual hasta la dosis objetivo si se produce hipotensión.

La olanzapina deberá ser utilizada con especial cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto o isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, o anormalidades de la conducción), enfermedad cerebrovascular, y condiciones que predispondrían a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) en las cuales el síncope, la hipotensión y/o la bradicardia pueden aumentar los riesgos médicos del paciente.


Es necesaria precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros fármacos que tienen efectos que pueden inducir hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria o del sistema nervioso central.

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis: Efecto de clase – En estudios clínicos y/o experiencias posmercado se han reportado temporalmente eventos de leucopenia /

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)


ROMINA LAURING
APROFESORA
ELIQUIMIA, FARMACIA Y QUIMICA
BIOGENA

-Confidencial-


MARCELA MANCUSO
COORDINADORA
EQUILIBRIO Y BIENESTAR

9/28





neutropenia relacionados con agentes antipsicóticos incluyendo olanzapina. Agranulocitosis también ha sido reportada.

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

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

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

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

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

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

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)

ROMINA LAURINO
ABRIL 2012
ENTREPRENEUR

-Confidencial-

Paulo Gavri
MAGdalena GAVRI
COORDINADORA GENERAL
EJECUTIVA DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS

10/28





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

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

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

Pruebas de laboratorio:

Se recomiendan pruebas de la glucosa plasmática en ayunas y del perfil lipídico al comienzo y periódicamente durante el tratamiento.

Fenilalanina

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

Manitol

Las tabletas dispersables de Zyprexa Zydys contienen manitol.

Metilparahidroxibenzoato de sodio y propilparahidroxibenzoato de sodio

Las tabletas dispersables de Zyprexa Zydys 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.

Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo:

Efectos teratogénicos, embarazo, categoría C: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con olanzapina en mujeres embarazadas. Se observaron 7 embarazos durante ensayos clínicos con olanzapina, incluyendo 2 que dieron como resultado nacimientos normales, 1 que dio como resultado la muerte neonatal debido a un defecto cardiovascular, 3 abortos terapéuticos y 1 aborto espontáneo.

Efectos no teratogénicos: los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluyendo Zyprexa®), durante el tercer trimestre de embarazo corren riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia tras el alumbramiento. Ha habido informes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones han variado en





gravedad; mientras que en algunos casos los síntomas han remitido espontáneamente, en otros casos los neonatos han requerido ayuda en unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Zyprexa® deberá ser utilizada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

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

Trabajo de parto y parto: La olanzapina no afectó el parto en las ratas. Se desconoce el efecto de la olanzapina en el trabajo de parto y en el parto en la mujer.

Uso en pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de ZYPREXA en el tratamiento de la esquizofrenia y la manía o episodios mixtos asociados con el trastorno bipolar Tipo I se establecieron en estudios a corto plazo en adolescentes (edades de 13 a 17 años). El uso de ZYPREXA en adolescentes está avalado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados con ZYPREXA en los cuales 268 adolescentes recibieron ZYPREXA en un rango de 2,5 a 20 mg/día. La dosis inicial recomendada para los adolescentes es menor que para los adultos.


En comparación con los pacientes de los ensayos clínicos en adultos, los adolescentes fueron propensos a ganar más peso, a experimentar mayor sedación, y tener elevaciones mayores en el colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, prolactina y niveles de transaminasas hepáticas. Al decidir entre los tratamientos alternativos disponibles para los adolescentes, los médicos deberían considerar el mayor potencial (en la población adolescente en comparación con los adultos) de aumento de peso e hiperlipidemia. Los médicos deberían considerar los riesgos potenciales a largo plazo cuando prescriban a adolescentes, y en muchos casos esto puede llevarlos a considerar prescribir primero otras drogas en los adolescentes.

La seguridad y eficacia de olanzapina en niños menores de 13 años de edad no han sido establecidas.


Uso en pacientes geriátricos

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

CDS24SEP12 :
V2.0 (28NOVJ3)


ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY INTL CANADIAN INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTL CANADIAN INC ARGENTINA

12/28



13811



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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y manejar maquinarias

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

TOXICOLOGIA NO CLINICA


Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis: Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral en ratones y ratas. Se administró olanzapina a ratones en dos estudios de 78 semanas a dosis de 3, 10, 30/20 mg/kg/día (equivalente a 0,8-5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2) y 0,25, 2, 8 mg/kg/día (equivalente a 0,06-2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2). Se dosificó a las ratas durante 2 años a dosis de 0,25, 1, 2,5, 4 mg/kg/día (machos) y 0,25, 1, 4, 8 mg/kg/día (hembras) (equivalente a 0,13-2 y 0,13-4 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2 , respectivamente). La incidencia de hemangiomas y hemangiosarcomas hepáticos aumentó significativamente en 1 estudio con ratones en ratones hembras a los que se administraron 8 mg/kg/día (2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2). Estos tumores no aumentaron en otro estudio con ratones en hembras a las que se administraron 10 ó 30/20 mg/kg/día (2-5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2); en este estudio, hubo una alta incidencia de mortalidades tempranas en machos del grupo de 30/20 mg/kg/día. La incidencia de adenomas y adenocarcinomas de glándula mamaria aumentó significativamente en ratones hembra a los que se administraron ≥ 2 mg/kg/día y en ratas hembras a las que se administraron ≥ 4 mg/kg/día (0,5 y 2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m^2 , respectivamente). Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos elevan de manera crónica los niveles de prolactina en roedores. Los niveles séricos de prolactina no se midieron durante los estudios de carcinogenicidad de olanzapina; sin embargo, las mediciones realizadas durante estudios de toxicidad subcrónica demostraron que la olanzapina elevó los niveles de prolactina séricos de hasta 4 veces en ratas a la misma dosis usada en el estudio de carcinogenicidad. Se ha encontrado un aumento en neoplasmas de glándula mamaria en roedores tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera que está mediado por prolactina. Se desconoce la relevancia para el riesgo en seres humanos de los hallazgos de los tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores.

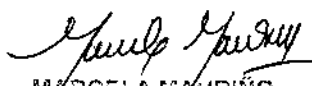
Mutagénesis: No se encontró evidencia de potencial genotóxico para olanzapina en la prueba de mutación inversa de Ames, prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones, la prueba de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, prueba de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata, prueba de inducción de mutación directa en células de linfoma de ratón o prueba de intercambio de cromátidas hermanas *in vivo* en médula ósea de hámsteres chinos.

Deterioro de la Fertilidad:

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)


ROMINA LAURINO
APOL RADA
ELI LILLY INTERMEDIARIA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIR. TÉCNICA
ELI LILLY INTERMEDIARIA INC. SUC ARGENTINA

13/28



2011



En un estudio oral de fertilidad y rendimiento reproductor en ratas, resultó afectado el rendimiento de apareamiento masculino, pero no la fertilidad, a una dosis de 22,5 mg/kg/día y la fertilidad femenina disminuyó a una dosis de 3 mg/kg/día (11 y 1,5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m², respectivamente). La interrupción del tratamiento con olanzapina invirtió los efectos sobre el rendimiento de apareamiento masculino. En ratas hembra, se aumentó el periodo precoital y se redujo el índice de apareamiento a 5 mg/kg/día (2,5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²). El diestro se prolongó y el estro se retrasó a 1,1 mg/kg/día (0,6 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²); por tanto, la olanzapina puede producir un retraso en la ovulación.

Toxicología y/o Farmacología en animales

En estudios con animales con olanzapina, los principales hallazgos hematológicos fueron citopenias periféricas reversibles en perros individuales a los que se administraron 10 mg/kg (17 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²), disminuciones relacionadas con la dosis en linfocitos y neutrófilos en ratones, y linfopenia en ratas. Algunos perros tratados con 10 mg/kg desarrollaron neutropenia reversible y/o anemia hemolítica reversible entre 1 y 10 meses de tratamiento. Se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en linfocitos y neutrófilos en ratones a los que se administraron dosis de 10 mg/kg (igual a 2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²) en estudios de 3 meses de duración. Se produjo linfopenia no específica, coherente con aumento de peso corporal disminuido, en ratas que recibieron 22,5 mg/kg (11 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²) durante 3 meses o 16 mg/kg (8 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en seres humanos basándose en mg/m²) durante 6 ó 12 meses. No se encontró evidencia de citotoxicidad de médula ósea en ninguna de las especies examinadas. Las médulas óseas fueron normocelulares o hipercelulares, lo que indica que las reducciones en las células sanguíneas circulantes se debieron probablemente a factores periféricos (no relacionados con la médula).

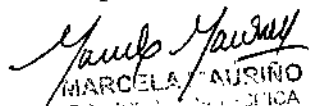
Abuso y drogadependencia

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

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)


ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY - FARMACIA INC
BUENOS AIRES, ARG

-Confidencial-


MARCELA LAURINO
COORDINADORA TECNICA
ELI LILLY - FARMACIA INC ARGENTINA



10/10/12



erróneo o abusivo de la olanzapina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos en las dosis, conducta adictiva).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otros fármacos sobre la Olanzapina.-

Carbón vegetal.- La administración de carbón vegetal activado (1 g) redujo la C_{max} y el área bajo la curva (ABC) de olanzapina oral en alrededor de 60%. Debido a que no se alcanzan los niveles máximos de olanzapina sino típicamente hasta unas 6 horas después de tomada la dosis, el carbón activado puede ser un tratamiento útil para la sobredosis de olanzapina.

Diazepam.- la administración conjunta de diazepam con olanzapina potenció la hipotensión ortostática observada con olanzapina.

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

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

Alcohol.- El etanol (dosis única de 45 mg/70 kg) no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la olanzapina. Sin embargo, efectos farmacológicos aditivos como el aumento de sedación pueden ocurrir cuando se ingiere alcohol junto con Olanzapina.

Inhibidores del CYP2D6.- La fluoxetina (dosis única de 60 mg ó 60 mg diariamente durante 8 días) produce un pequeño aumento (media de 16%) en la concentración máxima de olanzapina y una pequeña disminución (media de 16%) en la eliminación de olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad global entre los individuos y, por lo tanto, no se recomienda habitualmente hacer modificaciones de la dosis.

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

Warfarina.- La warfarina (dosis única de 20 mg) no afectó la farmacocinética de la olanzapina. La absorción de la Olanzapina no es afectada por las comidas.

Inductores del CYP1A2 o de la glucoronil transferasa.- el omeprazol y la rifampicina pueden producir un aumento en el aclaramiento de olanzapina.

Efectos de la Olanzapina sobre otros fármacos.-

Fármacos que actúan sobre el SNC — Dados los efectos primarios sobre el SNC de olanzapina, debe tenerse precaución cuando se tome olanzapina en combinación con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central y alcohol.

Agentes antihipertensores — La olanzapina, debido a su posibilidad para inducir hipotensión, puede potenciar los efectos de determinados agentes antihipertensores.

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)

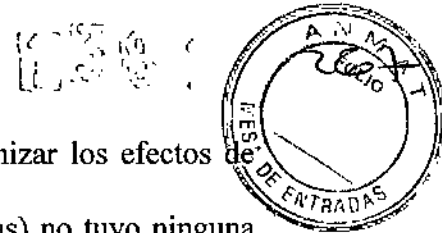

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INT'L PAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INT'L PAMERICA INC SUC ARGENTINA

15/28





Levodopa y agonistas de dopamina— La olanzapina puede antagonizar los efectos de levodopa y agonistas de dopamina.

Litio.- El uso de dosis múltiples de olanzapina (10 mg durante 8 días) no tuvo ninguna influencia en la cinética del litio. Por lo tanto, la administración concomitante de olanzapina no requiere ajustes de la dosis del litio.

Valproato.- La administración de olanzapina (10 mg al día durante 2 semanas) no afectó las concentraciones plasmáticas de valproato en el estado estacionario. Por lo tanto, la administración concomitante de olanzapina no necesita ajustes de la dosis de valproato.

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

Efecto de olanzapina sobre enzimas que metabolizan fármacos — Los estudios in vitro en los que se utilizaron microsomas hepáticos humanos sugieren que la olanzapina tiene poco potencial para inhibir el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Por eso, es improbable que la olanzapina produzca interacciones farmacológicas clínicamente significativas mediadas por estas enzimas.

Imipramina.-La administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética de la imipramina o de su metabolito activo desipramina.

Warfarina.- La administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética de la warfarina.

Diazepam.- La administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la cinética del diazepam y su metabolito activo N-desmetildiazepam. Sin embargo, la coadministración de diazepam o etanol con olanzapina potenció la hipotensión ortostática que se observa con el uso de olanzapina.

Alcohol.- la administracion de dosis múltiples de olanzapina no afecto la cinética del etanol.

Biperideno.- la administracion de dosis múltiples de olanzapina no afecto la cinética del biperideno.

Teofilina.- La administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la farmacocinética de la teofilina ni de sus metabolitos.

INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito

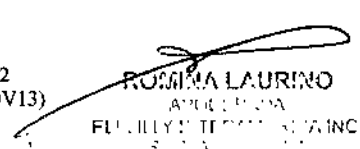
REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas en Adultos

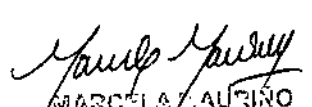
Peso corporal

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

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)


ROMINA LAURINO
APROBADA
FELICIDAD TECNICA
SALUD

-Confidencial-


MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
EL SERVICIO DE INVESTIGACIONES FARMACOLÓGICAS

16/28

1381



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

Niveles de Glucosa

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

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

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

Niveles de Lípidos

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

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


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

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

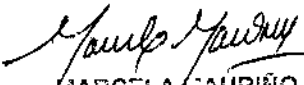
Niveles de Prolactina

En estudios clínicos controlados de hasta 12 semanas de duración se observaron elevaciones de los niveles plasmáticos de prolactina en el 30% de los pacientes tratados con olanzapina comparado con el 10,5% observado en los pacientes tratados con placebo.

CDS24SEP12*
V2.0 (28NOV13)


ROMINA LAURINO
APOICAFADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC ARGENTINA

17/28



1381



En la mayoría de éstos pacientes, las elevaciones fueron generalmente moderadas y permanecieron por debajo del doble del límite superior del rango normal.

En pacientes con esquizofrenia los eventos adversos relacionados con la menstruación potencialmente asociados con elevaciones de prolactina¹ fueron comunes (<10% a =1%); tanto las manifestaciones relacionadas con la función sexual como las relacionadas con las mamas fueron infrecuentes (<1% a =0.1%).

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

¹ Análisis hasta las 52 semanas de tratamiento

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

Aminotransferasas Hepáticas

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

Eosinofilia

Ocasionalmente se observó eosinofilia asintomática.

Exposición a largo plazo (por lo menos 48 semanas)

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

Reacciones adversas en poblaciones especiales:

En estudios clínicos en pacientes con psicosis inducidas por medicamentos (agonistas dopaminérgicos) relacionadas con enfermedad de Parkinson fue reportado, muy raramente y más frecuentemente que con placebo, un empeoramiento de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson. También fueron reportadas, muy comúnmente y con mayor frecuencia que con placebo, alucinaciones. En estos estudios, los pacientes debieron estar estables a la dosis efectiva más baja de la medicación anti-Parkinsoniana antes de comenzar el estudio y debieron permanecer con la misma medicación y dosis a lo largo del estudio. La olanzapina comenzó con una dosis de 2,5 mg/día y fue titulada hasta un máximo de 15 mg/día según el criterio del investigador.

La siguiente tabla resume los efectos adversos y su frecuencia identificados durante los ensayos clínicos y/o durante la experiencia post-venta:

Sistema / efecto adverso	Frecuencia				
	≥10%	< 10 % y ≥ 1 %	< 1 % y ≥ 0.1 %	< 0.1 % y ≥ 0.01 %	< 0.01 %
Generales					
3,6 Reacción alérgica					X

1087



2 Astenia*		X			
3,7 Reacción de discontinuación					X
2 Pírexia		X			
2 Fotosensibilidad			X		
1, 12 Aumento de peso	X				
1, 13 aumento de peso \geq al 7% del peso inicial	X				
1, 14 aumento de peso \geq al 15% del peso inicial	X				
2, 12 Fatiga		X			
Cardiovascular					
2 Bradicardia			X		
1 Hipotensión ortostática	X				
3 Tromboembolismo Venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)					X
Sistema Digestivo					
2 Constipación		X			
2 Sequedad de boca		X			
2 Aumento del apetito		X			
3 Pancreatitis					X
2 Distensión abdominal			X		
Desórdenes Hepatobiliares					
3 Hepatitis				X	
3 Ictericia					X
Metabólico					
3 Coma diabético					X
3,4 Cetoacidosis diabética					X
3 Hiperglucemia				X	
3,5, 11 Hipertrigliceridemia					X
3, 11 Hipercolesterolemia					X
2 Edema periférico		X			
Sistema Músculo-esquelético					
2 Artralgia		X			
3 Rabdomiolisis					X
Sistema Nervioso					
2 Acatisia		X			
2 Amnesia			X		
2, 12 Vértigo		X			
3 Convulsiones				X	
2 Somnolencia	X				
8 Alucinaciones	X				
8,9 Sintomatología Parkinsoniana	X				
1 Síndrome Neuroléptico Maligno					X
1 Distonía (incluida giración ocular)					X
1 Disquinesia Tardía					X

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)

[Signature]
ROMINA LAURINO
APROBADA
EJECUTIVA

-Confidencial-

[Signature]
MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
EJECUTIVA

19/28

[Handwritten mark]

113



1 Sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, nausea o vómitos (cuando se interrumpe el tratamiento abruptamente)					X
10 Desorden del habla		X			
10 Tremor / Temblores	X				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
2 Epistaxis			X		
Piel y apéndices					
3 Alopecia					X
3 Rash				X	
Sistema urogenital					
3 Retención urinaria					X
3 Incontinencia Urinaria					X
3 Priapismo					X
Química clínica					
1 Aumento ALT		X			
1 Aumento AST		X			
1 Aumento Fosfatasa Alcalina		X			
3 Aumento de la Bilirrubina Total					X
3 Aumento de la Creatin-fosfoquinasa sanguínea					X
1, 12 Aumento de prolactina	X				
1 Glucosa en ayunas: valores normales a elevados (<100 mg/dL a ≥126 mg/dL)		X			
1 Glucosa en ayunas: valores en el límite a elevados (≥100 mg/dL y <126 mg/dL a ≥126 mg/dL)	X				
1 Glucosuria		X			
1 Colesterol Total en ayunas: valores normales a elevados (< 200mg/dL a ≥ 240 mg/dL)		X			
1, 13 Colesterol total en ayunas: valores en el límite a elevados (≥200mg/dL y <240 mg/dL a ≥240mg/dL)	X				
1 Triglicéridos en ayunas: valores normales a elevados (< 150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL)		X			
1 Triglicéridos en ayunas: valores en el límite a elevados (≥150 mg/dL y <200 mg/dL a ≥200 mg/dL)	X				
1 Incremento de GGT (Gamma Glutamil Transferasa)		X			
1 Aumento de ácido úrico		X			
Hematología					
1 Eosinofilia		X			

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODEFADA
ELI LILLY INTERFARMACIA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
COORDINADORA TECNICA
ELI LILLY INTERFARMACIA INC SUC ARGENTINA

20/28



138



1 Leucopenia (incluyendo neutropenia)		X			
3 Trombocitopenia					X

- 1 Evaluados por los valores medidos dentro de los ensayos clínicos
- 2 Eventos adversos identificados dentro de la base de datos de los ensayos clínicos
- 3 Eventos adversos identificados de reportes espontáneos post-marketing.
- 4 Término COSTART: acidosis diabética
- 5 Término COSTART: hiperlipemia
- 6 Reacción anafilactoidea, angioedema, prurito o urticaria
- 7 Diaforesis, náusea ó vómito
- 8 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con enfermedad de Parkinson y con psicosis inducida por droga (agonista dopaminérgico)
- 9 Término COSTART: Síndrome extrapiramidal
- 10 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con Trastorno Bipolar que recibieron olanzapina en combinación con litio ó valproato.
- 11 Niveles de colesterol aleatorios de ≥ 240 mg/dL y niveles de triglicéridos aleatorios de ≥ 1000 mg/dL fueron muy raramente reportados.
- 12 Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos tratados con 10, 20 y 40 mg/día de olanzapina en un ensayo clínico de 8 semanas de duración comparativo, simple, randomizado, doble ciego, a dosis ajustada en pacientes con esquizofrenia o desorden esquizoafectivo.
- 13 Duración promedio de la exposición al evento = 8 semanas.
- 14 Duración promedio de la exposición al evento = 12 semanas.

Reacciones adversas en Niños y Adolescentes

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 $< 1/10$).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de peso ¹ , niveles de triglicéridos elevados ² , aumento del apetito <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados ³
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipersomnias, letargia, somnolencia)
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)

ROMINA LAURINO
APC/EP/A
ELI LILLY INTERAMERICANA INC
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA LAURINO
CO-ORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUC. ARGENTINA





138

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumentos de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST; ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina⁴

¹ Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6 %) un aumento del peso corporal $\geq 7\%$ 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.

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

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

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

SOBREDOSIS

Signos y síntomas: Los síntomas más comunes (incidencia $\geq 10\%$) 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 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 %. 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.

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)

ROMINA LAURINO
APROVECHADA
ELI LILLY INFORMATICA SA
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA LAURINO
COORDINADORA TECNICA
ELI LILLY INFORMATICA SA ARGENTINA

22/28



3877



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

PRESENTACIONES:

ZYPREXA® ZYDIS 5 mg: envases por 7, 14 y/o 28 tabletas dispersables.
ZYPREXA® ZYDIS 10 mg: envases por 7, 14 y/o 28 tabletas dispersables.
Naturaleza y contenido del envase: ZYPREXA® ZYDIS se presenta en blisters de aluminio.


CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, 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.

Elaborado por Catalent U.K. Swindon Zydis Ltd, Inglaterra – Reino Unido.
Acondicionado 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. 45908. 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.
Fecha de última revisión ANMAT: / /


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



ZYPREXA® ZYDIS 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 ZYPREXA® ZYDIS?

ZYPREXA® ZYDIS son tabletas amarillas que se disuelven directamente en la boca para tragarlas con más facilidad, que contienen como principio activo Olanzapina.

¿Quién NO debe tomar ZYPREXA® ZYDIS?

No tome ZYPREXA® ZYDIS:

- si es hipersensible (alérgico) a olanzapina o a cualquiera de los demás componentes de ZYPREXA® ZYDIS. 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 ZYPREXA® ZYDIS:


- 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 ZYPREXA® ZYDIS, dígaselo a su médico.
- Muy raramente, medicamentos de este tipo producen una combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia. Si le ocurriera esto, suspenda la medicación y póngase de inmediato en contacto con su médico.

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


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

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)


ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY INTERNATIONAL CA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
COORDINADORA TECNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CA INC ARGENTINA

24/28





- 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.

Embarazo

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas:

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

Uso de otros medicamentos:

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

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

Sólo tome otras medicinas al mismo tiempo que ZYPREXA® ZYDIS, si su médico se lo autoriza. Es posible que usted tenga cierta sensación de sueño si combina ZYPREXA® ZYDIS 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 ZYPREXA® ZYDIS.


Los pacientes que no pueden tomar fenilalanina deben tener en cuenta que ZYPREXA® ZYDIS contiene aspartamo, que es fuente de fenilalanina.

Los pacientes que no pueden tomar manitol deben tener en cuenta que ZYPREXA® ZYDIS contiene manitol.

CDS24SEP12
V2.0 (28NOV13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERPATENTARIA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MURINO
COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERPATENTARIA INC ARGENTINA

25/28



ZYPREXA® ZYDIS 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 ZYPREXA® ZYDIS o algún tiempo más tarde.

¿Cómo debo tomar ZYPREXA® ZYDIS?

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

Debe tomar sus tabletas de ZYPREXA® ZYDIS 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 de ZYPREXA® ZYDIS 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.

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

Si Ud. toma más ZYPREXA® ZYDIS del que debiera:

Póngase en contacto con su médico o diríjase inmediatamente al hospital. Enséñele al médico el envase con las tabletas.

Si olvidó tomar ZYPREXA® ZYDIS:

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

¿Cuáles son los efectos adversos posibles de ZYPREXA® ZYDIS?

Al igual que todos los medicamentos, ZYPREXA® ZYDIS puede tener efectos adversos.



1307

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

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

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

ZYPREXA® ZYDIS puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson

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

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

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

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

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

ROJINA L. ANZURE
FOLIO 220

Yanib Yanib
FOLIO 220

13877



¿Cuáles son los componentes de ZYPREXA® ZYDIS?

Principio activo: olanzapina

Excipientes: gelatina, manitol, aspartamo, metilparabeno, propilparabeno


¿Cómo debo conservar ZYPREXA® ZYDIS?

Mantenga ZYPREXA® ZYDIS fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conserve ZYPREXA® ZYDIS 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.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERNACIONAL INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERNACIONAL INC ARGENTINA

