



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

DISPOSICIÓN Nº **4 8 0 0**

BUENOS AIRES, **1 2 JUL 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016941-06-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROSPAW S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

DISPOSICIÓN Nº **4 8 0 0**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5 Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° 4800

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial OLANZAPINA ROSPAW y nombre/s genérico/s OLANZAPINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por ROSPAW S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



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

**DISPOSICIÓN Nº 4800**

CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

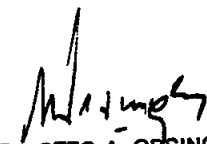
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-016941-06-1

DISPOSICIÓN Nº: **4800**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL  
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4 8 0 0**

Nombre comercial: OLANZAPINA ROSPAW

Nombre/s genérico/s: OLANZAPINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS DONATO ZURLO Y CIA SRL: VIRGILIO  
N° 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. LABORATORIOS ARCANO  
SA: CORONEL MARTINIANO CHILAVERT N° 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE  
BUENOS AIRES y JUAN AGUSTIN GARCIA N° 5420, CIUDAD AUTONOMA DE  
BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: OLANZAPINA ROSPAW.

Clasificación ATC: NO5AH03.

Handwritten signature or initials.



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

4800

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM IV). COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL EPISODIO MANIACO AGUDO O MIXTO ASOCIADO AL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV). COMO TERAPIA ADJUNTA CON LITIO Y VALPROATO, PARA EL CORTO TRATAMIENTO DEL EPISODIO MANIACO AGUDO O MIXTO ASOCIADO AL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV).

Concentración/es: 5 mg de OLANZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLANZAPINA 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, POVIDONA 7.37 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 10 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 131.68 mg, OPADRY YS BLANCO 9.94 mg, INDIGOTINA LACA ALUMINICA 0.06 mg, ALMIDON DE MAIZ 37.75 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC BLANCO/AL

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO

5.



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

4800

HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: OLANZAPINA ROSPAW.

Clasificación ATC: NO5AH03.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM IV). COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL EPISODIO MANIACO AGUDO O MIXTO ASOCIADO AL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV). COMO TERAPIA ADJUNTA CON LITIO Y VALPROATO, PARA EL CORTO TRATAMIENTO DEL EPISODIO MANIACO AGUDO O MIXTO ASOCIADO AL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV).

Concentración/es: 10 mg de OLANZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLANZAPINA 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, POVIDONA 14.74 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 20 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 263.36 mg, OPADRY YS BLANCO 15 mg, ALMIDON DE MAIZ 75.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

5

87



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

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC BLANCO/AL

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4 8 0 0**

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





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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **4 8 0 0**

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-016941-06-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° ~~4800~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por ROSPAW S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: OLANZAPINA ROSPAW

Nombre/s genérico/s: OLANZAPINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS DONATO ZURLO Y CIA SRL: VIRGILIO N° 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. LABORATORIOS ARCANO SA: CORONEL MARTINIANO CHILAVERT N° 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y JUAN AGUSTIN GARCIA N° 5420, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: OLANZAPINA ROSPAW.

Clasificación ATC: NO5AH03.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM IV). COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL EPISODIO MANIACO AGUDO O MIXTO ASOCIADO AL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV). COMO TERAPIA ADJUNTA CON LITIO Y VALPROATO, PARA EL CORTO TRATAMIENTO DEL EPISODIO MANIACO AGUDO O MIXTO ASOCIADO AL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV).

Concentración/es: 5 mg de OLANZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLANZAPINA 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, POVIDONA 7.37 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 10 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 131.68 mg, OPADRY YS BLANCO 9.94 mg, INDIGOTINA LACA ALUMINICA 0.06 mg, ALMIDON DE MAIZ 37.75 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC BLANCO/AL

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO



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

EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: OLANZAPINA ROSPAW.

Clasificación ATC: NO5AH03.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM IV). COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL EPISODIO MANIACO AGUDO O MIXTO ASOCIADO AL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV). COMO TERAPIA ADJUNTA CON LITIO Y VALPROATO, PARA EL CORTO TRATAMIENTO DEL EPISODIO MANIACO AGUDO O MIXTO ASOCIADO AL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV).

Concentración/es: 10 mg de OLANZAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLANZAPINA 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, POVIDONA 14.74 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 20 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.4 mg, LACTOSA



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

MONOHIDRATO 263.36 mg, OPADRY YS BLANCO 15 mg, ALMIDON DE MAIZ 75.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC BLANCO/AL

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ROSPAW S.R.L. el Certificado N° **56350**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **12 JUL 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4800**

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

4800



Proyecto de rótulo

OLANZAPINA ROSPAW.

OLANZAPINA 5 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Olanzapina 5,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato - Almidón de maíz - Povidona - Croscarmelosa  
sódica- Celulosa microcristalina - Estearato de magnesio - Dióxido de silicio coloidal-  
Opadry YS blanco - Indigotina laca aluminica.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Lote N°:

Vencimiento:

Dirección Técnica: Jorge Podolsky -Farmacéutico

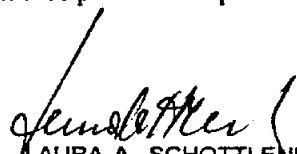
**CONSERVACIÓN:** Conservar a una temperatura ambiente (entre 15°C y 30 °C),  
protegido de la luz.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ESTE MEDICAMENTO DEBE UTILIZARSE BAJO PRESCRIPCIÓN Y  
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA  
MEDICA

LABORATORIO ROSPAW SRL

Santos Dumont 4744 -Ciudad Autónoma de Buenos Aires-

NOTA: El mismo rótulo se utiliza para las presentaciones que contengan 14, 28, 30, 500  
y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario.

  
LAURA A. SCHOTTLENDER  
FARMACEUTICA M.N. 9932  
CO-DIRECTORA TECNICA

4800



Proyecto de Rótulo

OLANZAPINA ROSPAW

OLANZAPINA 10 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Olanzapina 10,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato - Almidón de maíz - Povidona - Croscarmelosa  
sódica- Celulosa microcristalina - Estearato de magnesio - Dióxido de silicio coloidal-  
Opadry YS blanco -

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Lote N°:

Vencimiento:

Dirección Técnica: Jorge Podolsky -Farmacéutico

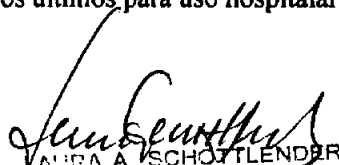
**CONSERVACIÓN:** Conservar a una temperatura ambiente (entre 15°C y 30 °C),  
protegido de la luz.

**MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ESTE MEDICAMENTO DEBE UTILIZARSE BAJO PRESCRIPCIÓN Y  
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA  
MEDICA**

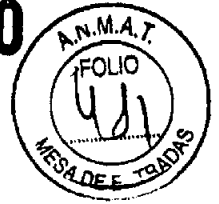
**LABORATORIO ROSPAW SRL**

Santos Dumont 4744 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires -

NOTA: El mismo rótulo se utiliza para las presentaciones que contengan 14, 28, 30, 500  
y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario.

  
LAURA A. SCHÖTTLENDNER  
FARMACÉUTICA M.N. 9932  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

4800



Proyecto de prospecto

**OLANZAPINA ROSPAW**

**OLANZAPINA 5 mg - 10 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

**Olanzapina Rospaw 5mg:** Olanzapina 5mg; Lactosa monohidrato 131,68 mg; Almidón de maíz 37,75 mg; Povidona 7,37 mg; Croscarmelosa sódica 6,00 mg; Celulosa microcristalina 10,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,20 mg; Opadry YS blanco 9,94 mg; Indigotina laca aluminica 0,06 mg.

**Olanzapina Rospaw 10mg:** Olanzapina 10,00 mg; Lactosa monohidrato 263,36 mg; Almidón de maíz 75,50 mg; Povidona 14,74 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Celulosa microcristalina 20,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,40 mg; Opadry YS blanco 15,00 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Antipsicótico.

**INDICACIONES**

OLANZAPINA ROSPAW esta indicada para el tratamiento de:

- Esquizofrenia (DSM IV).
- Monoterapia para el tratamiento a corto plazo del episodio maniaco agudo o mixto asociado al trastorno bipolar I (DSM IV)
- Terapia adjunta con litio y valproato, para el tratamiento a corto plazo del episodio maniaco agudo o mixto asociado al trastorno bipolar I (DSM IV).

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

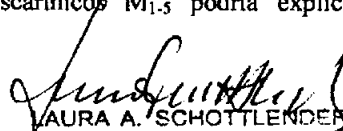
**ACCION FARMACOLÓGICA**

El mecanismo de acción de la Olanzapina, como de otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia, se desconoce. Sin embargo, se ha propuesto que está relacionado con el efecto antagonista sobre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos tipo 2 (5HT<sub>2</sub>). El mecanismo de acción de la Olanzapina en el tratamiento de episodios maniacos agudos o mixtos asociados al trastorno bipolar I se desconoce.

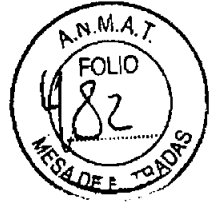
La Olanzapina se une con gran afinidad a los siguientes receptores: serotonina (5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>6</sub>); dopamina (D<sub>1-4</sub>); histamina H<sub>1</sub>; y adrenérgicos  $\alpha_1$ .

La Olanzapina se une con moderada afinidad a los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>3</sub> y muscarínicos M<sub>1,5</sub>.

La Olanzapina se une débilmente a los receptores GABA<sub>A</sub>, BZD y  $\beta$ -adrenérgicos. El efecto antagonista sobre los receptores de la dopamina y la 5HT<sub>2</sub> puede explicar algunos de los otros efectos terapéuticos y secundarios de la Olanzapina. El efecto antagonista sobre los receptores muscarínicos M<sub>1,5</sub> podría explicar sus efectos

  
LAURA A. SCHOTTLENDER  
FARMACEUTICA M.N. 9992  
CO-DIRECTORA TECNICA





anticolinérgicos, el antagonismo sobre los receptores de histamina  $H_1$  la somnolencia y el antagonismo sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  puede explicar la hipotensión ortostática observada con esta droga.

#### FARMACOCINETICA

La Olanzapina se absorbe bien y alcanza concentraciones máximas en aproximadamente 6 horas después de una dosis oral. Se elimina extensamente por metabolismo de primer paso; aproximadamente el 40% de la dosis se metaboliza antes de alcanzar la circulación sistémica. Los alimentos no afectan la velocidad y magnitud de la absorción de la Olanzapina.

La Olanzapina muestra una cinética lineal en el rango de dosis clínicas. Su vida media oscila desde 21 hasta 54 horas y su clearance plasmático es 12 a 47 L/h.

Las concentraciones plasmáticas, vida media y el clearance de Olanzapina puede variar entre individuos de acuerdo a sexo, edad y consumo de tabaco.

La Olanzapina se distribuye ampliamente por todo el organismo, con un volumen de distribución de aproximadamente 1000 L; se une aproximadamente un 93% a las proteínas plasmáticas dentro del intervalo de concentración de 7 hasta aproximadamente 1.000 ng/ml, preferentemente a la albúmina y a la  $\alpha_1$ -glucoproteína ácida.

Después de una dosis oral única de Olanzapina marcada con  $C^{14}$ , el 7% fue recuperado en la orina como fármaco inalterado, aproximadamente el 57% y el 30% de la dosis se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Después de dosis múltiples, los principales metabolitos circulantes fueron el 10-N-glucurónido, presente en el estado estacionario en el 44% de la concentración de la Olanzapina, y 4'-N-desmetil Olanzapina, presente en el estado estacionario en el 31% de la concentración de la Olanzapina. Ambos metabolitos carecen de actividad farmacológica en las concentraciones observadas.

Las principales vías metabólicas para Olanzapina son la glucuronidación directa y la oxidación mediada por el citocromo P450 (CYP).

#### POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

##### ESQUIZOFRENIA:

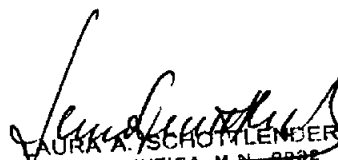
##### Adultos

Dosis Inicial: 5 a 10 mg en una toma diaria, independientemente de las comidas, que puede llevarse a 10mg / día luego de varios días. Si es necesario realizar nuevos ajustes de dosis, deben hacerse a intervalos de no menos de una semana. Se recomienda incrementar o disminuir la dosis de a 5 mg.. El uso de dosis superiores a 10mg/día sólo se recomienda después de una evaluación clínica. Dosis máxima: 20 mg / día.

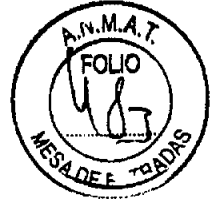
Estudios clínicos controlados con placebo han demostrado la eficacia del tratamiento de la esquizofrenia con Olanzapina durante 8 semanas. El médico que desee extender el tratamiento por períodos mas prolongados deberá reevaluar periódicamente su utilidad para cada paciente en particular.

##### Dosificación en poblaciones especiales

Dosis inicial: 5 mg en pacientes debilitados, con predisposición a reacciones de hipotensión, o que poseen una combinación de factores que pueden enlentecer el metabolismo de la Olanzapina (ver Precauciones y Advertencias, Interacciones).

  
 LAURA A. SCHOTTLÉNDER  
 FARMACEUTICA M.N. 0002  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

4800



## **TRASTORNO BIPOLAR I (EPISODIOS MANÍACOS O MIXTOS)**

### **Adultos**

#### *Monoterapia*

Dosis inicial: 10 ó 15 mg en una toma diaria, independientemente de las comidas.

Si es necesario realizar nuevos ajustes de dosis, deben hacerse a intervalos de no menos de 24 horas, en incrementos o disminuciones de a 5mg.

La eficacia de la Olanzapina para el tratamiento a corto plazo (3-4 semanas) de episodios maníacos se demostró en un rango de dosis de 5 a 20 mg / día. La seguridad y eficacia para dosis superiores a 20mg/día no han sido evaluadas.

Estudios clínicos controlados con placebo han demostrado la eficacia del tratamiento del Trastorno Bipolar I con Olanzapina en rango de dosis de 5 a 20 mg/día, luego de alcanzado el estado de respuesta, durante 2 semanas. El médico que desee extender el tratamiento por períodos más prolongados deberá reevaluar periódicamente su utilidad para cada paciente en particular.

#### *Tratamiento combinado con Litio o Valproato:*

Dosis inicial: Cuando se administra como tratamiento adyuvante del litio o valproato, la dosis de Olanzapina debe comenzar con 10 mg una vez al día, independientemente de las comidas.

La eficacia de la Olanzapina para el tratamiento de episodios maníacos se demostró en un rango de dosis de 5 a 20 mg / día. La seguridad para dosis superiores a 20mg/día no ha sido evaluada.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la Olanzapina o a algún otro componente de la formula.  
Embarazo. Lactancia.

## **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

### **Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:**

#### *Mortalidad incrementada:*

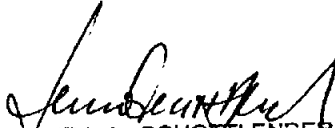
Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con drogas antipsicóticas poseen mayor riesgo de muerte. Según estudios clínicos controlados con placebo, realizados en pacientes ancianos con demencia tratados Olanzapina, la mortalidad fue significativamente mayor que en los pacientes tratados con placebo.

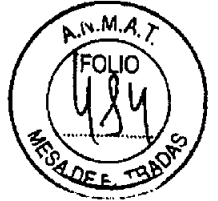
La Olanzapina no esta aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

#### *Riesgo de efectos adversos cerebrovasculares:*

Acontecimientos adversos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluso con desenlace fatal, fueron reportados en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con Olanzapina en ensayos controlados con placebo. La incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con Olanzapina en comparación con pacientes tratados con placebo fue significativamente mayor.

La Olanzapina no esta aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

  
LAURA A. SCHOFFLENDER  
FARMACEUTICA M.N. 9932  
CO-DIRECTORA TECNICA



### Suicidio

Dado que la posibilidad de intento de suicidio es inherente a la a la esquizofrenia y al trastorno bipolar I, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante el curso de la terapia. Las recetas deben ser prescriptas para la menor cantidad de comprimidos, consistente con un buen manejo del paciente de manera de reducir el riesgo de sobredosis.

### Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

El tratamiento con drogas antipsicóticas, incluyendo la Olanzapina, se ha asociado con el Síndrome Neuroléptico Maligno. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica (pulso irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir: aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK), mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. En el momento del diagnóstico, se deben excluir casos donde se presente alguna enfermedad grave (neumonía, infección sistémica, etc) y síntomas extrapiramidales no tratados o mal tratados. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, insolación, fiebre medicamentosa y patología primaria del SNC.

El tratamiento del SNM debe incluir: 1) interrupción inmediata del tratamiento con antipsicóticos y otros fármacos no esenciales a la terapia concurrente. 2) Tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico. 3) Tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para los cuales existen tratamientos específicos disponibles. No hay acuerdo general sobre los tratamientos farmacológicos específicos para el SNM. Si los pacientes requieren tratamiento con fármacos antipsicóticos luego de recuperarse del SNM, el reinicio de la terapia debe evaluarse cuidadosamente, ya que se han informado recurrencias.

### Hiperglucemia:

Si es necesario iniciar un tratamiento con Olanzapina, en pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus, o con niveles de glucosa en sangre elevados (100-126mg/dl en ayunas, 140-200 mg/dl sin ayunar) deberán considerarse los riesgos y beneficios del mismo.

Los pacientes que comienzan el tratamiento deben someterse a pruebas de glucemia en ayunas al inicio y durante el tratamiento.

Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos deberá ser monitoreado buscando síntomas de hiperglucemia, polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad.

En algunos pacientes que presentaron los síntomas, al discontinuar el tratamiento antipsicótico la hiperglucemia desapareció, mientras que otros necesitaron tratamiento antidiabético posterior.

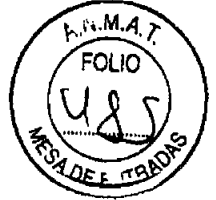
Se han comunicado casos de hiperglucemia, desde agravamiento de una diabetes preexistente y cetoacidosis diabética hasta muerte durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, como la Olanzapina.

Los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de hiperglucemia como efecto adverso derivado del tratamiento con antipsicóticos atípicos y la Olanzapina parece tener mayor incidencia que otros.

Estudios clínicos controlados con placebo en adultos tratados con Olanzapina como monoterapia evidenciaron un mayor cambio en los niveles de glucosa en ayunas cuanto más elevado se encontraba al inicio del tratamiento. Del análisis de los resultados luego de 9-12 meses de tratamiento con Olanzapina surgió que los niveles del glucosa tanto en ayunas como luego de la ingesta de alimentos sigue aumentando a través del tiempo.

### Hiperlipidemia:

  
 LAURA A. SCHOTTLENDER  
 FARMACEUTICA M.N. 9932  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



Se ha observado una elevación clínicamente significativa de los niveles de triglicéridos como así también una elevación leve del nivel de colesterol total en pacientes tratados con Olanzapina.

Estudios clínicos controlados con placebo en pacientes tratados con Olanzapina como monoterapia determinaron que el aumento promedio en los valores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos fue superior en pacientes sin evidencia de desajustes lipídicos basales. Respecto a los valores de colesterol HDL, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes tratados con Olanzapina y los pacientes tratados con placebo.

**Aumento de peso corporal:**

Estudios clínicos controlados con placebo en pacientes tratados con Olanzapina como monoterapia han determinado un aumento de peso corporal, que fue mayor en el caso de adolescentes que en los adultos.

**Disquinesia tardía:**

Como con otros antipsicóticos, es posible que la Olanzapina provoque un síndrome de movimientos disquinesicos involuntarios y potencialmente irreversibles. Aunque la frecuencia del síndrome parece ser mayor en pacientes añosos, especialmente mujeres, es imposible confiar en la frecuencia estimada para predecir que pacientes tienen probabilidades de desarrollar el síndrome al inicio del tratamiento antipsicótico. Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que sea irreversible aumenta con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa de drogas antipsicóticas. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es menos común, luego de un tratamiento relativamente corto a dosis bajas o incluso puede surgir después de la interrupción del tratamiento.

Se desconoce el tratamiento más apropiado para la disquinesia tardía, aunque el cuadro puede remitir en forma parcial o completa al suspender el tratamiento antipsicótico.

El tratamiento antipsicótico por sí mismo puede suprimir total o parcialmente los signos y síntomas del síndrome y enmascarar el proceso subyacente. El efecto que la supresión sintomática tiene sobre la evolución a largo plazo del síndrome es desconocido.

Dadas estas consideraciones, la Olanzapina debe prescribirse en forma tal de minimizar la aparición de una disquinesia tardía. En aquellos pacientes que requieren un tratamiento crónico, la Olanzapina debe prescribirse con la menor dosis que produzca una respuesta clínica satisfactoria y por el menor tiempo posible. La necesidad de continuar con el tratamiento se debe reevaluar periódicamente.

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente tratado con Olanzapina, la interrupción del tratamiento debe ser considerada. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con Olanzapina pesar de la presencia del síndrome.

**Hipotensión ortostática:**

La Olanzapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia, bradicardia y hasta síncope, especialmente durante el período inicial del ajuste de la dosis, probablemente relacionada a sus propiedades bloqueantes  $\alpha_1$ -adrenérgicas. Ello puede minimizarse iniciando el tratamiento con dosis de 5mg (Ver Posología-Modo de Administración). En caso de aparición de hipotensión, se recomienda un ajuste más gradual de la dosis.

La Olanzapina deberá administrarse con precaución en pacientes tratados con Diazepam u otras drogas depresoras del SNC, debido a la potenciación del efecto depresor. No deberá consumirse alcohol durante el tratamiento con Olanzapina.

  
LAURA A. SCHOTTLENDER  
FARMACEUTICA M.N. 8932  
CO-DIRECTORA TECNICA



La Olanzapina deberá ser administrada con especial precaución a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca o alteraciones en la conducción), enfermedad cerebrovascular y condiciones que predispongan a los pacientes a la hipotensión arterial, como deshidratación, hipovolemia y tratamiento con antihipertensivos, debido al riesgo de hipotensión ortostática.

**Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis:**

Se han reportado casos de leucopenia/neutropenia/agranulocitosis asociados al uso de antipsicóticos atípicos, incluida la Olanzapina. Pacientes que posean un bajo recuento leucocitario o con historia de leucopenia o neutropenia inducida por drogas, deberán ser monitoreados frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento, y deberá suspenderse inmediatamente la administración de Olanzapina ante el primer signo de disminución del recuento leucocitario en ausencia de otros factores causales.

**Disfagia:**

La dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociadas al empleo de drogas antipsicóticas. Se recomienda precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa. La neumonía aspirativa es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad en estado avanzado de Alzheimer. La Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

**Convulsiones**

Con baja frecuencia en pacientes tratados con Olanzapina se han registrado convulsiones. La Olanzapina deberá ser utilizada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o situaciones que disminuyen potencialmente el umbral convulsivo (ej: enfermedad de Alzheimer, pacientes mayores de 65 años).

**Interferencia del funcionamiento cognoscitivo y motor:**

La somnolencia es un evento adverso reportado frecuentemente en pacientes tratados con Olanzapina, y esta relacionado con la dosis. Como la Olanzapina puede impedir el juicio, el entendimiento o la capacidad motriz, se deberá tener precaución para realizar actividades que requieran estado de alerta, tales como conducir un vehículo o maquinaria.

**Regulación de la temperatura corporal**

Los agentes antipsicóticos pueden dificultar la regulación de la temperatura corporal. Se aconseja precaución en la prescripción a pacientes que pueden experimentar condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal, como realización de ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, pacientes que reciban medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o sometidos a deshidratación.

**Uso en pacientes con enfermedad concomitante**

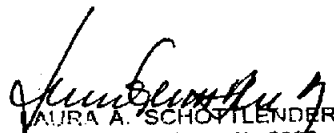
La experiencia clínica con Olanzapina en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada.

Debido a la afinidad de la Olanzapina por receptores muscarínicos pueden aparecer manifestaciones adversas como constipación, sequedad en la boca y taquicardia, posiblemente relacionados con el antagonismo colinérgico. Si bien en la mayoría de los casos no se requirió suspensión de la medicación, ésta debería ser administrada con precaución en pacientes con hipertrofia prostática clínicamente significativa, glaucoma de ángulo agudo o antecedentes de fleo paralítico.

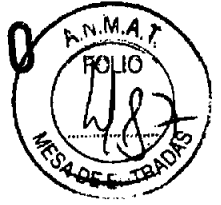
La Olanzapina no ha sido evaluada adecuadamente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable.

**Hiperprolactinemia:**

Tal como ocurre con otras drogas que antagonizan los receptores dopaminérgicos de tipo D<sub>2</sub>, la Olanzapina eleva los niveles de prolactina de manera persistente durante la

  
 LAURA A. SCHOTTLENDER  
 FARMACÉUTICA M.N. 9932  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

4800



administración crónica. Ello puede ocasionar la aparición de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia sexual. En los estudios clínicos y epidemiológicos actuales no se demostró en seres humanos, una asociación entre la administración crónica de esta droga y tumorigénesis relacionada con la hiperprolactinemia.

**Potencial de abuso y dependencia:**

La Olanzapina no ha sido estudiada sistemáticamente en seres humanos respecto a 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 en que grado puede ser utilizado erróneamente y/o de manera abusiva un fármaco activo sobre el SNC. En consecuencia deberá controlarse estrechamente a los pacientes con antecedentes de abuso de drogas, para detectar conductas de abuso con la Olanzapina, como desarrollo de tolerancia, incrementos en la dosis o conducta de búsqueda de la droga.

**Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad:**

Sobre la base de los resultados de ensayos en ratones y ratas, no se encontraron evidencias de carcinogenicidad. Hallazgos significativos se limitaron a un aumento en la incidencia de adenocarcinoma mamario en ratas y ratones hembras. Esto suele ocurrir en roedores tratados con drogas que aumentan la secreción de prolactina y no tiene relevancia de riesgo directa en humanos.

Estudios in vivo e in vitro en animales no evidenciaron mutagenicidad.

El estado de sedación modificó la conducta de apareamiento en las ratas macho con dosis de 22,4mg/kg/día y los ciclos menstruales en la rata hembra se alteraron con dosis de 3mg/kg/día (11 y 1,5 veces la dosis máxima en humanos respectivamente). Los parámetros de la función reproductora, también se alteraron, por lo que la Olanzapina podría provocar retraso de la ovulación.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES:

**Embarazo y Lactancia:**

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Olanzapina en mujeres embarazadas.

La Olanzapina es excretada por leche materna.

La Olanzapina no debe utilizarse durante el embarazo ni la lactancia. (Ver Contraindicaciones).

**Uso en Geriatría:**

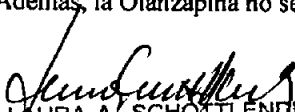
Estudios clínicos controlados en pacientes mayores y menores de 65 años con esquizofrenia no mostraron diferencias en cuanto a la tolerabilidad a la Olanzapina entre los ancianos y los más jóvenes.

En un estudio con 24 sujetos sanos, la vida media de eliminación de la Olanzapina fue aproximadamente 1,5 veces mayor en personas de edad avanzada ( $\geq 65$  años) que en los adultos mayores ( $<65$  años).

Ante la presencia de otros factores que pueden disminuir el clearance de la droga o potenciar los efectos de la Olanzapina en los ancianos, deberán considerarse dosis iniciales menores. (Ver Posología- Modo de Administración).

**Insuficiencia renal:**

Las características farmacocinéticas de la Olanzapina fueron similares en pacientes con insuficiencia renal grave y en sujetos normales, debido a que solo el 7% de la dosis administrada se elimina inalterada, lo que indica que el ajuste de la dosis según el grado de insuficiencia renal no es necesario. Además, la Olanzapina no se elimina por diálisis.

  
 LAURA A. SCHOTTLENDER  
 FARMACEUTICA M.N. 9932  
 CO-DIRECTORA TECNICA

4800



El efecto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de metabolitos no ha sido estudiado.

**Insuficiencia hepática:**

Aunque se puede esperar una reducción del clearance de Olanzapina, un estudio en pacientes con cirrosis hepática (Childs Pugh A y B) reveló pocas diferencias sobre la farmacocinética de la Olanzapina respecto a sujetos normales.

**Género:**

El clearance de Olanzapina es aproximadamente 30% menor en mujeres que en hombres, aunque no se observan diferencias evidentes en la eficacia ni en la aparición de reacciones adversas. No es necesario ajustar la dosis de acuerdo al género.

**Tabaquismo:**

El clearance de Olanzapina es aproximadamente 40% mayor en fumadores que en no fumadores, pero no se recomienda ajuste de dosis en pacientes fumadores.

**Efectos combinados según edad, tabaquismo y sexo:**

Los efectos combinados de la edad, consumo de tabaco y sexo, podrían determinar diferencias farmacocinéticas sustanciales entre las poblaciones. Las mujeres, los ancianos y los no fumadores, presentan un clearance de Olanzapina comparativamente más lento que los varones, los adultos jóvenes y los fumadores, respectivamente. Por lo tanto, ante casos de combinación de factores que puedan retardar significativamente el metabolismo de la droga como ocurre en las mujeres ancianas, puede ser necesaria la modificación de la dosis. (Ver Posología- Modo de Administración).

**INTERACCIONES**

**Efectos de otras drogas sobre la Olanzapina:**

*Diazepam:* la coadministración de diazepam y Olanzapina potencia la hipotensión ortostática producida por esta última.

*Cimetidina y antiácidos:* dosis únicas de cimetidina o antiácidos (aluminio - magnesio) no afectaron la biodisponibilidad oral de la Olanzapina.

*Inductores de CYP1A2:* El tratamiento con carbamazepina (200 mg dos veces al día) produjo un incremento del clearance de la Olanzapina en aproximadamente 50%. Dosis diarias más elevadas de carbamazepina pueden producir un aumento incluso mayor del clearance de la Olanzapina.

*Alcohol:* Dosis únicas de etanol (45 mg/70 Kg.) no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de la Olanzapina. La administración concomitante de etanol con Olanzapina potenció la hipotensión ortostática secundaria a esta última.

*Inhibidores de CYP1A2:* la fluvoxamina disminuye el clearance de Olanzapina. Esto determina un aumento de la Cmax de Olanzapina del 54% en mujeres no fumadoras, y del 77% en hombres fumadores. El aumento promedio del área bajo la curva (ABC) de la Olanzapina es de 52% y 108% respectivamente. Deben considerarse dosis menores de Olanzapina en pacientes que reciben tratamiento con fluvoxamina.

*Inhibidores de CYP2D6:* la fluoxetina (dosis única de 60mg ó 60mg diarios durante 8 días) causa un aumento promedio del 16% en la concentración máxima y una disminución promedio del 16% en el clearance de Olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña comparada con la variabilidad general entre individuos, y por lo tanto no se recomienda una modificación de la dosis.

*Warfarina:* dosis únicas de 20 mg de warfarina no afectaron la farmacocinética de la Olanzapina.

*Inductores de la CYP1A2 o glucuronil transferasa:* omeprazol y rifampicina pueden incrementar el clearance de Olanzapina.

*Luzmila A. Schottlander*  
Luzmila A. SCHOTTLANDER  
FARMACEUTICA M.N. 9932  
CO-DIRECTORA TECNICA



**Carbón activado:** la administración de carbón activado (1g) disminuye la Cmax y el ABC de la Olanzapina en un 60%. Dado que los niveles máximos de Olanzapina se producen aproximadamente 6 horas después de la administración, el carbón activado puede ser un tratamiento útil para la sobredosis de Olanzapina.

**Efecto de la Olanzapina sobre otras drogas:**

**Drogas que actúan sobre SNC:** teniendo en cuenta los efectos de la Olanzapina sobre el SNC, cualquier otra droga que actúe sobre éste sistema deberá administrarse con cautela. No deberá consumirse alcohol durante el tratamiento con Olanzapina (Ver Precauciones y Advertencias).

**Antihipertensivos:** Debido a su potencial para inducir hipotensión arterial, la Olanzapina puede incrementar los efectos de los agentes hipotensotes.

**Levodopa y agonistas dopaminérgicos:** la Olanzapina puede antagonizar los efectos de la levodopa y agonistas dopaminérgicos.

**Litio:** dosis múltiples de Olanzapina (10mg al día durante 8 días) no afectaron la farmacocinética del litio. Por lo tanto no es necesario un ajuste de dosis del litio cuando se administra conjuntamente con Olanzapina.

**Valproato:** La Olanzapina (10 mg al día durante 14 días) no afectó las concentraciones plasmáticas de valproato. Por lo tanto, la administración concomitante de Olanzapina no requiere ajuste de dosis de valproato.

**Efecto de la Olanzapina sobre enzimas microsomales hepáticas:** estudios in vitro sugieren que la Olanzapina posee poco potencial para inhibir las CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Por lo tanto, es poco probable que la Olanzapina cause interacciones clínicamente significativas mediadas por estas enzimas.

**Warfarina- Imipramina:** Dosis únicas de Olanzapina no afectaron la farmacocinética de la warfarina, la imipramina, ni de su metabolito activo la desipramina.

**Diazepam:** la Olanzapina no afectó la farmacocinética del diazepam ni de su metabolito activo N-desmetildiazepam. No obstante, su uso combinado potenció la hipotensión ortostática que se observa con el uso de individual de ambos fármacos.

**Otros:** Dosis múltiples de Olanzapina no afectaron la farmacocinética de alcohol, biperideno ni teofilina.

**REACCIONES ADVERSAS**

Observadas durante estudios clínicos controlados de corta duración con Olanzapina como monoterapia (incidencia  $\geq 5\%$ ):

Pacientes con esquizofrenia: hipotensión postural, constipación, aumento de peso corporal, mareos, desordenes de personalidad, acatisia.

Pacientes con trastorno bipolar tipo I: astenia, sequedad de boca, constipación, dispepsia, incremento del apetito, somnolencia, mareos, temblor.

Observadas durante estudios clínicos controlados de corta duración con Olanzapina como monoterapia (incidencia  $\geq 2\%$ )

**Generales:** lesiones accidentales, astenia, fiebre, dolor de espalda, dolor de pecho.

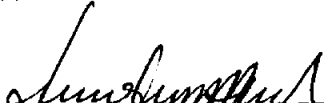
**Aparato cardiovascular:** Hipotensión postural, taquicardia, hipertensión arterial.

**Aparato digestivo:** Constipación, boca seca, dispepsia, vómitos, aumento del apetito.

**Sistema hematológico y linfático:** Equimosis.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** Aumento de peso, edema periférico.

**Sistema músculo-esquelético:** Artralgias, dolor en las extremidades.

  
LAURA A. SCHÖNLEIDER  
FARMACÉUTICA M.N. 9932  
COORDINADORA TÉCNICA





*Sistema nervioso:* Somnolencia, insomnio, mareos, acatisia, hipertonía, temblores, disfunción articular, alteración del desempeño cognitivo y motor.

*Aparato respiratorio:* Rinitis, tos, faringitis.

*Órganos de los sentidos:* Ambliopía.

*Aparato urogenital:* incontinencia, infecciones del tracto urinario.

Observadas durante estudios clínicos controlados de corta duración con Olanzapina como terapia adjunta con litio o valproato (incidencia  $\geq 5\%$ ):

Sequedad de boca, aumento de peso corporal, aumento del apetito, mareos, dolor de espalda, constipación, trastornos del habla, hipersalivación, amnesia, parestesia.

Observadas durante estudios clínicos controlados de corta duración con Olanzapina como terapia adjunta con litio o valproato (incidencia  $\geq 2\%$ )

*Generales:* astenia, dolor de espalda, lesiones accidentales, dolor de pecho.

*Aparato cardiovascular:* hipertensión.

*Aparato digestivo:* sequedad de boca, aumento del apetito, sed, constipación, hipersalivación.

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* Aumento de peso, edema periférico, edema.

*Sistema nervioso:* Somnolencia, temblores, depresión, mareos, trastornos del habla, amnesia, parestesia, apatía, confusión, euforia, incoordinación.

*Aparato respiratorio:* faringitis, disnea.

*Piel y apéndices:* transpiración, acné, sequedad de piel.

*Órganos de los sentidos:* ambliopía, visión anormal.

*Aparato urogenital:* dismenorrea, vaginitis.

Otras reacciones adversas observadas durante ensayos clínicos controlados:

Se define como eventos adversos frecuentes, aquellos que ocurren en al menos 1 de cada 100 pacientes (1%); infrecuentes, los que ocurren en 1 de cada 100 a 1000 pacientes (1%); y raros, los que ocurren en menos de 1 de cada 1000 pacientes.

*Generales:* infrecuentes: escalofríos, edema facial, fotosensibilidad, intento de suicidio.

Raros: fiebre, efecto resaca, muerte súbita.

*Aparato cardiovascular:* infrecuentes: accidente cerebrovascular, vasodilatación.

*Aparato digestivo:* infrecuentes: náuseas, vómitos, edema lingual. raros: íleo, obstrucción intestinal, hígado graso.

*Sistema hematológico y linfático:* infrecuentes: leucopenia, trombocitopenia.

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* infrecuentes: incremento de los niveles de fosfatasa alcalina, bilirrubinemia, hipoproteinemia.

*Sistema músculo-esquelético:* raros: osteoporosis.

*Sistema nervioso:* infrecuentes: ataxia, disartria, disminución de la libido, estupor.

Raros: coma.

*Aparato respiratorio:* infrecuentes: epistaxis. Raros: edema pulmonar.

*Piel y apéndices:* infrecuentes: alopecia.

*Órganos de los sentidos:* infrecuentes: trastornos de acomodación, sequedad de ojos.

Raros: midriasis.

  
LAURA A. SCHOTTLENDER  
FARMACEUTICA M.N. 8952  
CO-DIRECTORA TECNICA



**Aparato urogenital:** infrecuentes: amenorrea, mastodinia, disminución de la menstruación, dismenorrea, impotencia, menorragia, metrorragia, poliuria, retención urinaria, polaquiuria, disfunción urinaria.

**Signos vitales y pruebas de laboratorio**

La administración oral de Olanzapina se ha asociado con hipotensión ortostática y taquicardia en estudios clínicos controlados.

Se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las transaminasas hepáticas, ALT, AST y GGT. Se deben tomar precauciones en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

La administración de Olanzapina también se ha asociado a una elevación de prolactina y eosinofilia.

La neutropenia detectada con otros antipsicóticos no se observó durante el tratamiento con Olanzapina, si bien han sido descriptas evidencias de leucopenia en algunos animales.

Los estudios clínicos, tanto en adultos como en adolescentes, no evidenciaron cambios potencialmente importantes en los parámetros electrocardiográficos. El uso de Olanzapina se asoció con un incremento medio de la frecuencia cardíaca, que puede estar relacionada con su potencial para inducir cambios ortostáticos.

**Experiencia post marketing:** reacciones adversas informadas a partir de la introducción de la Olanzapina en el mercado: reacciones alérgicas (reacción anafiláctica, angioedema, prurito, urticaria); coma diabético, cetoacidosis diabética, reacciones de discontinuación (diaforesis, náuseas, vómitos); ictericia; neutropenia; pancreatitis, priapismo; rash; rhabdomiólisis; eventos tromboembólicos venosos (incluido embolia pulmonar y trombosis venosa)

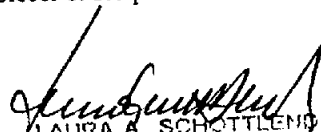
**SOBREDOSIFICACION**

**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 estado de conciencia que va desde sedación al coma. Otras secuelas médicamente significativas incluyen delirio, convulsiones, síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hiper o hipotensión, arritmias cardíacas e insuficiencia cardiopulmonar.

**Manejo de sobredosis:** En caso de sobredosis aguda, se aconseja mantener permeable la vía aérea y asegurar la oxigenación y ventilación, que puede incluir intubación. Deberá considerarse a la posibilidad de realizar lavado gástrico y administrar carbón activado en asociación con un laxante. La administración de carbón activado reduce en un 60% la Cmax y ABC de la Olanzapina. No deberá inducirse la emesis, debido al riesgo de aspiración. El control cardiovascular deberá comenzar en forma inmediata e incluirá el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

No existe un antídoto específico para la Olanzapina.

La hipotensión y el colapso circulatorio deberán ser tratados con fluidos intravenosos y/o agentes simpatomiméticos. No deberá usarse epinefrina, dopamina u otros simpatomiméticos con actividad beta-agonista, ya que la estimulación beta andrenérgica puede empeorar la hipotensión al establecer el bloqueo alfa inducido por la Olanzapina.

  
 LAURA A. SCHOTTLANDER  
 FARMACEUTICA M.N. 0532  
 CO-DIRECTORA TECNICA

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) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 y 4658 - 7777

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

### CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C) en sitio fresco y seco, protegido de la luz

### PRESENTACIÓN

OLANZAPINA ROSPAW 5 mg: Envases conteniendo 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario.

OLANZAPINA ROSPAW 10 mg: Envases conteniendo 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario.

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

Mantener alejado del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Dirección Técnica: Jorge Podolsky -Farmacéutico

LABORATORIO ROSPAW SRL

Santos Dumont 4744 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión:

  
LAURA A. SCHÖPTLENDER  
FARMACEUTICA M.N. 8832  
CO-DIRECTORA TÉCNICA