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

DISPOSICIÓN Nº 1926

BUENOS AIRES, 30 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010730-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA) solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ZYPREXA / OLANZAPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,5 mg; 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 y 2349/97.

Que a fojas 464 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 1926

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 375 a 463, desglosando de fojas 375 a 403, para la Especialidad Medicinal denominada ZYPREXA / OLANZAPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,5 mg; 5 mg; 10 mg, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA 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 rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010730-11-8

DISPOSICIÓN Nº 1926

nc

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

1 9 2 6

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 375
A.N.M.A.T.

(Proyecto de Prospecto)

ZYPREXA®
Olanzapina
Comprimidos recubiertos

ZYPREXA 2.5 mg: Industria Norteamericana- ZYPREXA 5 y 10 mg: Industria Brasilera
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.
(disponible sólo en Argentina)

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, metilhidroxipropil-celulosa, 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.
Codigo 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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

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 $5\text{-}HT_{2A/2C}$, $5\text{-}HT_6$ (Ki=4 y 5 nM, respectivamente), dopaminérgicos $D_{1\text{-}4}$ (Ki=11-31 nM), histaminérgicos H_1 (Ki=7 nM) y adrenérgicos α_1 (Ki=19 nM). La olanzanpina es un antagonista con moderada afinidad de unión por los receptores serotoninérgicos $5\text{-}HT_3$ (Ki = 57 nM) y muscarínicos $M_{1\text{-}5}$ (Ki= 73, 96, 132, 32 y 48 nM respectivamente).
La olanzapina presenta uniones débiles con los receptores $GABA_A$, BZD y β adrenérgicos (Ki>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
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 377 S.N.M.A.T.

serotoninérgico $5HT_2$ que para los receptores dopaminérgicos D_2, así como también mayor actividad serotoninérgica $5HT_2$ que D_2 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 ($5HT_2$). 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 $5HT_2$ 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 H_1 puede explicar la somnolencia que se observa con este fármaco. Su antagonismo con los receptores adrenérgicos α_1 puede explicar la hipotensión ortostática que se observa con este fármaco.

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

La actividad farmacológica predominante proviene de la olanzapina madre.

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

-Confidencial-

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 378 A.N.M.A.T.

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

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

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

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

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 379
A.N.M.A.T.

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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

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

FOLIO 380

Prevención de recurrencia en pacientes con trastorno bipolar Tipo I y que han respondido adecuadamente a la olanzapina, en un episodio maníaco o mixto agudo, cuando fue usada como monoterapia o en combinación: Pacientes que han venido recibiendo olanzapina para el tratamiento de manía aguda deben inicialmente continuar con la terapia para el tratamiento de mantenimiento del 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 (maníaco 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.

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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

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

1928
Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
381
A.N.M.A.T.

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 con75 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.

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.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 322
A.N.M.A.T.

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 desarrolla signos y síntomas que indican SNM o presenta temperatura elevada inexplicable sin otros síntomas clínicos de SNM debe interrumpirse el uso de todas las drogas antipsicóticas, incluida la olanzapina. Si un paciente requiere terapia con antipsicóticos después de recuperarse del síndrome, es necesario considerar cuidadosamente la posibilidad de reintroducir la terapia con fármacos. Debe monitorizarse al paciente con atención, ya que se han registrado recurrencias del síndrome neuroléptico maligno.

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

-Confidencial-

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
363
A.N.M.A.T.

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

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

Pacientes geriátricos con 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 cardiaca 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 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.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 389
A.N.M.A.T.

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 posmercadeo 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, colestásico o mixto) se deberá interrumpir el tratamiento con olanzapina. Se deberá tener cuidado y organizar seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevadas, en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática, en pacientes con enfermedades preexistentes asociadas con reserva funcional hepática limitada y en pacientes que reciben fármacos potencialmente hepatotóxicos.

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.

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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

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

continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

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

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

Indices hematológicos: Al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución en pacientes con recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier causa; en pacientes con antecedentes de depresión/toxicidad de la médula ósea inducida por fármacos; en pacientes con depresión de la médula ósea causada por enfermedad concomitante, terapia de radiación o quimioterapia; en pacientes con trastornos de hipereosinofilia o con enfermedades mieloproliferativas. En ensayos clínicos, un número significativo de pacientes con neutropenia o historia de agranulocitosis relacionada con clozapina, recibieron olanzapina sin recurrencias. Se han comunicado frecuentemente

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

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

Hipotensión ortostática: La olanzapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, lo que probablemente refleja sus propiedades antagonistas α_1-adrenérgicas. La olanzapina deberá ser utilizada con especial cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto o isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, o anormalidades de la conducción), enfermedad cerebrovascular, y condiciones que predispondrían a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) en las cuales el síncope, la hipotensión y/o la bradicardia pueden aumentar los riesgos médicos del paciente.

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

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis: Efecto de clase – En estudios clínicos y/o experiencias posmercadeo 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 $< 1000/mm^3$) deben discontinuar la olanzapina y deben hacer seguimiento a su recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

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

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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

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

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

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

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

Lactosa: Los comprimidos de olanzapina contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Antagonismo dopaminérgico: Debido a que la olanzapina exhibe antagonismo dopaminérgico in vitro, en teoría y como otros antipsicóticos, podría antagonizar los efectos de la levodopa y agonistas dopaminérgicos. No se recomienda el uso de Olanzapina en el tratamiento de psicosis asociada a agonistas dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

En ensayos clínicos con pacientes con psicosis inducida por drogas (agonista dopaminérgico) asociada a la enfermedad de Parkinson, se informó el empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y las alucinaciones fueron reportadas muy comúnmente y más frecuentemente con respecto a placebo. En estos ensayos, los pacientes permanecieron con la dosis efectiva más baja de medicación antiparkinsoniana (agonista dopaminérgico) antes de comenzar el estudio y permanecieron con la misma dosis y medicación a lo largo del estudio.

Se administró olanzapina 2.5 mg/día y se tituló hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

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

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría en la condición clínica del paciente puede llevar de varios días a algunas semanas. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente durante este período.

En estudios clínicos, la olanzapina administrada por vía oral no estuvo asociada con un aumento persistente en los intervalos QT absolutos. Sólo 8 de los 1.685 pacientes tuvieron aumento del intervalo QTc en varias ocasiones. Sin embargo, al igual que con

ROMINA LAURIÑO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

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

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
387
A.N.M.A.T.

otros antipsicóticos, se deberá tener precaución cuando se prescribe olanzapina con fármacos que aumenta el intervalo QTc, especialmente en pacientes geriátricos, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipocalemia o hipomagnesemia.
Muerte cardíaca: En un estudio observacional retrospectivo, pacientes tratados con antipsicóticos atípicos (incluyendo olanzapina) o antipsicóticos típicos tuvieron un incremento similar (casi dos veces el riesgo) de presumible muerte cardíaca súbita dosis relacionada comparado con el presentado en los pacientes que no usaban antipsicóticos. En reportes posmercadeo con olanzapina, el evento de muerte cardíaca súbita ha sido reportado muy raramente.

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

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

Uso Durante el Embarazo y la Lactancia
Embarazo: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con olanzapina en mujeres embarazadas. Se deberá recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o intentan quedar embarazadas mientras reciben olanzapina. No obstante, debido a la limitada experiencia en humanos, esta droga deberá ser utilizada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Muy escasamente, se han recibido comunicaciones espontáneas de temblor, hipertonía, letargo y somnolencia en lactantes cuyas madres habían usado olanzapina durante el tercer trimestre.
Lactancia: En un estudio hecho en mujeres sanas que estaban dando de lactar se determinó que la olanzapina era excretada en la leche materna. La media de exposición del infante (mg/kg) en estado constante fue estimada en un 1.8% de la dosis de olanzapina materna (mg/kg). Se deberá recomendar a las pacientes que no amamanten 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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. 1926
Expediado Nº 319
FOLIO 318
Dirección de Evaluación de Productos Biomédicos
A.N.M.A.T.

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad y toxicidad animal
Carcinogenicidad: Sobre la base de los resultados de los estudios con administración oral en ratones y ratas, se llegó a la conclusión de que la olanzapina no es carcinogénica. Hallazgos significativos en los estudios de oncogenicidad se limitaron a un aumento en la incidencia de adenocarcinoma mamario en ratas y ratones hembras. Este es un hallazgo común entre los roedores tratados con agentes que aumentan la secreción de prolactina y no tiene significancia directa en humanos.
Mutagenicidad: La olanzapina no fue mutagénica ni clastogénica en todas las pruebas estándar, las cuales incluyeron pruebas de mutación bacteriana y pruebas *in vitro* e *in vivo* (estos últimos con administración oral) con mamíferos. La olanzapina no tuvo efectos teratogénicos.
La sedación afectó la función de apareamiento de las ratas macho. Los ciclos estruales fueron afectados en dosis de 1,1 mg/kg (3 veces la dosis máxima administrada en

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

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

humanos) y los parámetros de reproducción fueron modificados en ratas que recibieron mg/kg (9 veces la dosis máxima administrada en humanos). En la progenie de ratas tratadas con olanzapina, se observaron demoras en el desarrollo fetal y disminuciones transitorias en los niveles de actividad de la progenie. En los estudios de olanzapina en animales, los principales efectos hematológicos fueron: citopenias periféricas en perros individuales a los que se administró altas dosis de olanzapina (24 a 30 veces la dosis diaria máxima en humanos), reducciones dosis-dependiente de linfocitos y neutrófilos en ratones, y linfopenia secundaria a un estado nutricional comprometido en ratas. Unos pocos perros tratados con dosis entre 24 y 30 veces la dosis diaria máxima en humanos desarrollaron neutropenia o anemia hemolítica reversibles entre 1 y 10 meses de tratamiento. Los efectos sobre los parámetros hematológicos en cada especie involucraron células sanguíneas circulantes y no hubo evidencia de citotoxicidad de médula ósea en ninguna de las especies.

Toxicidad aguda (una sola dosis): Los signos de toxicidad oral en roedores fueron característicos de los agentes antipsicóticos potentes: hipoactividad, coma, temblores, convulsiones clónicas, salivación y reducción del aumento de peso. Las dosis letales promedio fueron aproximadamente de 210 mg/kg (ratones) y 175 mg/kg (ratas). Los perros toleraron una dosis oral única de hasta 100 mg/kg sin mortalidad. Los signos clínicos incluyeron sedación, ataxia, temblores, aumento de la frecuencia cardiaca, dificultad respiratoria, miosis y anorexia. En monos, dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg provocaron postración y, con dosis más elevadas, semi-inconciencia.

Toxicidad con dosis repetidas: En ensayos de hasta 3 meses de duración realizados en ratones y de hasta 1 año realizados en ratas y perros, los efectos predominantes fueron depresión del SNC, efectos anticolinérgicos y trastornos hematológicos periféricos. Se desarrolló tolerancia a la depresión del SNC. Los parámetros de crecimiento disminuyeron con las dosis altas. Los efectos reversibles consistentes con niveles elevados de prolactina en ratas incluyeron disminución del peso de los ovarios y el útero y cambios morfológicos en el epitelio vaginal y en la glándula mamaria.

Toxicidad hematológica: En cada especie, se hallaron efectos sobre parámetros hematológicos, incluyendo reducciones dosis-dependiente en los leucocitos circulantes en ratones y reducciones no específicas de leucocitos circulantes en ratas; sin embargo, no se halló evidencia de toxicidad de la médula ósea. Se desarrolló neutropenia reversible, trombocitopenia, o anemia en unos pocos perros tratados con 8 ó 10 mg/kg/día (la exposición total a olanzapina [ABC] es 12 a 15 veces superior a la observada en un hombre que recibe una dosis de 12 mg). En perros citopénicos, no se observaron efectos no deseados sobre las células progenitoras y proliferativas en la médula ósea.

Abuso y drogadependencia

Dependencia física y psicológica: En estudios diseñados prospectivamente para determinar el potencial de abuso y dependencia, la olanzapina demostró tener efectos depresores agudos del SNC pero potencial escaso o nulo de abuso o dependencia física en ratas que recibieron dosis orales de hasta 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos (20 mg) y monos rhesus que recibieron dosis orales de hasta 8 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos sobre una base de mg/m_2. 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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. 1926
391
FOLIO 390
A.N.M.A.T.

revelaron ninguna tendencia hacia ninguna conducta adictiva, estas observaciones no fueron sistemáticas y, por lo tanto, no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada en qué grado será utilizado erróneamente y/o de manera abusiva un fármaco de acción sobre el SNC una vez comercializado. Por consiguiente, los pacientes deberán ser evaluados minuciosamente respecto de antecedentes de abuso de fármacos, y dichos pacientes deberán ser observados cuidadosamente para determinar signos de uso erróneo o abusivo de la olanzapina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos en las dosis, conducta adictiva).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otros fármacos sobre la Olanzapina.-

El metabolismo de la Olanzapina se puede ver afectado por inhibidores o inductores de las isoformas del citocromo P450, especialmente la actividad del CYP1A2. El clearance de la Olanzapina fue incrementado por el tabaco y la administración concomitante de la Carbamazepina de quienes se sabe inducen la actividad del CYP1A2. Conocidos potentes inhibidores de la actividad del CYP1A2 pueden disminuir el clearance de la Olanzapina. La Olanzapina no es un inhibidor potente de la actividad del CYP1A2. La farmacocinética de la Teofilina, una droga que es metabolizada principalmente por el CYP1A2, no es alterada por la Olanzapina.

Los agentes que inducen enzimas del tipo CYP1A2 o glucuronil transferasa, tales como omeprazol y rifampicina, pueden causar un aumento en la depuración de olanzapina. Los inhibidores de la CYP1A2 podrían inhibir potencialmente la eliminación de olanzapina. A pesar de que la olanzapina es metabolizada por múltiples sistemas enzimáticos, la inducción o la inhibición de una sola enzima puede cambiar de manera significativa la depuración de olanzapina. Por lo tanto, tal vez sea necesario considerar un aumento de la dosis (para inducción) o una disminución de la dosis (para inhibición) cuando se administran fármacos específicos.

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

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

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

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

Fluoxetina.- La fluoxetina (dosis única de 60 mg ó 60 mg diariamente durante 8 días) produce un pequeño aumento (media de 16%) en la concentración máxima de olanzapina y una pequeña disminución (media de 16%) en la eliminación de olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T.
Refollado Nº 392
Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
391
A.N.M.A.T.

global entre los individuos y, por lo tanto, no se recomienda habitualmente hacer modificaciones de la dosis.

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

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

Efectos de la Olanzapina sobre otros fármacos.-

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

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

Valproato.- Una serie de estudios in vitro en los que se utilizaron microsomas hepáticos humanos revelaron que la olanzapina tiene un bajo potencial para inhibir la vía metabólica principal del valproato: la glucuronidación. Más aún, el valproato tiene poco efecto en el metabolismo de la olanzapina in vitro. In vivo, la administración de olanzapina (10 mg al día durante 2 semanas) no afectó las concentraciones plasmáticas de valproato en el estado estacionario. Por lo tanto, la administración concomitante de olanzapina no necesita ajustes de la dosis de valproato.

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

Otros.-La administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética de la imipramina o de su metabolito activo desipramina ni de la warfarina. La administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la cinética del diazepam y su metabolito activo N-desmetildiazepam ni del etanol o del biperideno. No obstante, la coadministración de diazepam o etanol con olanzapina potenció la hipotensión ortostática que se observa con el uso de olanzapina. La administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la farmacocinética de la teofilina ni de sus metabolitos.

La Olanzapina tiene una actividad antagonista α-1 adrenérgica. Se debe tener cuidado en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos que disminuyen la presión sanguínea por mecanismos diferentes al antagonismo α-1 adrenérgico.

INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T.
1926 Rotulado N° 393
FOLIO 392
Dirección de Evaluación de Medicamentos
A.N.M.A.T.

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 (≥ 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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

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

Niveles de Prolactina
En estudios clínicos controlados de hasta 12 semanas de duración se observaron elevaciones de los niveles plasmáticos de prolactina en el 30% de los pacientes tratados con olanzapina comparado con el 10,5% observado en los pacientes tratados con placebo. En la mayoría de éstos pacientes, las elevaciones fueron generalmente moderadas y permanecieron por debajo del doble del límite superior del rango normal.
En pacientes con esquizofrenia los eventos adversos relacionados con la menstruación potencialmente asociados con elevaciones de prolactina[1] 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 mentales[2] las manifestaciones relacionadas con la función sexual fueron comunes (<10% a =1%); tanto los eventos adversos relacionados con las mamas como los relacionados con la menstruación fueron infrecuente (<1% a =0,1%)

1Análisis hasta las 52 semanas de tratamiento

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

<u>Reacciones adversas en poblaciones especiales</u>:
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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. 1920
Expediado Nº 395
Dirección Evaluación de Medicamentos
FOLIO 394
A.N.M.A.T.

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 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			
2Aumento del apetito		X			
3 Pancreatitis					X
15 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			
15 Edema generalizado		X			
Sistema Músculo-esquelético					
3 Rabdomiolisis					X
Sistema Nervioso					
2 Acatisia		X			
2, 12 Vértigo		X			
3 Convulsiones				X	

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

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			
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			
3 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			
1Colesterol 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				
15 Disminución de albumina		X			

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. 1926
Detallado Nº 392
Dirección Nacional de Medicamentos
FOLIO 396
A.N.M.A.T.

15 Disminución de bicarbonato		X			
15 Incremento de GGT		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			
15 Aumento de ácido úrico		X			
Hematología					
1 Eosinofilia		X			
3 Leucopenia (incluyendo neutropenia)				X	
3 Trombocitopenia					X

1 Evaluados por los valores medidos dentro de los ensayos clínicos
2 Eventos adversos identificados dentro de la base de datos de los ensayos clínicos
3 Eventos adversos identificados de reportes espontáneos post-marketing.
4 Término COSTART: acidosis diabética
5 Término COSTART: hiperlipemia
6 Reacción anafilactoidea, angioedema, prurito o urticaria
7 Diaforesis, náusea ó vómito
8 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con enfermedad de Parkinson y con psicosis inducida por droga (agonista dopaminérgico)
9Término COSTART: Síndrome extrapiramidal
10 Evento adverso identificado en ensayo clínico con pacientes con Trastorno Bipolar que recibieron olanzapina en combinación con litio ó valproato.
11Niveles 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.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) que en pacientes adultos o reacciones adversas que únicamente se han identificado durante los ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes. Parece ser que el aumento de peso clínicamente significativo (≥ 7%) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

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

1926
A.N.M.A.T.
Refollado N° 394
Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 394
A.N.M.A.T.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición *Muy frecuentes:* Aumento de peso [1], niveles de triglicéridos elevados[2], aumento del apetito *Frecuentes:* Niveles de colesterol elevados[3]
Trastornos del sistema nervioso *Muy frecuentes:* Sedación (incluyendo: hipersomnia, letargia, somnolencia)
Trastornos gastrointestinales *Frecuentes:* Sequedad de boca
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 prolactina[4]

[1] Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6 %) un aumento del peso corporal ≥ 7 % con respecto al valor basal del peso corporal, de forma frecuente (7,1 %) un aumento ≥ 15 % del mismo y de forma frecuente (2,5 %) un aumento ≥ 25 %. Con una exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas), el 89,4 % presentaron una ganancia ≥ 7 %, el 55,3 % presentaron una ganancia ≥ 15 % y el 29,1 % presentaron una ganancia ≥ 25 % del nivel basal del peso corporal.
[2] Observados para niveles basales normales en ayunas (< 1,016 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥ 1,467 mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites (≥ 1,016 mmol/l - < 1,467 mmol/l) a niveles elevados (≥ 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 (≥ 4,39- < 5,17 mmol/l) a niveles elevados (≥ 5,17 mmol/l).
[4] El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado en el 47,4 % de los pacientes adolescentes.

SOBREDOSIS

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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

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

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: envase por 28 comprimidos. Elaborado por: Eli Lilly del Caribe Inc. Carolina, Puerto Rico.
Acondicionado por: Eli Lilly do Brasil. Sao Paulo. Brasil. Industria Norteamericana.
ZYPREXA 5 mg: envase por 14 y 28 comprimidos. Elaborado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Brasilera.
ZYPREXA 10 mg: envases por 14 y 28 comprimidos. Elaborado por Eli Lilly do Brasil, Sao Paulo, Brasil. Industria Brasilera

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Mantener lejos del alcance de los niños.
Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, al abrigo de la luz. Mantener los comprimidos en el envase original, en lugar fresco y seco.
No use este producto después de la fecha indicada en el envase
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA. NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

ARGENTINA:
Venta bajo receta archivada.
Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12. Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Sergio Centanni. Farmacéutico y Lic. En Cs. Químicas.
Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 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 INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T.
Refollado N° 400
1926
FOLIO 399
A.N.M.A.T.

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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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 tome 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

1926
A.N.M.A.T.
Refollado N° 402
FOLIO 402
A.N.M.A.T.

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, comuníqueselo 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 nauseas y vómitos. Su médico puede sugerirle reducir la dosis gradualmente antes de dejar el tratamiento.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. 1926
Rotulado Nº 403
Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 402
A.N.M.A.T.

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 bebes 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, comuníqueselo 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 MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA