



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-3822-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 6 de Mayo de 2019

**Referencia:** 1-0047-2001-000264-18-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000264-18-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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 competentes del INAME.

Que la Dirección General 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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1° - 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 OLANZANOVA y nombre/s genérico/s OLANZAPINA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CELNOVA ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2° - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 19/03/2019 14:34:07, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 04/04/2019 14:21:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 04/04/2019 14:21:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION06.PDF / 0 - 04/04/2019 14:21:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION07.PDF / 0 - 04/04/2019 14:21:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF / 0 - 04/04/2019 14:21:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF / 0 - 04/04/2019 14:21:18.

ARTICULO 3° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4° - 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 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente umplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000264-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.05.06 13:19:04 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.05.06 13:19:12 -03'00'

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**OLANZANOVA 5 - 10**

**Olanzapina 5 mg – 10 mg**

**Comprimido recubierto**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Española

***Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de recibir el medicamento, porque contiene información importante para Usted.***

- Conserve este prospecto. Es probable que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye efectos secundarios que no figuran en este prospecto.
- Esta medicación ha sido prescrita para Ud., no la recomiende a otros ya que puede dañarlos, incluso si los síntomas son similares a los suyos.

### **Qué es lo que contiene este prospecto:**

1. Qué es OLANZANOVA y para que se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar OLANZANOVA
3. Cómo tomar OLANZANOVA
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar OLANZANOVA
6. Contenido del envase y otra información

### **1. Que es OLANZANOVA y para que se usa**

OLANZANOVA pertenece al grupo de medicamentos denominados antipsicóticos y está indicado para tratar las siguientes enfermedades:

- Esquizofrenia, una enfermedad cuyos síntomas son oír, ver o sentir cosas irreales, creencias erróneas, suspicacia inusual, y volverse retraído. Las personas que sufren estas enfermedades pueden encontrarse, además, deprimidas, con ansiedad o tensas.
- Trastorno maniaco de moderado a grave, caracterizado por síntomas tales como excitación o euforia.

OLANZANOVA ha demostrado prevenir la recurrencia de estos síntomas en pacientes con trastorno bipolar cuyos episodios maníacos han respondido al tratamiento con olanzapina.

### **2. Qué necesita saber antes de tomar OLANZANOVA**

**No tome OLANZANOVA**

- Si es alérgico a la olanzapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (Ver Contenido del envase y otra información). 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 problemas en los ojos tales como ciertos tipos de glaucoma (aumento de la presión en el ojo).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar OLANZANOVA

- No se recomienda el uso de OLANZANOVA en pacientes de edad avanzada con demencia ya que puede tener efectos adversos graves.
- 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 OLANZANOVA, dígaselo a su médico.
- En muy raras ocasiones, medicamentos de este tipo producen una combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia. Si le ocurriera esto, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- Se ha observado un aumento de peso en los pacientes que están tomando OLANZANOVA. Usted y su médico deben comprobar su peso con regularidad.
- Se han observado niveles elevados de azúcar y grasas (triglicéridos y colesterol) en sangre en los pacientes que están tomando OLANZANOVA. Su médico debe hacerle análisis de sangre para controlar su azúcar en sangre y los niveles de grasa antes de que comience a tomar OLANZANOVA y de forma regular durante el tratamiento.
- Si usted o alguien en su familia tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, consulte con su médico, ya que los medicamentos de este tipo han sido asociados con la formación de coágulos en la sangre.

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

- Infarto cerebral o falta de riego sanguíneo transitorio en el cerebro (síntomas pasajeros de infarto cerebral).
- Enfermedad de Parkinson
- Problemas de próstata
- Bloqueo intestinal (Íleo paralítico)
- Enfermedad del hígado o riñón
- Alteraciones de la sangre
- Enfermedades del corazón
- Diabetes
- Convulsiones

Si sufre demencia, usted o su cuidador o familiar deben informar a su médico si ha tenido alguna vez un infarto cerebral o una falta de riego sanguíneo en el cerebro.

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

### **Niños y adolescentes**

Los pacientes menores de 18 años no deben tomar OLANZANOVA

### **Uso de OLANZANOVA con otros medicamentos**

Sólo use otros medicamentos al mismo tiempo que OLANZANOVA, si su médico se lo autoriza. Es posible que sienta cierta sensación de sueño si combina OLANZANOVA con antidepresivos o medicamentos para la ansiedad o que ayuden a dormir (tranquilizantes).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En concreto, diga a su médico si está tomando:

- medicación para la enfermedad de Parkinson
- carbamazepina (un antiepiléptico y estabilizador del humor), fluvoxamina (un antidepresivo) o ciprofloxacino (un antibiótico). Puede que necesiten cambiar su dosis de OLANZANOVA

#### **Uso de OLANZANOVA con alcohol**

No debe beber alcohol si le han administrado OLANZANOVA porque puede producir somnolencia.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar este medicamento cuando esté dando el pecho ya que pequeñas cantidades de OLANZANOVA pueden pasar a la leche materna.

Los siguientes síntomas pueden ocurrir en recién nacidos, de madres que han usado OLANZANOVA en el último trimestre (últimos tres meses de su embarazo): temblores, rigidez muscular y/o debilidad, somnolencia, agitación, problemas respiratorios y dificultad para comer. Si su bebe tiene cualquiera de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **OLANZANOVA contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento

### **3. Cómo tomar OLANZANOVA**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Su médico le indicará cuántos comprimidos de OLANZANOVA debe tomar y durante cuánto tiempo. La dosis diaria de OLANZANOVA oscila entre 5 y 20 mg. Consulte con su médico si vuelve a sufrir los síntomas pero no deje de tomar OLANZANOVA a menos que se lo diga su médico.

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

sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de OLANZANOVA son para administración vía oral. Debe tragar los comprimidos de OLANZANOVA enteros con agua.

#### **Si toma más OLANZANOVA del que debe**

Los pacientes que han tomado más OLANZANOVA del que debían, han experimentado los siguientes síntomas: latidos rápidos del corazón, agitación/agresividad, problemas con el habla, movimientos inusuales (especialmente de la cara y de la lengua) y un nivel reducido de consciencia. Otros síntomas pueden ser: confusión aguda, convulsiones (epilepsia), coma, una combinación de fiebre, respiración rápida, sudor, rigidez muscular, somnolencia o letargo, enlentecimiento de la frecuencia respiratoria, aspiración, aumento de la tensión arterial o disminución de la tensión arterial, ritmos anormales del corazón. Póngase en contacto con su médico o diríjase inmediatamente al hospital si nota cualquiera de los síntomas antes mencionados. Enséñele al médico el envase con los comprimidos.

#### **Si olvidó tomar OLANZANOVA**

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con OLANZANOVA**

No interrumpa el tratamiento simplemente porque note que se encuentra mejor. Es muy importante que continúe tomando OLANZANOVA mientras se lo diga su médico. Si deja de tomar OLANZANOVA de forma repentina, pueden aparecer síntomas como sudoración, imposibilidad para dormir, temblor, ansiedad, o náuseas y vómitos. Su médico puede sugerirle que reduzca la dosis gradualmente antes de dejar el tratamiento.

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

#### **4. Posibles efectos secundarios**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico si usted tiene:

- movimientos inusuales (un efecto adverso frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) especialmente de la cara o de la lengua.
- coágulos sanguíneos en las venas (un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas), especialmente en las piernas (los síntomas incluyen sudoración, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden viajar a través de la sangre hacia los pulmones, causando dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, acuda al médico de inmediato.
- combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

**Efectos adversos muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 entre 10 personas)** incluyen aumento de peso, somnolencia, y aumento de los niveles de prolactina en sangre.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)** incluyen cambios en los niveles de algunas células sanguíneas y lípidos circulantes, aumento de los niveles de azúcar en sangre y orina, aumento del apetito, mareos, agitación, temblor, rigidez muscular o espasmos (incluyendo movimientos oculares), alteraciones del lenguaje, estreñimiento,

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

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 persona de cada 100)** incluyen hipersensibilidad (p. ej. inflamación de la boca y de la garganta, picores, erupción en la piel); diabetes o empeoramiento de la diabetes, relacionados ocasionalmente con cetoacidosis (acetona en sangre y orina) o coma; convulsiones, en la mayoría de los casos se relacionan con antecedentes de convulsiones (epilepsia); rigidez muscular o espasmos (incluyendo movimientos de los ojos); síndrome de piernas inquietas; problemas con el habla; pulso lento; sensibilidad a la luz del sol; sangrado por la nariz; distensión abdominal; pérdida de memoria u olvidos; incontinencia urinaria; pérdida de la habilidad para orinar; pérdida de cabello; ausencia o disminución de los periodos menstruales; y cambios en la glándula mamaria en hombres y en mujeres tales como producción anormal de leche materna o crecimiento anormal.

Otros efectos adversos en los que su frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles (no conocidos), descenso de la temperatura corporal normal, ritmo anormal del corazón, muerte repentina sin explicación aparente, inflamación del páncreas, que provoca fuerte dolor de estómago, fiebre y malestar, enfermedad del hígado, con aparición de coloración amarillenta en la piel y en las zonas blancas del ojo, trastorno muscular que se presenta como dolores sin explicación aparente y erección prolongada y/o dolorosa.

Durante el tratamiento con olanzapina, los pacientes de edad avanzada con demencia pueden sufrir ictus, neumonía, incontinencia urinaria, caídas, cansancio extremo, alucinaciones visuales, una subida de la temperatura corporal, enrojecimiento de la piel y tener problemas al caminar. Se han notificado algunos fallecimientos en este grupo particular de pacientes.

OLANZANOVA puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Se han comunicado reacciones alérgicas graves, como el Síndrome de Reacción a Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) DRESS se manifiesta inicialmente con síntomas similares a los de la gripe, con erupción cutánea en la cara que se extiende luego a otras zonas, fiebre, hinchazón de los ganglios linfáticos, niveles elevados de enzimas hepáticas en los análisis de sangre y aumento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Cómo almacenar OLANZANOVA**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.



No utilice OLANZANOVA después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para proteger de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del comprimido y otra información

### Composición de OLANZANOVA

- El principio activo es olanzapina. Cada comprimido recubierto contiene 5 mg o 10 mg de principio activo.
- Los demás componentes son *Núcleo*: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina E-460, hidroxipropil celulosa de baja sustitución E-463, crospovidona, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio E-470. *Recubrimiento*: alcohol polivinílico, dióxido de titanio E-171, talco, lecitina E-322 y goma xantán E-415.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Olanzanova 5 mg se presenta en forma de comprimido recubierto. Los comprimidos son redondos, de color blanco. Se presentan en envase de 28 comprimidos recubiertos.

Olanzanova 10 mg se presenta en forma de comprimido recubierto. Los comprimidos son redondos, de color blanco. Se presentan en envase de 28 ó 56 comprimidos recubiertos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

**CELNOVA ARGENTINA S.A.** Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires -  
Argentina

Directora Técnica: María Laura Ciciliani – Farmacéutica

**ELABORADO EN:** Laboratorios Lesvi, S.L. - Avda. de Barcelona, 69 - 08970 Sant Joan  
Despi (Barcelona)- España

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

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

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Lote:

Vencimiento:

Última Actualización: Agosto 2018



CICILIANI Maria Laura  
CUIL 27282582657



Celnova Argentina S.A  
CUIT 30712004130  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## PROYECTO DE PROSPECTO

**OLANZANOVA 5 - 10**  
**Olanzapina 5 mg – 10 mg**  
**Comprimido recubierto**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Española

### **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de OLANZANOVA 5 mg contiene:**

Olanzapina	5,0 mg
Lactosa monohidrato	120,770 mg
Celulosa microcristalina	40,280 mg
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución	7,200 mg
Crospovidona	5,400 mg
Sílice coloidal anhidra	0,450 mg
Estearato de magnesio de origen vegetal	0,900 mg
Opadry OY-B-28920	6,000 mg

**Cada comprimido recubierto de OLANZANOVA 10 mg contiene:**

Olanzapina	10 mg
Lactosa monohidrato	241,540 mg
Celulosa microcristalina	80,560 mg
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución	14,400 mg
Crospovidona	10,800 mg
Sílice coloidal anhidra	0,900 mg
Estearato de magnesio de origen vegetal	1,800 mg
Opadry OY-B-28920	12,000 mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicótico: diazepinas, oxazepinas y tiazepinas.

Código ATC: N05A H03

## INDICACIONES

### Adultos

Olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

Olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial.

Olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco moderado a grave.

Olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### **Propiedades Farmacodinámicas:**

Olanzapina es un agente antipsicótico, antimaniaco y agente estabilizador del ánimo que ha demostrado un amplio perfil farmacológico a través de un número de sistemas receptores.

En estudios no clínicos, olanzapina mostró una gama de afinidades ( $K_i$ ;  $< 100$  nM) por los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; receptores de dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores muscarínicos colinérgicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos y receptores de histamina H<sub>1</sub>. Los estudios de comportamiento con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, dopaminérgico y colinérgico concordante con el perfil de unión al receptor. Olanzapina demostró una afinidad *in vitro* mayor sobre los receptores de serotonina 5HT<sub>2</sub> que en los receptores de dopamina D<sub>2</sub> y 5 veces más actividad *in vivo* en los modelos de 5HT<sub>2</sub> que en los de D<sub>2</sub>. Estudios electrofisiológicos demostraron que olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. Olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras. Al contrario que algunos agentes antipsicóticos, olanzapina aumenta la respuesta en un test ansiolítico.

En un estudio de Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) de dosis única (10 mg) en voluntarios sanos, olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5 HT<sub>2A</sub> mayor que la de los receptores de dopamina D<sub>2</sub>. Además, un estudio de imagen por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes esquizofrénicos reveló que los pacientes con respuesta a olanzapina presentaban una menor ocupación de receptores D<sub>2</sub> estriado que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.

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

### Eficacia clínica y seguridad

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

Olanzapina demostró una eficacia superior a placebo y valproato semisódico (divalproex) a la hora de reducir los síntomas maníacos más allá de las tres semanas, en pacientes con episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar. Olanzapina también demostró unos resultados de eficacia comparables a haloperidol en términos de la proporción de pacientes en remisión de los síntomas de manía y depresión a las 6 y 12 semanas. En un estudio de tratamiento de combinación con pacientes tratados con litio o valproato durante al menos dos semanas, la adición de 10 mg de olanzapina (tratamiento en combinación con litio o valproato) dio lugar, después de 6 semanas, a una mayor reducción de los síntomas de manía que litio o valproato en monoterapia.

En un estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes con episodio maníaco que alcanzaron la remisión con olanzapina y después fueron aleatorizados con olanzapina o placebo, olanzapina demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en la variable principal de valoración de la recaída en el trastorno bipolar. Olanzapina también mostró una ventaja estadísticamente significativa frente a placebo en lo referente tanto a la recaída al episodio maníaco como a la recaída al episodio depresivo.

En un segundo estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes con episodio maníaco que alcanzaron la remisión con una combinación de olanzapina y litio y fueron luego aleatorizados con olanzapina o litio en monoterapia, olanzapina no fue estadísticamente inferior a litio en el criterio principal de valoración de la recaída (olanzapina 30,0 %, litio 38,3%;  $p = 0,055$ ).

En un estudio con tratamiento de combinación de 18 meses de duración en pacientes con episodio maníaco o mixto estabilizados con olanzapina y estabilizadores del ánimo (litio o valproato), el tratamiento de combinación de larga duración con olanzapina y litio o valproato no fue significativamente superior estadísticamente a litio o valproato en monoterapia atendiendo al criterio sindrómico de retraso de la recaída en el trastorno bipolar.

#### Población pediátrica

La experiencia es limitada en adolescentes (edad entre 13 y 17 años) en los datos de eficacia a corto plazo en esquizofrenia (6 semanas) y manía asociada a trastorno bipolar I (3 semanas) en la participación de menos de 200 adolescentes. Se usó una dosis flexible de olanzapina, empezando por 2,5 mg y aumentando hasta 20 mg/día. Durante el tratamiento con olanzapina, los adolescentes tuvieron una ganancia de peso significativamente mayor en comparación a la de los adultos. La magnitud de los cambios en ayunas del colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina fue mayor en adolescentes que en adultos. No hay datos del mantenimiento del efecto y datos limitados sobre la seguridad a largo plazo.

#### **Propiedades Farmacocinéticas:**

Olanzapina comprimidos bucodispersables es bioequivalente a olanzapina comprimidos recubiertos, con rango similar y grado de absorción. Los comprimidos bucodispersables de olanzapina se pueden usar como una alternativa a los comprimidos recubiertos de olanzapina.

#### Absorción

Olanzapina se absorbe bien después de su administración oral; la concentración plasmática máxima se alcanza en un plazo de 5 a 8 horas. Su absorción no se modifica con la ingesta de alimentos. No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta relacionada con la administración intravenosa.

#### Distribución

La unión de olanzapina a proteínas plasmáticas fue alrededor del 93 % por encima del rango de concentración desde 7 hasta aproximadamente 1000 ng/ml. Olanzapina se une predominantemente a

albúmina y a1-glucoproteína ácida.

### Metabolismo o Biotransformación

Olanzapina se metaboliza en el hígado a través de reacciones de conjugación y oxidación. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, que no traspasa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la síntesis de los metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo, ambos mostraron una actividad farmacológica *in vivo* significativamente menor que olanzapina en estudios en animales. La actividad farmacológica predominante deriva del fármaco progenitor olanzapina.

### Eliminación

*Después de la administración oral, la eliminación media de la vida media terminal de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el género*

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

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

### Disfunción renal

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

### Fumadores

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

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

El aclaramiento plasmático de olanzapina es menor en los sujetos de edad avanzada que en los sujetos jóvenes, en las mujeres que en los varones y en los no fumadores que en los fumadores. Sin embargo, el impacto de la edad, el sexo o el tabaco sobre el aclaramiento y la semivida de olanzapina es pequeño en comparación con la variabilidad global entre los diferentes sujetos.

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

### Población pediátrica

Adolescentes (edades comprendidas entre 13 a 17 años): la farmacocinética de olanzapina es similar entre adolescentes y adultos. En ensayos clínicos, la exposición media a olanzapina fue aproximadamente un 27% superior en adolescentes. Las diferencias demográficas entre adolescentes y adultos incluyen un menor peso

medio y un menor porcentaje de fumadores entre los adolescentes. Dichos factores posiblemente contribuyeron al aumento en la exposición media que se observó en los adolescentes.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad aguda (dosis únicas)

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

#### Toxicidad a dosis múltiples

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

#### Toxicidad hematológica

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

#### Toxicidad reproductiva

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

#### Mutagenicidad

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

#### Carcinogénesis

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

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

#### Adultos

Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día.

Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación.

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

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

Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción. Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

#### Población pediátrica

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos.

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Pacientes con Insuficiencia renal y/o hepática

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

#### Género

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

#### Fumadores

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

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

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Durante el tratamiento con antipsicóticos, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o



tardar algunas semanas. Los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este período.

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

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

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

#### Enfermedad de Parkinson

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

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

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

#### Hiperglucemia y diabetes

Con poca frecuencia se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal. En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías usadas en antipsicóticos, por ejemplo medición de la glucosa en sangre al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y

después, anualmente. En pacientes tratados con algún agente antipsicótico, incluido olanzapina, debe controlarse regularmente los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes o con factores de riesgo de diabetes deben controlarse regularmente por si empeora el control de glucemia. Se debe controlar el peso regularmente, Por ejemplo, al inicio del estudio, 4, 8 y 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y trimestralmente.

#### Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo. Estas alteraciones lipídicas deberían ser tratadas según criterio clínico, particularmente en pacientes con dislipidemia y en pacientes con factores de riesgo de desarrollar alteraciones lipídicas.

Los pacientes tratados con algún antipsicótico incluido olanzapina, deben controlarse regularmente de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y cada 5 años a partir de entonces.

#### Actividad anticolinérgica

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

#### Función hepática

Se han observado frecuentemente elevaciones asintomáticas y transitorias de las aminotransferasas hepáticas, alanina transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), especialmente en los tratamientos iniciales. Se deben tomar precauciones y debe realizarse un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevadas; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática, en pacientes con condiciones pre-existentes asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. En casos en los que se ha diagnosticado hepatitis (incluyendo daño hepático, colestático o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

#### Neutropenia

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

#### Interrupción del tratamiento

Raramente (= 0,01 % y <0,1%) se han notificado síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina bruscamente.

#### Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] = 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, no existiendo diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia.

### Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso poco frecuente (=0.1% y <1%). 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 a éste por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

### Efectos Generales sobre el SNC

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

### Convulsiones

Olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. Se ha notificado que con poca frecuencia aparecen convulsiones en pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos, existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

### Discinesia tardía

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

### Hipotensión postural

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

### Muerte súbita de origen cardiaco

En informes post-comercialización de olanzapina se han notificado casos de muerte súbita cardiaca en pacientes tratados con olanzapina. En estudios de cohortes observacionales retrospectivos, el riesgo de la presunta muerte súbita cardiaca en pacientes tratados con olanzapina fue de aproximadamente el doble, que el riesgo de pacientes que no usan antipsicóticos. En el estudio, el riesgo de uso de olanzapina es comparable al riesgo de uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

### Población pediátrica

Olanzapina no está indicada para su uso en el tratamiento en niños y adolescentes. Estudios en pacientes de entre 13-17 años de edad mostraron varios eventos adversos, incluyendo ganancia de peso, cambios en los parámetros metabólicos e incremento de los niveles de prolactina. No se han estudiado los resultados a largo plazo de estos eventos adversos y siguen sin conocerse.

### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

## INTERACCIONES

### Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

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

### Inducción del CYP1A2

El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan sólo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda su monitorización y considerar, si fuera necesario, un incremento de la dosis de olanzapina.

### Inhibición del CYP1A2

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

### Disminución de la biodisponibilidad

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

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

### Riesgo de que olanzapina afecte a otros medicamentos

Olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

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

Olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis, tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

### Actividad general sobre el SNC

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

No se recomienda el uso concomitante de olanzapina con medicamentos anti parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia.

### Intervalos QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

## Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

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

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo olanzapina) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y / o síntomas de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotonía, trastorno del temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos en la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos se deben monitorizar con precaución.

### Lactancia

En un estudio en mujeres sanas durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). No se aconseja la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

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

Olanzapina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad, hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

#### Adultos

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (observadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos elevados, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinson, leucopenia, neutropenia, disquinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, elevación transitoria asintomática de las aminotransferasas hepáticas, exantema, astenia, cansancio, pirexia, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa elevadas, ácido úrico elevado, aumento de creatina fosfoquinasa y edema.

#### Listado tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitop	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilización <sup>11</sup>		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso <sup>1</sup>	Niveles elevados de colesterol <sup>2,3</sup> Niveles elevados de glucosa <sup>4</sup> Niveles elevados de triglicéridos <sup>2,3</sup> Glucosuria Aumento del apetito	Desarrollo o exacerbación de diabetes ocasional asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algún desenlace fatal (ver Advertencias y Precauciones) <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Mareos Acatisia <sup>6</sup> Parkinson <sup>6</sup> Disquinesia <sup>6</sup>	Se notificaron convulsiones en la mayoría de casos con antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones <sup>11</sup>  Distonía (incluyendo oculogiración) <sup>11</sup>  Discinesia tardía <sup>11</sup>  Amnesia <sup>9</sup>  Disartria  Síndrome de piernas	Síndrome neuroléptico maligno (ver Advertencias y Precauciones) <sup>12</sup> Síntomas de retirada <sup>7,12</sup>	

			inquietas		
<b>Trastornos cardiacos</b>			Bradicardia Prolongación del intervalo QTc (ver Advertencias y Precauciones)	Taquicardia ventricular/fibrilación, muerte súbita (ver Advertencias y Precauciones) <sup>11</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluso embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) (ver Advertencias y Precauciones)		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Efectos anticolinérgicos leves, transitorios, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal <sup>9</sup>	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Elevación asintomática transitoria de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST), especialmente al comienzo del tratamiento (ver Advertencias y Precauciones)		Hepatitis (incluso daño hepatocelular, colestático o mixto) <sup>11</sup>	
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>		Exantema	Reacción de fotosensibilidad Alopecia		Síndrome de Reacción al Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos

					(DRESS, por sus siglas en inglés)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiólisis <sup>11</sup>	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Incontinencia urinaria Retención urinaria Dificultad para iniciar la micción <sup>11</sup>		
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales.</b>					Síndrome de abstinencia neonatal (Interacción).
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		Disfunción eréctil en hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Aumento del pecho Galactorrea en mujeres Ginecomastia, aumento de pecho en hombres	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Astenia Cansancio Edema Pirexia <sup>10</sup>			
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina <sup>8</sup>	Aumento de la fosfatasa alcalina <sup>10</sup> Creatinina fosfokinasa elevada <sup>11</sup> Alfa glutamil transferasa elevada <sup>10</sup> Ácido úrico elevado <sup>10</sup>	Aumento de la bilirrubina total		

<sup>8</sup> Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías de índice de masa corporal (IMC). Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), se observó de forma muy frecuente (22,2 %) un aumento  $\geq 7$  % del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4,2 %) un aumento  $\geq 15$  % del mismo y de forma poco frecuente (0,8 %)  $\geq 25$  %. Se observó de forma muy frecuente un aumento  $\geq 7$  %,  $\geq 15$  % y  $\geq 25$  % del nivel basal del peso corporal (64,4 %, 31,7 % y 12,3 % respectivamente) en pacientes con una exposición a largo plazo (al menos de 48 semanas).



- <sup>2</sup> El aumento medio de los valores de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL, y triglicéridos) fue mayor en pacientes sin evidencia de desajustes lipídicos basales.
- <sup>3</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas (< 5,17 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥ 6,2 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites (≥ 5,17 - < 6,2 mmol/l) a niveles elevados (≥ 6,2 mmol/l).
- <sup>4</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas (< 5,56 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥ 7 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de glucosa en ayunas desde niveles basales límites (≥ 5,56 - < 7 mmol/l) a niveles elevados (≥ 7 mmol/l).
- <sup>5</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas (< 1,69 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥ 2,26 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites (≥ 1,69 mmol/l - < 2,26 mmol/l) a niveles elevados (≥ 2,26 mmol/l).
- <sup>6</sup> En ensayos clínicos la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente mayor pero sin diferencia estadísticamente significativa de la de placebo. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de parkinsonismo, acatisia y distonía en comparación con dosis valoradas de haloperidol. En ausencia de información detallada de antecedentes individuales sobre alteraciones del movimiento de tipo extrapiramidal, agudas y tardías, en la actualidad no se puede llegar a la conclusión de que olanzapina produzca menos discinesia tardía y/u otros síndromes extrapiramidales tardíos.
- <sup>7</sup> Se han notificado, síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas y vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.
- <sup>8</sup> En ensayos clínicos de hasta 12 semanas, en aproximadamente un 30 % de los pacientes tratados con olanzapina que presentaron valores basales normales de prolactina, las concentraciones plasmáticas de prolactina excedieron el límite superior del rango normal. En la mayoría de estos pacientes las elevaciones fueron generalmente leves, y se mantuvo 2 veces por debajo del límite superior del rango normal.
- <sup>9</sup> Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos en la Base de datos integrados de Olanzapina
- <sup>10</sup> Según lo evaluado de acuerdo a los valores medidos en los ensayos clínicos en la Base de datos integrados de Olanzapina
- <sup>11</sup> Reacciones adversas identificadas en los informes post-autorización espontáneos con frecuencia determinada utilizando la Base de datos integrados de Olanzapina.
- <sup>12</sup> Reacciones adversas identificadas en los informes post-autorización espontáneos con frecuencia estimada en el límite superior del 95% del intervalo de confianza utilizando la Base de datos integrados de Olanzapina.

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

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

#### Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos en pacientes de edad avanzada con demencia, se asoció el tratamiento con olanzapina con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo (ver Advertencias y Precauciones). Reacciones adversas muy frecuentes asociadas a un grupo de estos pacientes tratados con olanzapina, fueron trastornos de la marcha y caídas. Frecuentemente se observó neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson, se ha notificado, muy frecuentemente, un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1 %; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato, dio lugar a una mayor incidencia (≥10 %) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el

tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproato se produjo un incremento  $\geq 7\%$  del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4 % de los pacientes, desde el momento basal, durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina durante un largo periodo de tiempo (más de 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de  $\geq 7\%$  del peso con respecto al valor basal, en el 39,9 % de los pacientes.

#### Población pediátrica

Olanzapina no está indicada en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados en adultos.

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

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

<p><b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>  <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de peso<sup>13</sup>, niveles de triglicéridos elevados<sup>14</sup>, aumento del apetito.  <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados<sup>15</sup></p>
<p><b>Trastornos del sistema nervioso</b>  <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipersomnolia, letargia, somnolencia).</p>
<p><b>Trastornos gastrointestinales</b>  <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca.</p>
<p><b>Trastornos hepato biliares</b>  <i>Muy frecuentes:</i> Aumentos de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST; ver Advertencias y Precauciones).</p>
<p><b>Exploraciones complementarias</b>  <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina<sup>16</sup></p>

<sup>13</sup>Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6 %) un aumento del peso corporal  $\geq 7\%$  con respecto al valor basal del peso corporal, de forma frecuente (7,1 %) un aumento  $\geq 15\%$  del mismo y de forma frecuente (2,5 %) un aumento  $\geq 25\%$ . Con una exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas), el 89,4 % presentaron una ganancia  $\geq 7\%$ , el 55,3 % presentaron una ganancia  $\geq 15\%$  y el 29,1 % presentaron una ganancia  $\geq 25\%$  del nivel basal del peso corporal.

<sup>14</sup>Observados para niveles basales normales en ayunas ( $< 1,016$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 1,467$  mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup>Se observaron de forma frecuente cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales normales ( $< 4,39$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $> 5,17$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 4,39 < 5,17$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>16</sup> El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado en el 47,4 % de los pacientes adolescentes.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a

los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

#### Población pediátrica

Olanzapina no está indicada en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados en adultos. La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (edades comprendidas entre 13-17 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 las poblaciones adolescentes en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes (=1/10), frecuentes (=1/100 a <1/10).

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de peso <sup>13</sup> , niveles de triglicéridos elevados <sup>14</sup> , aumento del apetito <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados <sup>15</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipersomnolia, letargia, somnolencia)
<b>Trastornos gastrointestinales</b> <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca
<b>Trastornos hepatobiliares</b> <i>Muy frecuentes:</i> Aumentos de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST; ver Advertencias y Precauciones)
<b>Exploraciones complementarias</b> <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina <sup>16</sup>

<sup>13</sup>Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6 %) un aumento del peso corporal = 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.

<sup>14</sup> 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)

<sup>15</sup> Se observaron de forma 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).

<sup>16</sup>El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado en el 47,4 % de los pacientes adolescentes.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

## **SOBREDOSIS**

### Signos y síntomas

Entre los síntomas muy comunes de la sobredosis (con una incidencia > 10 %) se encuentran: taquicardia, agitación / agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma.

Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas son delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (< del 2 % de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Se han notificado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades bajas, por ejemplo 450 mg, aunque también se han notificado casos de supervivencia tras sobredosis agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral

### Tratamiento

No hay un antídoto específico para olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Para el tratamiento de la sobredosis se pueden utilizar procedimientos estándar (p. ej; lavado gástrico, administración de carbón activo). La administración concomitante de carbón activo reduce la biodisponibilidad oral de olanzapina en un 50 a 60 %.

Se debe instaurar un tratamiento sintomático y vigilar las funciones vitales según la situación clínica, con tratamiento de la hipotensión y el colapso circulatorio además de soporte de la función respiratoria. No se debe utilizar epinefrina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad agonista beta, puesto que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión. Es necesario hacer una monitorización cardiovascular para detectar posibles arritmias. Es necesario que el paciente continúe con una estrecha supervisión y monitorización clínica hasta su recuperación

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

## **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

## **PRESENTACIÓN**

Blíster de aluminio / aluminio:

Olanzanova 5 mg: envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Olanzanova 10 mg: envases conteniendo 28 o 56 comprimidos recubiertos

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani - Farmacéutica

**CELNOVA ARGENTINA S.A-** Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina.

**ELABORADO EN:** Laboratorios Lesvi, S.L. - Avda. de Barcelona, 69 - 08970 Sant Joan Despi (Barcelona)- España

Lote:

Fecha de Vencimiento:

Última revisión: Julio 2018



CICILIANI Maria Laura  
CUIL 27282582657



Celnova Argentina S.A  
CUIT 30712004130  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO**  
**(FOIL BLISTER)**

**OLANZANOVA 5**  
**OLANZAPINA 5 mg**  
**Comprimido recubierto**

**Celnova Argentina S.A.**

Lote:

Fecha de Vencimiento:

Última revisión: JULIO 2018



CICILIANI Maria Laura  
CUIL 27282582657



Celnova Argentina S.A  
CUIT 30712004130  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO**  
**(FOIL BLISTER)**

**OLANZANOVA 10**  
**Olanzapina 10 mg**  
**Comprimido recubierto**  
**Celnova Argentina S.A.**

Lote:

Fecha de Vencimiento:

Última revisión: AGOSTO 2018

  
anmat  
CICILIANI Maria Laura  
CUIL 27282582657

  
anmat  
Celnova Argentina S.A  
CUIT 30712004130  
Presidencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO  
(ESTUCHE)**

**OLANZANOVA 5  
Olanzapina 5 mg  
Comprimido recubierto**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Española

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Olanzapina	5,0 mg
Lactosa monohidrato	120,770 mg
Celulosa microcristalina	40,280 mg
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución	7,200 mg
Crospovidona	5,400 mg
Silice coloidal anhidra	0,450 mg
Estearato de magnesio de origen vegetal	0,900 mg
Opadry OY-B-28920	6,000 mg

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación:** Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

**Presentación:** Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxxxxxxx

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani - Farmacéutica

**CELNOVA ARGENTINA S.A.** - Talcahuano 461/63 - Villa Martelli - Buenos Aires - Argentina

**ELABORADO EN:** Laboratorios Lesvi, S.L. - Avda. de Barcelona, 69 - 08970 Sant Joan Despi (Barcelona)- España

Lote:

Fecha de Vencimiento:  
CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Última revisión: Julio 2018



CICILIANI Maria Laura  
CUIL 27282582657



Celnova Argentina S.A  
CUIT 30712004130  
Presidencia





**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO  
(ESTUCHE)**

**OLANZANOVA 10  
Olanzapina 10 mg  
Comprimido recubierto**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Española

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Olanzapina	10 mg
Lactosa monohidrato	241,540 mg
Celulosa microcristalina	80,560 mg
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución	14,400 mg
Crospovidona	10,800 mg
Silice coloidal anhidra	0,900 mg
Estearato de magnesio de origen vegetal	1,800 mg
Opadry OY-B-28920	12,000 mg

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación:** Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

**Presentación:** Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxxxxxxx


Dirección Técnica: María Laura Ciciliani - Farmacéutica

**CELNOVA ARGENTINA S.A.** - Talcahuano 461/63 - Villa Martelli - Buenos Aires - Argentina

**ELABORADO EN:** Laboratorios Lesvi, S.L. - Avda. de Barcelona, 69 - 08970 Sant Joan Despi (Barcelona)- España

Lote:

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20911113

 Última revisión: julio 2018  
**anmat**  
CICILIANI Maria Laura  
CUIL 27282582657

   
**anmat**  
Celnova Argentina S.A  
CUIT 30712004130  
Presidencia

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**(ESTUCHE)**

**OLANZANOVA 10  
Olanzapina 10 mg  
Comprimido recubierto**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Española

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Olanzapina	10 mg
Lactosa monohidrato	241,540 mg
Celulosa microcristalina	80,560 mg
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución	14,400 mg
Crospovidona	10,800 mg
Silice coloidal anhidra	0,900 mg
Estearato de magnesio de origen vegetal	1,800 mg
Opadry OY-B-28920	12,000 mg

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación:** Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

**Presentación:** Estuche conteniendo 56 comprimidos recubiertos

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxxxxxxx

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani - Farmacéutica

**CELNOVA ARGENTINA S.A.** - Talcahuano 461/63 - Villa Martelli - Buenos Aires - Argentina

**ELABORADO EN:** Laboratorios Lesvi, S.L. - Avda. de Barcelona, 69 - 08970 Sant Joan Despi (Barcelona)- España

Lote:



Última revisión: julio 2018

CICILIANI Maria Laura  
CUIL 27282582657



Celnova Argentina S.A  
CUIT 30712004130  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113  
Vencimiento:



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

22 de mayo de 2019

**DISPOSICIÓN N° 3822**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58958****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000264-18-1****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica**

Troquel

OLANZAPINA 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	656100
OLANZAPINA 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	656113



SERRESE Fernando Ezequiel  
CUIL 20351122480

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 06 DE MAYO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 3822

## CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

**CERTIFICADO N° 58958**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: CELNOVA ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7467

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: OLANZANOVA

Nombre Genérico (IFA/s): OLANZAPINA

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

OLANZAPINA 5 mg
-----------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

LACTOSA MONOHIDRATO 120,77 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 40,28 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 7,2 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 5,4 mg NÚCLEO 1
SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA 0,45 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 0,9 mg NÚCLEO 1
OPADRY OY-B 28920 6 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 7 O 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL. NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO. LA FECHA DE CADUCIDAD ES EL ÚLTIMO DÍA DE ESE MES.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N05AH03

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Antipsicótico: diazepinas, oxazepinas y tiazepinas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Adultos Olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia. Olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial. Olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco moderado a grave. Olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LESVI, S.L.	AVDA. DE BARCELONA, 69	SANT JOAN DESPI (BARCELONA)	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LESVI, S.L.	AVDA. DE BARCELONA, 69	SANT JOAN DESPI (BARCELONA)	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	TALCAHUANO 461	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS LESVI, S.L.	AVDA. DE BARCELONA, 69	SANT JOAN DESPI (BARCELONA)	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	398/2018	TALCAHUANO 461	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

Nombre comercial: OLANZANOVA

Nombre Genérico (IFA/s): OLANZAPINA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

OLANZAPINA 10 mg
------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

LACTOSA MONOHIDRATO 241,54 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 80,56 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 14,4 mg NÚCLEO 1
CROSPÓVIDONA 10,8 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,9 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 1,8 mg NÚCLEO 1
OPADRY OY-B 28920 12 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 7 O 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

## RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 56

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL. NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO. LA FECHA DE CADUCIDAD ES EL ÚLTIMO DÍA DE ESE MES.

## FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N05AH03

Acción terapéutica: Antipsicótico: diazepinas, oxazepinas y tiazepinas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Adultos Olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia. Olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial. Olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco moderado a grave. Olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



LABORATORIOS LESVI, S.L.	AVDA. DE BARCELONA, 69	SANT JOAN DESPI (BARCELONA)	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
-----------------------------	------------------------	--------------------------------	--------------------------

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LESVI, S.L.	AVDA. DE BARCELONA, 69	SANT JOAN DESPI (BARCELONA)	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	TALCAHUANO 461	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS LESVI, S.L.	AVDA. DE BARCELONA, 69	SANT JOAN DESPI (BARCELONA)	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	398/2018	TALCAHUANO 461	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Expediente N°: 1-0047-2001-000264-18-1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

