



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-03405277-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-03405277-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma APOTEX SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: ONOTRAN / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / OLANZAPINA 5 mg y 10 mg; aprobada por Certificado N° 56811.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma APOTEX SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ONOTRAN / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / OLANZAPINA 5 mg y 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-59141794-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-59141856-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56811, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-03405277-APN-DGA#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO  
ONOTRAN  
OLANZAPINA 5 mg y 10 mg  
Comprimidos Recubiertos**

**Venta Bajo Receta Archivada  
Industria Canadiense**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de Onotran/Olanzapina 5mg contiene:

Olanzapina.....5.00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 133mg; Estearato de magnesio 1.60mg; Celulosa microcristalina PH 102 60mg; Almidón de maíz 20.40mg; Hidroxipropilmetil celulosa 2910 1.8mg; Hidroxipropil celulosa tipo LF 0.6mg; Polietilenglicol 8000 1.2mg; Dióxido de Titanio 2.4mg

Cada comprimido recubierto de Onotran/Olanzapina 10mg contiene:

Olanzapina.....10.00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 265.98mg; Estearato de magnesio 3.20mg; Celulosa microcristalina PH 102 120mg; Almidón de maíz 40.80mg; Hidroxipropilmetil celulosa 2910 1.8mg; Hidroxipropil celulosa tipo LF 0.6mg; Polietilenglicol 8000 1.2mg; Dióxido de Titanio 2.4mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicótico

Código ATC: N05 AH03

**INDICACIONES**

**Adultos:**

Olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV).

Olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento (DSM IV).

Olanzapina está indicada en la prevención del episodio maníaco de moderado a grave (DSM IV).

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 (DSM IV).

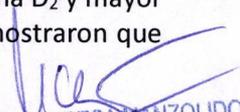
**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

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

En estudios no clínicos, la Olanzapina mostró una gama de afinidades ( $K_1$ : < 100 nM) por los receptores de serotonina 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>; 5HT<sub>6</sub>, receptores de dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> y 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, colinérgico y dopaminérgico 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 los receptores de dopamina D<sub>2</sub> y mayor actividad *in vivo* en los modelos 5HT<sub>2</sub> que en los D<sub>2</sub>. Estudios electrofisiológicos demostraron que

IF-2019-58994593-APN-DCA#ANMAT

  
CAROLINA MARIA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

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 5HT<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 ocupación de los receptores D<sub>2</sub> en estriado menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a Risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a Clozapina.

Eficacia clínica y Seguridad: 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 tantos síntomas positivos como negativos.

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 la línea base hasta el punto final de 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 a la hora de reducir los síntomas maníacos más allá de las tres semanas, en pacientes que presentaban 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, 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 que presentaban episodio maníaco que alcanzaron la remisión con Olanzapina y después fueron aleatorizados a Olanzapina o placebo, olanzapina demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en el criterio 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 del episodio maníaco como la recaída del episodio depresivo.

En un segundo estudio de prevención de recaídas de 12 meses de duración en pacientes que presentaban episodio maníaco que alcanzaron la remisión con una combinación de Olanzapina y Litio y fueron aleatorizados a Olanzapina o a Litio en monoterapia, Olanzapina no fue estadísticamente inferior a Litio en el criterio principal de valoración de la recaída (olanzapina 30,0%, litio 36,3%;  $p=0,055$ ).

En un estudio de prevención de las recaídas con tratamiento de combinación de 18 meses de duración en pacientes que presentaban 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 en adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) se limita a datos de eficacia a corto plazo en esquizofrenia (6 semanas) y en manía asociada a trastorno bipolar I (3 semanas), en menos de 200 adolescentes. Se utilizó Olanzapina a una dosis flexible, empezando con 2,5 mg e incrementándola hasta 20 mg/día. Durante el tratamiento con Olanzapina, el aumento de peso en adolescentes fue significativamente superior que en adultos. La magnitud del cambio en los niveles de colesterol total en ayunas, colesterol LDL, triglicéridos y prolactina fue mayor en los adolescentes que en los adultos. No existen datos sobre el mantenimiento del efecto y los datos de seguridad a largo plazo son limitados (Ver Advertencias y Reacciones Adversas).

#### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

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. No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta relacionada con la administración intravenosa.

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

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. Después de la administración oral, la semivida terminal de eliminación media de Olanzapina en voluntarios sanos varío en función de la edad y el sexo.

En sujetos sanos de edad avanzada (65 años o más) en comparación con sujetos más jóvenes la semivida de eliminación media estaba prolongada (51,8 frente a 33,6 horas) y el aclaramiento estaba reducido (17,5 frente a 18,2 litros/hora). La variabilidad farmacocinética observada en los sujetos de edad avanzada esta comprendida en el rango de los nos ancianos. En 44 pacientes con esquizofrenia, mayores a 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 l/horas). Sin embargo, olanzapina (5-20 mg) presentó un perfil de seguridad comparable tanto en mujeres (n=467) como en hombres (n=869).

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

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

En sujetos no fumadores, comparados con sujetos fumadores (mujeres y hombres) la semivida de eliminación media estaba aumentada (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 sujetos de edad avanzada que en sujetos jóvenes, en mujeres que en varones y en no fumadores que en 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 caucasianos, japoneses y chinos, no se encontraron diferencias entre los parámetros farmacocinéticos de las tres poblaciones.

Población pediátrica: Adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años): la farmacocinética de Olanzapina en adolescentes es similar a la de adultos. En los 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 observada en adolescentes.

#### **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

##### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad y toxicidad animal**

Toxicidad aguda (dosis únicas): Los signos de toxicidad oral en roedores son característicos de los compuestos neurolépticos potentes: hipotactividad, 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 hasta 100 mg/kg sin sufrir mortalidad. Los signos clínicos consistieron en sedación, ataxia, temblores, taquicardia, disnea, miosis y anorexia. En monos, dosis únicas orales de hasta 100 mg/kg causaron en estado de postración y dosis mayores, semi-inconsciencia.

Toxicidad a dosis múltiples: Durante los estudios de hasta 3 meses de duración realizados en ratones y de hasta 1 año en ratas y perros, los efectos predominantes consistieron en depresión del SNC y efectos anticolinérgicos así como alteraciones hematólogicas 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 encontraron 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 en ratas. Sin embargo, no se hallaron signos de citotoxicidad medular. Algunos perros tratados con 8 ó 10 mg/kg/día experimentaron neutropenia, trombocitopenia o anemia reversibles (la exposición total a olanzapina (AUC) es de 12 a 15 veces superior que la de un hombre que recibe una dosis de 12 mg). En 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 de las ratas macho. Los ciclos menstruales en la rata se alteraron con dosis de 1,1 mg/kg (3 veces la dosis máxima en humanos) y los parámetros de la función reproductora, con dosis de 3 mg/kg (9 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.

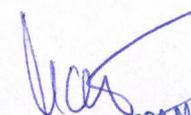
Carcinogénesis: Olanzapina no es carcinogénica de acuerdo con los estudios llevados a cabo en ratas y ratones.

#### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

##### **Adultos**

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

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

  
MARIA TERESA MANZOLDO  
DIRECTORA GENERAL  
APODERADA LEGAL

**Episodio maníaco:** La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg al día en el tratamiento de combinación (Ver Propiedades Farmacológicas).

**Prevención de la recaída en el trastorno bipolar:** La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día. En pacientes que hayan estado tomando Olanzapina para el episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar 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 maníaco y de la prevención de recaídas la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg/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.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Niños y adolescentes**

Olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores a 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, alteraciones en los niveles de lípidos y prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos. (Ver Advertencias, Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas)

##### **Pacientes de edad avanzada**

No se recomienda una dosis inicial inferior (5 mg/día) de manera rutinaria, pero debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran (Ver Advertencias).

##### **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 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 en nivel de dosificación en comparación con los fumadores.

Cuando este presente mas 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. (Ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades farmacocinéticas).

#### **CONTRAINDICACIONES**

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

### **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe 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 demencia. No se recomienda su utilización en este grupo particular de pacientes debido a un aumento de la mortalidad y del 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 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 aumento 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 benzodiazepinas. 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 notificaron 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, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (> 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 inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo (Ver Reacciones Adversas), y se observó que la Olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano 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, asociado con la medicación antipsicótica. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento 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 estos signos adicionales se observa un incremento en la creatin-fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) 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, incluida Olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes: De manera poco frecuente 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 realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizada, por ejemplo, medición de glucosa en sangre al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con Olanzapina y después, anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Olanzapina, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo a desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, al inicio del estudio, 4, 8 y 12 semanas después de comenzar el tratamiento con Olanzapina y de manera trimestral.

Alteraciones lipídicas: Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con Olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver Reacciones Adversas). Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Olanzapina, se les debe hacer un control regular de los niveles de lipídicos, 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 ha mostrado una baja incidencia de efectos 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 que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática: Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hepáticas, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar las precauciones en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Se debe hacer un seguimiento y considerar la reducción de la dosis cuando se produzca durante el tratamiento una elevación de ALT y/o AST. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con Olanzapina.

Neutropenia: Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan 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 con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de Olanzapina y Valproato (ver Reacciones Adversas).

Suspensión del tratamiento: Se han notificado, muy raramente (< 0,01%), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con Olanzapina de forma repentina.

Intervalo QT: En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QT (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF]  $\geq$  500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con Olanzapina, sin que existan 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 prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo: Muy raramente ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ) se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con Olanzapina con tromboembolismo venoso. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con Olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, 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 con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico *in vitro*, Olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos o 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 en raras ocasiones aparecen convulsiones en este tipo de pacientes cuando se las 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 apareciesen 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 infrecuente. Como con otros medicamentos antipsicóticos, se recomienda medir la presión arterial de forma periódica en pacientes mayores a 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco: En informes post comercialización con Olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban Olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con Olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de Olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Uso en niños y adolescentes menores a 18 años: El uso de Olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños de edades comprendidas entre 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina. Las implicaciones a largo plazo relacionadas con estas reacciones adversas no han sido estudiadas y siguen sin conocerse (ver Reacciones Adversas y Propiedades farmacodinámicas).

Uso en pacientes de edad avanzada. (> 75 años): No se dispone de información sobre el uso de Olanzapina en pacientes > 75 años. Debido a las modificaciones bioquímicas y fisiológicas, así como la reducción de la masa muscular, no se recomienda comenzar a utilizar esta formulación en este subgrupo de pacientes.

  
FARM MARIA TERESA MANZOLIDO  
APOTEX S.A.  
DRA. MARÍA TERESA MANZOLIDO  
APODERADA LEGAL

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

**Lactosa:** Los comprimidos recubiertos con película de Olanzapina contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Uso Durante el Fertilidad, Embarazo y la Lactancia**

##### **Embarazo**

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se deben 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 tras la exposición. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, 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.

##### **Fertilidad**

No se conocen los efectos sobre la fertilidad.

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que Olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser advertidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Los estudios de interacción sólo se han llevado a cabo en adultos.

**Interacciones potenciales que afectan a olanzapina:** Ya que Olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de olanzapina.

**Inducción del CYP1A2:** El tabaco y la carbamacepina pueden inducir metabolismo de Olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de Olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de Olanzapina. Las consecuencias clínicas parecer ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y, en el caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de Olanzapina (ver posología).

**Inhibición del CYP1A2:** Se ha demostrado que fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de Olanzapina. El incremento medio de la  $C_{max}$  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 área bajo la curva de Olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de Olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con 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 activado 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.

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

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 a las principales isoenzimas del CYP450 *in vitro* (e.j. 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 (CYP 1A2) 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 de valproato tras la introducción de Olanzapina como tratamiento concomitante.

Actividad general sobre el SNC: Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o que están 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 (ver Advertencias).

Intervalo QTc: Se debe tener precaución cuando Olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc (ver Advertencias).

#### Población pediátrica

Los estudios de interacción solamente se han llevado a cabo en adultos.

#### **Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Adultos

Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas, exantema, astenia, fiebre, cansancio, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico elevado, creatinfosfoquinasa alta y edema. (Ver Advertencias).

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia post comercialización y en los ensayos clínicos.

Los intervalos de frecuencia utilizados son:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
----------------	------------	-----------------	-------	------------------------

ARMANDO MANZOLDO  
APOTEX S.A.  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
		Hipersensibilidad <sup>11</sup>		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Niveles de colesterol elevados <sup>2,3</sup> Niveles de glucosa elevados <sup>4</sup> Niveles de triglicéridos elevados <sup>2,5</sup> Glucosuria Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Somnolencia	Mareos Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones <sup>11</sup>  Distonía (incluyendo crisis oculogiras) <sup>11</sup> Discinesia tardía <sup>11</sup>  Amnesia <sup>9</sup>  Disartria	Síndrome Neuroléptico Maligno <sup>12</sup> Síntomas de retirada <sup>7, 12</sup>	
<b>Trastornos cardiacos</b>				
		Bradicardia Prolongación del intervalo QTc	Taquicardia ventricular/fibrilación, muerte súbita <sup>11</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda)		
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				

	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal <sup>9</sup>	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento.		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) <sup>11</sup>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiolisis <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 al fármaco.
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				
	Disfunción eréctil en hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Agrandamiento de las mamas Galactorrea en mujeres Ginecomastia o agrandamiento de las mamas en hombres	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
	Astenia Cansancio Edema			

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

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

	Fiebre <sup>10</sup>			
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina	Aumento de la fosfatasa alcalina <sup>10</sup> Niveles elevados de creatinfosfoquinasa <sup>1</sup> Gamma glutamil transferasa alta <sup>10</sup> Ácido úrico elevado <sup>10</sup>	Aumento de la bilirrubina total		

<sup>1</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  $\geq 25$  % 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 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 ( $\geq 6,2$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde límites niveles basales ( $\geq 5,17$ - $< 6,2$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas ( $< 5,56$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de glucosa en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 5,56$ - $< 7$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas ( $< 1,69$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 1,69$  mmol/l- $< 2,26$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 2,26$  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 correspondientes 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 moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal.

<sup>9</sup> Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina

<sup>10</sup> Según la evaluación de los valores medidos en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

<sup>11</sup> Reacciones adversas identificadas a partir de notificaciones espontáneas post comercialización con una frecuencia determinada utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

<sup>12</sup> Reacciones adversas identificada a partir de informes espontáneos post comercialización con una frecuencia estimada en el límite superior del intervalo de confianza del 95% 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 realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo (Ver Advertencias). Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma mas frecuente 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 puede ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. Olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia (> 10%) de temblor, sequedad en 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 valproato se produjo un incremento  $\geq 7\%$  del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (más de 12 meses) para la prevención de 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

El uso de olanzapina no está indicado para 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 y 17 años) que en pacientes adultos o reacciones adversas que únicamente se han identificado durante los ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes. Parece ser que el aumento de peso clínicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

<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: hipersomnias, letargia, somnolencia)
<b>Trastornos gastrointestinales</b> <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

FARM MARIA TERESA MANZOLDO  
PROTEX S.A.  
DIRECTOR GENERAL  
APODERADA LEGAL

**Trastornos hepatobiliares**

*Muy frecuentes:* Aumentos de las transaminasas hepáticas (ALT/AST)

**Exploraciones complementarias**

*Muy frecuentes:* 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  $\geq 7$  % 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 muy frecuente cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales normales ( $< 4,39$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $> 5,17$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 4,39$ - $< 5,17$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 5,17$  mmol/l).

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

**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 consciencia desde la sedación hasta el coma.

Otras consecuencias de las sobredosis médicamente significativas son delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas ( $< 2\%$  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 2g de olanzapina oral.

**Tratamiento de la sobredosis:** 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 (por ejemplo, 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 monitorizar 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 adrenalina, 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.

***En Argentina:*** Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los

Centros de Toxicología:

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

**Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

**Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4861-8447**

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

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

### **MODO DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz y el calor.

### **PRESENTACIONES**

**Onotran/Olanzapina 5mg:** Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

**Onotran/Olanzapina 10mg:** Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

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

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

**Importado por: APOTEX S.A**

Caaguazú 7235. CABA. Argentina. -

**Director Técnico: Maria T. Manzolido Farmacéutica**

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

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.  
Certificado N° 56.811**

Fecha de la última revisión: .... /.... /....

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-03405277 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.06 17:05:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.06 17:06:02 -03:00

**INFORMACION PARA EL PACIENTE****ONOTRAN****OLANZAPINA 5mg y 10 mg****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

INDUSTRIA CANADIENSE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

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

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- ✓ Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto:**

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

**1. Qué es y para qué se utiliza ONOTRAN**

Olanzapina pertenece a un grupo de medicamentos llamados antipsicóticos y está indicado para tratar las siguientes enfermedades:

- Esquizofrenia: Está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV).
- Olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento (DSM IV).
- Olanzapina está indicada en la prevención del episodio maniaco de moderado a grave (DSM IV).
- 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 maniaco (DSM IV).

**2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO****No use este medicamento ONOTRAN / OLANZAPINA**

- Si es alérgico a olanzapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Una 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).

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARIA TERESA MANZOLDO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL

**Antes de iniciar el tratamiento** con este medicamento, informe a su médico si padece cualquiera de las siguientes enfermedades:

- Infarto cerebral o falta de riego sanguíneo en el cerebro (síntomas pasajeros de infarto),
- Enfermedad de Parkinson,
- Problemas de próstata,
- Bloqueo intestinal (íleo paralítico),
- Enfermedades del hígado o riñón,
- Alteraciones de la sangre,
- Enfermedades del corazón,
- Convulsiones,
- Diabetes.
- Si sufre demencia, usted o su cuidador o familiar deben informar a su médico si ha tenido alguna vez un infarto cerebral o falta de riego sanguíneo en el cerebro.

### **Niños y adolescentes**

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben tomar Olanzapina.

### **Embarazo**

Si Ud. está embarazada, cree que podría estar embarazada, planea estar embarazada, consulte a su médico antes de tomar esta medicación.

### **Lactancia**

Si está amamantando o está planeando amamantar mientras esté tomando este medicamento, informe a su médico o farmacéutico. No debería amamantar mientras esté tomando este medicamento ya que pequeñas cantidades de olanzapina pueden pasar a la leche materna.

### **Toma de Olanzapina con los alimentos y bebidas y alcohol**

No debe beber alcohol si le han administrado Olanzapina porque la combinación con alcohol puede producir somnolencia.

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca u opere maquinaria alguna hasta que sepa cómo responde a este medicamento, ya que Olanzapina puede causar somnolencia y mareos.

### **Olanzapina contiene lactosa**

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

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico sobre cualquier otro medicamento (recetado, no recetado o alternativo) que esté tomando o planea tomar. Sólo use otros medicamentos al mismo tiempo que Olanzapina si su médico se lo autoriza.

Debería indicar a su médico si está tomando otros medicamentos como:

- Medicamentos para la enfermedad de Parkinson
- Carbamazepina (un antiepiléptico y estabilizador del ánimo), fluvoxamina (antidepresivo) o ciprofloxacino (antibiótico), ya que puede ser necesario modificar su dosis de olanzapina.

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO  
 APOTEX S.A.  
 FARMACIA TÉCNICA  
 APODERADO

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

### **3. USO APROPIADO DE ONOTRAN**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Su médico le indicará cuántos comprimidos de olanzapina debe tomar y durante cuánto tiempo. Consulte con su médico si vuelve a sufrir los síntomas, pero no deje de tomar olanzapina a menos que se lo diga su médico.

Los comprimidos de olanzapina se deben tomar una vez al día, siguiendo las indicaciones de su médico. Procure tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. No tiene importancia si los toma con o sin alimentos.

Los comprimidos de olanzapina son para administración por vía oral.

#### **Dosis recomendada:**

##### **Adultos**

La dosis será ajustada de acuerdo a su respuesta clínica

##### **Esquizofrenia**

La dosis inicial usual es de 10 mg, administrada una vez al día. El rango de dosis recomendado es 5 a 20 mg, administrados una vez al día.

##### **Episodio maniaco**

La dosis inicial usual es de 15 mg, administrada una vez al día, o 10 mg una vez al día, según se lo indique su médico. El rango de dosis recomendado es 5 a 20 mg, administrados una vez al día.

##### **Prevención de la recaída en el trastorno bipolar**

La dosis inicial usual es de 10 mg administrados una vez al día. Su médico puede indicarle un medicamento complementario para tratar los síntomas del estado de ánimo. El rango de dosis recomendado es 5 a 20 mg, administrados una vez al día.

### **4. EFECTOS INDESEABLES**

Al igual que cualquier medicamento, Olanzapina puede causar efectos adversos en muchas personas.

#### **Efectos adversos más comunes:**

- aumento de peso,
- somnolencia,
- aumento de los niveles de prolactina en sangre,
- en las primeras fases del tratamiento, algunas personas pueden sentir 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, consulte con su médico.

Durante el tratamiento con olanzapina, los pacientes de edad avanzada con demencia pueden sufrir efectos adversos cerebrovasculares, neumonía, incontinencia urinaria, caídas, cansancio extremo, alucinaciones visuales, una subida de la temperatura corporal, enrojecimiento de la piel y dificultades al andar. Se han comunicado fallecimientos en este grupo particular de pacientes.

ONOTRAN puede empeorar los síntomas de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

  
FARM MARIA TERESA MANZOLIDO  
APOTEX S.A.  
APODERADA LEGAL

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

**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.**

## **5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO**

### **Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Olanzapina**

- El uso de olanzapina en pacientes de edad avanzada con demencia no está recomendado ya que puede producir reacciones adversas serias.
- 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 olanzapina, dígaselo a su médico.
- En muy raras ocasiones, puede producirse 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 pacientes que toman olanzapina. Usted y su médico deben controlar su peso con regularidad.
- Se han observado niveles elevados de azúcar y grasas (triglicéridos y colesterol) en sangre en los pacientes que están tomando olanzapina. Su médico debe realizarle análisis de sangre para controlar su azúcar en sangre y los niveles de grasa antes de que comience a tomar olanzapina 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 toma más Olanzapina del que debe**

Los pacientes que han tomado más olanzapina de la que deben 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 presenta cualquiera de los síntomas especificados anteriormente. Enséñele al médico el envase con los comprimidos.

### **Si olvidó tomar Olanzapina**

Tome su comprimido tan pronto como se acuerde. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

### **No interrumpa el tratamiento con Olanzapina, aunque crea que se encuentra mejor.**

Es importante que continúe tomando olanzapina mientras se lo diga su médico. Si deja de tomar olanzapina de forma repentina, pueden aparecer síntomas como sudoración, imposibilidad para dormir, temblor, ansiedad o náuseas y vómitos. Su médico puede sugerirle reducir la dosis gradualmente antes de dejar el tratamiento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT  
 FARM. MARIA TERESA MANZOLDO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL

## 6. PRESENTACIONES

**ONOTRAN 5 mg:** Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo.

**ONOTRAN 10 mg:** Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo.

## 7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura ambiente desde 15 a 30°C. Proteger de la luz y el calor.

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

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

#### **Sobredosificación:**

No existe un tratamiento específico para el tratamiento de sobredosis con Olanzapina. Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

**Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**  
**Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**  
**Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4861-8447**  
 Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

*“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”*

#### **Importado por: APOTEX S.A.**

Caaguazú 7235, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (54 11) 4001-2061

**Directora Técnica: María T. Manzolido – Farmacéutica.**

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

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.  
 Certificado N° 56.811**

**Fecha de actualización del Prospecto: .... / .... / ....**

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

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olanzapina Sandoz 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Olanzapina Sandoz 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Olanzapina Sandoz 7,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Olanzapina Sandoz 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### 2,5 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de olanzapina.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 74,11 mg de lactosa.

#### 5 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de olanzapina.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 148,22 mg de lactosa.

#### 7,5 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 7,5 mg de olanzapina.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 222,33 mg de lactosa.

#### 10 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de olanzapina.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 296,44 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

#### 2,5 mg

Blanco, redondo (6,5 mm de diámetro).

#### 5 mg

Blanco, redondo (8 mm de diámetro), con una ranura en una cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

#### 7,5 mg

Blanco, redondo (9 mm de diámetro).

#### 10 mg

Blanco, redondo (10 mm de diámetro), con una ranura en una cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

  
FARM MARIA TERESA MANZOLIDO  
APOTEX S.A.  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
APODERADA LEY 17.319  
IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

#### 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 o grave.

Olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina (ver sección 5.1).

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Adultos

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

#### *Episodio maníaco*

La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg al día en el tratamiento de combinación (ver sección 5.1).

#### *Prevención de la recaída en el trastorno bipolar*

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

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas en el trastorno bipolar la dosis diaria podría ajustarse posteriormente, basándose en el estado clínico del paciente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día. Solo se recomienda un aumento a una dosis mayor que la dosis recomendada de inicio tras evaluar adecuadamente, de nuevo, desde un punto de vista clínico y se debería realizar, en general, a intervalos no menores de 24 horas. Olanzapina puede ser administrada con o sin comidas ya que los alimentos no afectan su absorción. Se debería considerar una disminución gradual de la dosis a la hora de abandonar el tratamiento con olanzapina.

#### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Generalmente no está indicada una dosis inicial inferior (5 mg/día), pero debe ser considerada en personas de 65 años o más cuando los factores clínicos lo requieran (ver también sección 4.4).

#### *Pacientes con alteraciones de la función renal y/o hepática*

Debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg) en este tipo de pacientes. En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis de comienzo debe ser 5 mg y los incrementos se deben hacer siempre con precaución.

#### *Fumadores*

Generalmente, en los no fumadores no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina (ver sección 4.5).

IF-2019-58994593-APN-DGA#ANMAT

MARIA TERESA MANZOLDO  
APODERADA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

Cuando esté presente más de un factor que pueda resultar en enlentecimiento del metabolismo (sexo 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.

(Ver secciones 4.5 y 5.2.).

#### *Población pediátrica*

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 (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

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

Olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, debido a un aumento de la mortalidad y del 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 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 aumento 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 benzodiazepinas. 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 notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (AACV 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 AACV 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, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Una edad superior a 75 años y la demencia de tipo vascular / mixta se identificaron como factores de riesgo para la aparición de AACV 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 inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo (ver sección 4.8), 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 previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se aumentó a una dosis máxima de 15 mg/día a juicio del investigador.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-03405277 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.06 17:07:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.06 17:07:26 -03:00