APSICO® 2,5-5-10

Olanzapina 2,5/5/10mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta — Industria Argentina

FÓRMULA

APSICO® 2,5:
Cada comprimido contiene :
Olanzapina 2,5 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa LH11, Crospovidona, Estearato de magnesio, Opadry 200, Oxido de hierro amarillo, c.s.

APSICO® 5:
Cada comprimido contiene :
Olanzapina 5 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa LH11, Crospovidona, Estearato de magnesio, Opadry 200, Oxido de hierro amarillo, c.s.

APSICO® 10:
Cada comprimido contiene :
Olanzapina 10 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa LH11, Crospovidona, Estearato de magnesio, Opadry 200, Oxido de hierro amarillo, c.s.

ADVERTENCIA

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con Demencia: Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia y bajo tratamiento con medicamentos antipsicóticos atípicos corren un mayor riesgo de muerte, en comparación con los pacientes bajo placebo. Los análisis de 17 ensayos clínicos controlados por placebo (duración modal de 10 semanas) en estos pacientes revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el medicamento de 1,6 a 1,7 veces que las observadas en pacientes tratados con placebo. Durante un ensayo típico controlado de 10 semanas, el índice de muerte en los pacientes tratados con el medicamento fue de alrededor de 4,5%, en comparación con un índice de alrededor de 2,6% en el grupo de placebo. Si bien las causas de la muerte fueron varias, la mayoría de estas fueron de origen cardiovascular (e.j., falla cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (e.j., neumonía) por naturaleza. APSICO® (Olanzapina)no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

CÓDIGO ATC: N05 AH03

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antipsicótico

INDICACIONES Y USOS

Esquizofrenia: La Olanzapina en administración oral está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia. La eficacia de la Olanzapina se estableció en ensayos controlados a corto plazo (6 semanas) de pacientes hospitalizados con esquizofrenia. En un ensayo controlado por placebo, se demostró la efectividad de la administración oral de Olanzapina en el mantenimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes esquizofrénicos que se habían mantenido estables con la administración de Olanzapina durante 8 semanas, aproximadamente, seguido de un período de hasta 8 meses. No obstante, el especialista que elija utilizar Olanzapina por períodos prolongados deberá reconsiderar periódicamente la utilidad de la droga a largo plazo en los casos de pacientes individuales.

Trastorno bipolar: Monoterapia aguda: la Olanzapina está indicada en el tratamiento de los episodios maníacos agudos o mixtos en el Trastorno Bipolar I. La eficacia de Olanzapina se estableció en dos ensayos controlados con placebo (uno de 3 semanas de duración y el otro de 4 semanas) llevados a cabo en pacientes que cumplían los requerimientos de los criterios de DSM-IV para el Trastorno Bipolar I y que en la actualidad demostraban un episodio maníaco agudo o mixto con o sin síntomas psicóticos.

Monoterapia de mantenimiento: el beneficio de mantener a los pacientes con Trastorno Bipolar con monoterapia de administración oral después de estabilizar un episodio respuesta por un promedio de tiempo de dos semanas se demostró en un ensayo controlado. El especialista que elija utilizar Olanzapina por períodos prolongados deberá reconsiderar periódicamente los riesgos y beneficios de la droga a largo plazo en los casos de pacientes individuales.

Terapia de combinación: la combinación de la administración oral de Olanzapina con Litio o Valproato está indicada para el tratamiento a corto plazo de episodios maníacos agudos relacionados con el Trastorno Bipolar I. La eficacia de la Olanzapina en combinación con Litio o Valproato se estableció en dos ensayos clínicos controlados con placebo de 6 semanas de duración con pacientes que cumplían los requerimientos de los criterios de DSM-IV para el Trastorno Bipolar I y que en la actualidad demostraban un episodio maníaco agudo o mixto con o sin síntomas psicóticos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinamia: La Olanzapina es un antagonista monoaminérgico selectivo con una alta capacidad de unión con los siguientes receptores: receptores de serotonina 5HT$_{2A/2C}$ (K_i=4 y 11 nM, respectivamente), dopamina D$_{1-4}$ (K_i=11-31 nM), muscarínico M$_{1-5}$ (K_i=1,9-25 nM), histamina H$_1$ (K_i=7 nM), y adrenérgicos α (K_i=19 nM). La Olanzapina es un antagonista con unión moderada a la serotonina 5HT$_3$ (K_i=57 nM) y muscarínico M$_{1-5}$ (K_i=73,96, 132, 32 y 48 nM, respectivamente). La Olanzapina se une débilmente con GABAA, BZD y los receptores adrenérgicos β (K_i > 10 μM). Al igual que otras drogas antipsicóticas, se desconoce el mecanismo de acción de la Olanzapina. Sin embargo, se ha sugerido que la actividad antipsicótica de esta droga es mediatizada a través de una combinación de antagonismo de Dopamina y Serotonina tipo 2 (5HT$_2$). Se desconoce el mecanismo de acción de la Olanzapina en el tratamiento de episodios agudos maníacos asociados con el Trastorno Bipolar I. El antagonismo en receptores distintos que la Dopamina y 5HT$_2$ pueden explicar algunos de los demás efectos terapéuticos y efectos secundarios de la Olanzapina. El antagonismo de la Olanzapina con receptores muscarínicos M$_{1-5}$ puede explicar sus efectos anticolinérgicos. El antagonismo de la Olanzapina con receptores de la histamina H$_1$ puede explicar la somnolencia observada con esta droga. El antagonismo de la Olanzapina con receptores adrenérgicos α$_1$ puede explicar la hipotensión ortostática observada con esta droga.

Farmacocinética: Administración oral; La Olanzapina es bien absorbida y alcanza sus concentraciones pico en aproximadamente 6 horas después de la administración oral. Es eliminada ampliamente por el metabolismo del primer pasaje, siendo aproximadamente el 40% de la dosis metabolizada antes de llegar a la circulación sistémica.

El alimento no afecta la biodisponibilidad o la amplitud de la absorción de la Olanzapina. Olanzapina muestra una cinética lineal a lo largo del rango de dosificación clínica. Su vida media varía desde 21 a 54 horas (5 a 95 percentil; promedio de 30 hr) y clearance plasmático aparente varía de 12 a 47 L/hr (5 a 95 percentil; promedio de 25 L/hr). La administración de la Olanzapina una vez por día lleva a concentraciones de estado estacionario en aproximadamente una semana, que son aproximadamente el doble de las concentraciones después de dosis únicas. Las concentraciones plasmáticas, de vida media y de depuración de Olanzapina pueden variar entre los individuos, sobre la base del estado del fumador, el sexo y la edad. La Olanzapina se distribuye ampliamente a través de todo el cuerpo, con un volumen de distribución de aproximadamente 1000 L. La unión a proteínas plasmáticas es del 93% sobre el rango de concentración de 7 a 1100 ng/mL, uniéndose primariamente a la albúmina y α$_1$-ácido glicoproteína.

Metabolismo y eliminación: Después de una administración oral única de Olanzapina marcada^{14}C, el 7% de la dosis de Olanzapina se recuperó en la orina como droga inalterada, lo que indica que la Olanzapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 57% y el 30% de la dosis se recuperó en orina y en heces, respectivamente.

En el plasma, la Olanzapina constituyó sólo el 12% del ABC para una radioactividad total,indicando una significativa exposición a los metabolitos. Después de dosis múltiples, los metabolitos circulantes más importantes fueron 10-N-glucurónido, presente a estado estacionario al 44% de la concentración de Olanzapina, y 4'-N-desmetil Olanzapina, presente a estado estacionario al 31% de la concentración de Olanzapina.

Ambos metabolitos tienen actividad farmacológica en las concentraciones observadas. La oxidación por glucuronidación directa y citocromo P450 (CYP) son las vías metabólicas primarias para la Olanzapina.

Estudios realizados in vitro sugieren que CYPs 1A2 y 2D6 y el sistema de monooxigenasa conteniendo flavina, están comprometidos en la oxidación de Olanzapina. La oxidación mediatizada por CYP2D6 parece ser una vía metabólica menor en estudios realizados in vivo, ya que el clearance de la Olanzapina no se reduce en sujetos que tienen deficiencia de esta enzima.

Poblaciones especiales: **Trastorno renal**: Debido a que la Olanzapina es altamente metabolizada antes de ser eliminada y sólo el 7% de la droga se elimina de forma inalterada, la disfunción renal sola no parece tener mayor impacto sobre la farmacocinética de la Olanzapina. Las características farmacocinéticas de la Olanzapina fueron similares en pacientes con severos trastornos renales y en sujetos normales, lo que indica que no se requiere ajustar la dosis en cuanto al grado de trastorno renal. Además, la Olanzapina no se elimina por diálisis.

No se sabe si el efecto del trastorno renal sobre la eliminación de los metabolitos.

Trastorno hepático: Pese a que se espera que un mal funcionamiento hepático reduzca el clearance de la Olanzapina, un estudio del efecto de la disfunción hepática en sujetos (n=6) con cirrosis clínicamente significativa (Clasificación A y B Childs Pugh) reveló un escaso efecto sobre la farmacocinética de la Olanzapina.

Sexo: En un estudio realizado sobre 24 individuos sanos, la vida media promedio de eliminación de la Olanzapina fue aproximadamente 1,5 veces mayor en individuos ancianos (> 65 años) que en los no ancianos (< 65 años). Deberá tenerse precaución en la dosificación de las personas mayores, especialmente si existen otros factores que pueden influir adicionalmente en el metabolismo de la droga y/o la sensibilidad farmacodinámica.

Sexo: El clearance de la Olanzapina es aproximadamente 30% menor en mujeres que en hombres. Sin embargo, no hubo diferencias aparentes entre hombres y mujeres en cuanto a la eficacia o los efectos adversos.

No deberia ser necesario realizar modificaciones de las dosis de acuerdo al sexo.

Fumadores: El clearance de la Olanzapina es aproximadamente un 40% más elevado en fumadores que en no fumadores, pese a que no se recomiendan las modificaciones de las dosis de manera rutinaria.

Raza: Los estudios in vivo han demostrado que las exposiciones a la droga son similares en japoneses, chinos y caucasianos. Los estudios farmacocinéticos realizados en diferencias en el peso corporal. Por lo tanto, no se recomienda modificar la dosis de acuerdo a la raza.

Efectos combinados: Los efectos combinados de edad, fumadores y sexo podrían llevar a diferencias farmacocinéticas importantes en las poblaciones. Por ejemplo, el clearance en hombres fumadores jóvenes puede ser 3 veces más elevado que en mujeres ancianas no fumadoras. Podrá ser necesario modificar la dosis en pacientes con una combinación de factores que pueden dar como resultado un metabolismo más lento de Olanzapina.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia: Dosis habitual: La Olanzapina en administraciones orales deberá administrarse bajo un programa de una sola toma diaria, sin tener en cuenta las comidas, generalmente comenzando con una dosis de 5 a 10 mg iniciales, con el objetivo de llegar a una dosis de 10 mg/día. Según indicado, en caso de seguir con los ajustes de las dosis, éstos deberán ocurrir, generalmente, a intervalos no menores a una semana, debido a que el estado estacionario de la Olanzapina no se conseguiría dentro de aproximadamente 1 semana en los pacientes habituales. Cuando se necesiten ajustes de las dosis, se recomiendan aumentos/disminuciones de dosis de 5 mg una vez al día. La eficacia en los cuadros de esquizofrenia se demostró en un rango de dosificación de 10 a 15 mg/día en ensayos clínicos. No obstante, no se demostró que las dosificaciones mayores de 10 mg/día fueran más efectivas que las de 10 mg/día. El aumento a dosis más altas que la dosis objetivo de 10 mg/día (o sea, una dosis de 15 mg/día o mayor) se recomienda únicamente luego de una evaluación clínica.

No se ha establecido la seguridad de las dosificaciones mayores de 20 mg/día por medio de ensayos clínicos.

Dosis en poblaciones especiales: La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día en pacientes debilitados predispuestos a presentar reacciones de hipotensión o en aquellos que presentan una combinación de factores capaces de lentificar el metabolismo de la Olanzapina (ej.: mujeres no fumadoras mayores de 65 años), o en aquellos que pueden ser más sensibles a la farmacodinamia de la Olanzapina. En caso de estar indicado, el incremento de las dosificaciones se deberá realizar con precaución en estos pacientes.

Tratamiento de mantenimiento: Si bien no existe evidencia disponible para responder la pregunta de cuánto es la duración del tratamiento con Olanzapina para cada paciente, la efectividad de las dosis orales (10 mg/día a 20 mg/día) en la respuesta del tratamiento de mantenimiento se demostró en un ensayo controlado por placebo en pacientes esquizofrénicos que habían estado bajo tratamiento estable con Olanzapina por aproximadamente 8 semanas y continuaron luego con un período de hasta 8 meses. Se deberán volver a evaluar periódicamente a los pacientes para así determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento con la dosis adecuada.

Manía Asociada al Trastorno Bipolar: Dosis habitual: La Olanzapina deberá administrarse bajo un programa de una sola toma diaria, sin tener en cuenta las comidas, generalmente comenzando con una dosis de 10 a 15 mg iniciales. Según la indicación, en caso de seguir con los ajustes de las dosis, éstos deberán ocurrir, generalmente, a intervalos de no menos de 24 horas, lo que refleja los procedimientos en los ensayos controlados por placebo. Cuando se necesiten ajustes de las dosis, se recomiendan aumentos/disminuciones de dosis de 5 mg no menores de veinticuatro horas. La eficacia antimaníaca a corto plazo (3 a 4 semanas) se demostró en un rango de dosificación de 5 a 20 mg/día en ensayos clínicos. No se ha evaluado la seguridad de las dosificaciones mayores de 20 mg/día por medio de ensayos clínicos.

Monoterapia de mantenimiento: El beneficio de mantener a los pacientes bipolares en monoterapia con Olanzapina administrada en dosis orales de 5 a 20 mg/día después de alcanzar un estado de respuesta por una duración promedio de dos semanas se demostró en un ensayo clínico controlado. El médico que elija administrar Olanzapina por períodos prolongados deberá re-evaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga para cada paciente individual.

Dosis habitual para el Trastorno Bipolar en combinación con Litio o Valproato: Cuando se administra en combinación con Litio o Valproato, generalmente la Olanzapina a dosis orales se deberá administrar en un principio con 10 mg una vez al día sin tener en cuenta las comidas. El efecto a corto plazo (6 semanas) de la eficacia antimaníaca quedó demostrada en un rango de dosis de 5 mg a 20 mg/día en ensayos clínicos. No se ha evaluado la seguridad de las dosis por encima de los 20 mg/día en los ensayos clínicos. Dosis en poblaciones especiales:

Ver Dosis en poblaciones especiales, dentro de Dosis y administración, Esquizofrenia.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la Olanzapina.

ADVERTENCIAS

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con Demencia: Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia bajo tratamiento con medicamentos antipsicóticos atípicos corren un mayor riesgo de muerte, en comparación con los pacientes en tratamiento con placebo. La Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes mayores con psicosis relacionada con la Demencia, la frecuencia de muerte en los pacientes tratados con Olanzapina fue considerablemente mayor que en los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5%, respectivamente).

Eventos adversos cerebrovasculares, que incluyan apoplejía, en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la Demencia: Se informaron eventos adversos cerebrovasculares (ej: apoplejía, ataque isquémico temporal), que incluyeron casos fatales, en pacientes en ensayos con Olanzapina en pacientes mayores con psicosis relacionada con la Demencia. En ensayos clínicos controlados con placebo, se registró una mayor frecuencia de eventos adversos cerebrovasculares en los pacientes tratados con Olanzapina, en comparación con los pacientes tratados con placebo. La Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia. **Hiperglucemia y diabetes mellitus:** Se informó hiperglucemia, la cual fue extrema en algunos casos y se la relacionó con cuadros de coma hiperosmolar o muertes, en pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos atípicos, los que incluyeron Olanzapina. La evaluación de la relación entre el uso antipsicótico atípico y las anormalidades de la glucosa es complicada por la posibilidad de un aumento en el riesgo de la diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la incidencia en aumento de diabetes mellitus en la población en general. Dado estos desconciertos, no se entiende completamente la relación entre el uso antipsicótico atípico y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia. No obstante, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento en el riesgo de los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia como consecuencia del tratamiento en pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos atípicos. No se disponen las estimaciones del riesgo preciso en cuanto a los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia en pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos atípicos. Se deberá monitorear a los pacientes con un diagnóstico estable de diabetes mellitus que han emprendido el tratamiento con antipsicóticos atípicos con regularidad para controlar que no empeore el control de glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para la diabetes mellitus (ej: obesidad, antecedentes familiares de diabetes, etc.) que estén empezando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán realizarse pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió ante la interrupción de la administración de los antipsicóticos atípicos. Sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar con el tratamiento anti-diabético pese a discontinuarse el uso del medicamento de dudosa efectividad. **SNM = Síndrome Neuroléptico Maligno:** un complejo de síntomas potencialmente fatales llamado SNM ha sido informado asociado con la administración de drogas antipsicóticas.

Las manifestaciones clínicas del SNM son: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir niveles elevados de creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) y falla renal aguda. La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico es importante excluir casos donde la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica seria (por ej.: neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales no tratados o tratados de manera inadecuada (EPS). Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen: la toxicidad anticolinérgica central, golpes de calor, fiebre ocasionada por la droga, y una patología primaria del SNC. El manejo del SNM deberá incluir: 1) una interrupción inmediata de las drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales al tratamiento simultáneo; 2) un tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y 3) el tratamiento de cualquier problema médico concomitante serio para el que haya tratamientos específicos disponibles. No existe un acuerdo generalizado sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específicos para un SNM. Si un paciente requiere un tratamiento con drogas antipsicóticas después de la recuperación de SNM, deberá considerarse cuidadosamente la reintroducción potencial del tratamiento con la droga. El paciente deberá estar cuidadosamente monitoreado, ya que se ha informado sobre SNM recurrentes. **Diskinesia tardía:** en pacientes tratados con drogas antipsicóticas puede desarrollarse un síndrome de movimientos diskinéticos involuntarios, potencialmente irreversible. A pesar de que la prevalencia del síndrome parece tener un punto máximo en personas mayores, especialmente las mujeres añosas, es imposible confiar en estimaciones previas para predecir cuáles pacientes pueden llegar a desarrollar este síndrome, al comenzar con un tratamiento antipsicótico. Se desconoce si las drogas antipsicóticas tienen diferentes niveles de posibilidad de provocar diskinesia tardía. El riesgo de desarrollar una diskinesia tardía y la probabilidad de que llegue a ser irreversible son motivos que se supone aumentan a la par de la duración del tratamiento y de la dosis acumulada total de las drogas antipsicóticas administradas. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menor probabilidad, después de períodos relativamente cortos de tratamiento y con dosis bajas. No hay un tratamiento conocido para casos establecidos de diskinesia tardía, a pesar de que el síndrome puede entrar en remisión, parcial o totalmente, al interrumpir el tratamiento antipsicótico. Sin embargo el tratamiento antipsicótico en sí puede suprimir - o suprimir parcialmente - los signos y síntomas del síndrome y de esa manera puede encubrir el proceso subyacente potencialmente desconocido. Si se supresión sintomática tiene sobre el curso a largo plazo del síndrome. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la Olanzapina deberá prescribirse de manera que pueda minimizar la aparición de una diskinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico deberia generalmente reservarse para pacientes: 1) que sufren de una enfermedad crónica donde se sabe que responde a drogas antipsicóticas, y 2) para quienes no se dispone o no son apropiados tratamientos alternativos, igualmente efectivos, pero potencialmente menos peligrosos. En pacientes que requieren tratamiento crónico deberá buscarse la dosis más pequeña y la duración más corta del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Periódicamente deberá evaluarse nuevamente la necesidad de continuar con el tratamiento. Si aparecen los signos y síntomas de una diskinesia tardía en un paciente tratado con Olanzapina, deberá considerarse la interrupción de la droga. No obstante, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con Olanzapina a pesar de la presencia del síndrome.

PRECAUCIONES

Generalidades: Efectos hemodinámicos: La Olanzapina puede provocar una hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia, y síncope en algunos pacientes, en especial durante el período de titulación inicial de la dosis, lo que refleja, probablemente, sus propiedades de α$_1$ agonistas. Es posible minimizar el riesgo de una hipotensión ortostática y síncope iniciando el tratamiento con 5 mg una vez al día. Deberá considerarse una titulación más gradual en caso de hipotensión. La Olanzapina deberá utilizarse con particular precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o isquemia, falla cardíaca, o anormalidades de la conducción cardíaca), enfermedad cerebrovascular, y condiciones que pueden predisponer al paciente a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicación antihipertensiva) en las cuales la ocurrencia de síncope o hipotensión y/o bradicardia podría exponer al paciente a un riesgo médico mayor. Se deberá proceder con precaución en aquellos pacientes bajo tratamiento con otras drogas que tengan efectos que lleguen a inducir hipotensión, bradicardia, depresión del sistema nervioso central o respiratorio.

Convulsiones: Durante las pruebas de pre-marketing, las convulsiones tuvieron lugar en 0,9%(22/2.500) de los pacientes bajo tratamiento con Olanzapina. Existieron factores desconcertantes que pueden haber contribuido a la aparición de convulsiones en muchos de estos casos. La Olanzapina deberá usarse con precaución en pacientes con una historia de convulsiones o con condiciones que disminuyen potencialmente el umbral de convulsiones, por ej, la demencia Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsiones pueden prevalecer en pacientes de 65 años o mayor.

Hiperprolactinemia: Al igual que otras drogas que antagonizan los receptores de la dopamina D2, la Olanzapina eleva los niveles de prolactina y durante la administración crónica persiste una modesta elevación. Experimentos con cultivos de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama son dependientes de la prolactina in vitro, un factor de potencial importancia siempre que la prescripción de estas drogas se contemple para un paciente con cáncer de mama previamente detectado de este tipo. A pesar de que se ha informado sobre trastornos tales como galactorrea, amenorrea, ginecomastía, e impotencia, con compuestos que elevan la prolactina, se desconoce el significado clínico de los niveles elevados de prolactina sérica para la mayoría de los pacientes.

Como es habitual en compuestos que elevan la liberación de prolactina, se observó un incremento en neoplasias de glándulas mamarias en los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones. No obstante, ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la administración crónica de este tipo de drogas y la tumorogénesis en humanos; la evidencia disponible es considerada demasiado limitada como para sacar conclusiones. **Elevación de las transaminasas:** En estudios controlados por placebo, se observaron aumentos significativamente elevados de la TGP (≥ 3 veces el límite superior del rango normal) en 2% (6/243) de los pacientes expuestos a la Olanzapina, comparando con ninguno (0/115) de pacientes del grupo placebo. Ninguno de estos pacientes experimentó ictericia. En dos de estos pacientes, las enzimas hepáticas disminuyeron hacia la normal a pesar del tratamiento continuo y en otros dos, las enzimas disminuyeron después de la interrupción de la Olanzapina. En los restantes dos pacientes, uno de ellos, seropositivo para hepatitis C, tuvo aumento persistente de las enzimas durante cuatro meses después de la interrupción del tratamiento, y el otro tuvo un seguimiento insuficiente como para determinar si las enzimas se normalizaron. Dentro de las bases de datos de pre-marketing más grandes de alrededor de 2400 pacientes con línea basal Transaminasa Glutámica Pirúvica Sérica o SGPT ≤ 90 UI/L, la frecuencia de la elevación de Glutámico TGP a > 200 UI/L fue de 2% (50/2381). Ninguno de estos pacientes experimentó ictericia u otro síntoma que se atribuyó a deterioro hepático y la mayoría de estos cambios asintomáticos, elevados, tendió a normalizar mientras se continuaba con el tratamiento con Olanzapina. Entre los 2.500 pacientes de los ensayos clínicos, alrededor del 1% (23/2.500) discontinuaron el tratamiento a causa de los aumentos de las transaminasas. Se han recibido escasos informes de post-marketing de hepatitis. También se han informado pocos casos de disfunción hepática colestática o mixta en el período de post-marketing. Se deberá actuar con precaución en pacientes con signos y síntomas de trastornos hepáticos, en pacientes con condiciones preexistentes asociadas con una reserva hepática funcional limitada y en pacientes bajo tratamiento con drogas potencialmente hepatotóxicas. Se recomienda una evaluación periódica de las transaminasas en pacientes con una enfermedad hepática importante.

Potencial de deterioro cognitivo y motor: La somnolencia fue un evento adverso que se informó normalmente y que estaba relacionada con el tratamiento de Olanzapina y ocurrió con una frecuencia de 26% en los pacientes bajo tratamiento con Olanzapina, en comparación con 15% en los pacientes bajo administración de placebo.

Este evento adverso también estuvo relacionado con la dosificación. La somnolencia precipitó la discontinuación en 0,4% de los pacientes (9/2500) en la base de datos pre-marketing. Dado que la Olanzapina tiene el potencial de dañar el juicio y razonamiento o las habilidades motrices, los pacientes deberán operar con precaución en los casos de máquinas peligrosas, inclusive autos, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con Olanzapina no conlleva consecuencias adversas. **Regulación de la Temperatura Corporal:** Se ha atribuido a los agentes antipsicóticos la interrupción de la habilidad corporal de reducir la temperatura corporal central. Se recomienda recetar Olanzapina con mucho cuidado en los pacientes que puedan experimentar condiciones que lleguen a contribuir con el aumento de la temperatura corporal central, e.j. ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, medicación concomitante con actividad anticolinérgica o encontrarse sujeto a deshidratación.

Disfagia: Se relacionó la dismotilidad esofágica y la aspiración con el uso de la droga antipsicótica. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedad de Alzheimer en estado avanzado. Tanto la Olanzapina como otras drogas antipsicóticas deberán utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de padecer neumonía aspirativa. **Suicidio:** La posibilidad de intentos de suicidio es inherente en los casos de esquizofrenia y en trastornos bipolares y el tratamiento deberá ir acompañado de una supervisión detenida de los pacientes que corren alto riesgo. Las recetas para la administración de Olanzapina deberán redactarse para la menor cantidad de comprimidos que sean coherentes con el adecuado control del paciente, a fin de reducir el riesgo de una sobredosis. **Uso en pacientes con enfermedad concomitante:** La experiencia clínica con Olanzapina en los pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. La Olanzapina exhibe una afinidad in vitro con el receptor muscarínico. En ensayos clínicos previos a la etapa de marketing llevados a cabo con Olanzapina, se asoció a la Olanzapina con cuadros de constipación, sequedad bucal y taquicardia, siendo que todas estas reacciones adversas están posiblemente relacionadas con un antagonismo colinérgico. Tales reacciones adversas a menudo no fueron las bases para la discontinuación de Olanzapina en los ensayos clínicos. Deberá tenerse precaución en los pacientes con hipertrofia prostática clínicamente significante, glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de íleo paralítico. En cinco estudios de Olanzapina controlados por placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con Demencia (n=1184), se informaron los siguientes eventos adversos que surgieron del tratamiento en pacientes tratados con Olanzapina a una frecuencia de al menos 2% y considerablemente mayor que en los pacientes tratados con placebo: deambulación anormal, edema periférico, marcha anormal, incontinencia urinaria, letargo, aumento de peso, astenia, pirexia, neumonía, sequedad bucal y alucinaciones visuales. El índice de discontinuación a causa de los eventos adversos fue considerablemente mayor con Olanzapina que con placebo (13% vs 7%). Los pacientes ancianos que padezcan psicosis relacionada con la Demencia y que estén bajo tratamiento con Olanzapina corren mayor riesgo de muerte, en comparación con los que están bajo tratamiento con placebo. La Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la Demencia. Si el médico decide tratar a los pacientes ancianos que padecen de psicosis relacionada con la Demencia, deberá mantenerlos bajo observación. La Olanzapina no se evaluó o utilizó en pacientes con antecedentes recientes de infartos de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos se excluyeron de los estudios clínicos de pre-marketing. Debido al riesgo de hipotensión ortostática con Olanzapina, se deberá proceder con precaución en pacientes cardíacos. **Pruebas de laboratorio:** Se recomienda la evaluación periódica de las transaminasas en los pacientes con enfermedad hepática significante. **Interacciones medicamentosas:** No se han evaluado extensivamente los riesgos de utilizar Olanzapina en combinación con otras drogas en estudios sistemáticos. En base a las consecuencias primarias de la Olanzapina en el SNC, se deberá proceder con precaución cuando se administre Olanzapina en combinación con otras drogas que actúan centralmente y con alcohol. Debido al potencial de inducir hipotensión, la Olanzapina puede aumentar los efectos de algunos agentes antihipertensivos. La Olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas de la levodopa y la dopamina.

Efecto de las otras drogas sobre la Olanzapina: Los agentes que inducen la enzima CYP1A2 o las enzimas de la glucuronil transferasa, como por ejemplo: omeprazol y rifampina, pueden aumentar la depuración de la Olanzapina. Los inhibidores de CYP1A2 pueden inhibir, potencialmente, la depuración de la Olanzapina. Pese a que la Olanzapina se metaboliza por sistemas de enzimas múltiples, la inducción o inhibición de una enzima única puede alterar, apreciablemente, la depuración de la Olanzapina. Por lo tanto, puede ser necesario considerar un aumento en la dosificación (para inducir) o una reducción de la dosificación (para inhibir) con algunas drogas específicas.

Carbón: La administración de carbón activado (1 g) redujo la C$_{max}$ y el ABC de la Olanzapina oral en alrededor de 60%. Como no es típico que los niveles máximos de Olanzapina se consigan antes de las 6 horas después de la dosis, el carbón puede ser un tratamiento útil en la sobredosificación con Olanzapina. Cimetidina y antiácidos: Las dosis únicas de cimetidina (800 mg) o de antiácidos que contengan aluminio y magnesio no afectaron la biodisponibilidad oral de la Olanzapina.

Carbamazepina: El tratamiento con carbamazepina (200 mg dos veces por día) provoca un aumento de aproximadamente 50% en el clearance de la Olanzapina. Es posible que este aumento se deba a que la carbamazepina es un inductor potente de la actividad del CYP1A2. Las dosis diarias mayores de carbamazepina pueden causar un aumento aún mayor en la depuración de la Olanzapina. **Etanol:** La dosis única de 45 mg/70 kg de etanol no tuvo efectos sobre la farmacocinética de la Olanzapina. **Fluoxetina:** Las dosis únicas de 60 mg de fluoxetina ó 60 mg por día durante 8 días provocan un aumento pequeño (promedio de 16%) en la depuración de la Olanzapina y una reducción pequeña (promedio de 16%) en la depuración de la Olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña, en comparación con la variabilidad general entre los individuos y, por lo tanto, no se recomienda una modificación de la dosis.

Fluvoxamina: La fluvoxamina, un inhibidor del CYP1A2, reduce la depuración de la Olanzapina. Esto da por resultado en un aumento promedio en la Cmax de la Olanzapina, luego de la fluvoxamina, de 54% en mujeres que no fumaban y en 77% en los hombres.

El aumento promedio en el ABC de la Olanzapina es de 52% y 108%, respectivamente. Las dosis más bajas de Olanzapina deberán considerarse en los pacientes que reciban tratamiento concomitante con fluvoxamina.

Warfarina: Warfarina, en dosis única de 20 mg no afectó la farmacocinética de la Olanzapina. **Efecto de la Olanzapina en otras drogas:** Los estudios realizados in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos sugieren que la Olanzapina tiene un potencial inhibidor del CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP2D6 y CYP3A. Por lo tanto, es poco probable que la Olanzapina provoque interacciones medicamentosas de importancia clínica mediadas por estas enzimas. **Litio:** Las dosis múltiples de Olanzapina (10 mg por 8 días) no tuvieron influencia en la cinética del Litio. Por lo tanto, la administración conjunta de Olanzapina no requiere ajuste de la dosis de Litio.

Valproato: Los estudios in vitro realizados utilizando microsomas hepáticos humanos demostraron que la Olanzapina tiene poco potencial de inhibir la vía mayor metabólica del Valproato, glucuronización. Además, el Valproato tiene poco efecto sobre el metabolismo de la Olanzapina in vitro. La administración in vivo de Olanzapina (10 mg diarios durante dos semanas) no afectó las concentraciones plasmáticas a niveles constantes del Valproato. Por lo tanto, la administración concomitante de Olanzapina no requiere ajuste de la dosis de Valproato. Las dosis únicas de Olanzapina no afectaron la farmacocinética de imipramina o su metabolito activo, desipramina y warfarina. Las dosis múltiples de Olanzapina no influyeron la cinética del diazepam y su metabolito activo N-desmetildiazepam, litio, etanol o biperideno. No obstante, la administración simultánea de diazepam o etanol con Olanzapina potenció la hipotensión ortostática que se observó con la Olanzapina. Las dosis múltiples de Olanzapina no afectaron la farmacocinética de teofilina o de sus metabolitos.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la fertilidad: Carcinogénesis: Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral en ratones y ratas. La Olanzapina se administró en ratones en dos estudios de 78 semanas en dosis de 3, 10, 30/20 mg/kg/día (equivalentes a 0,8-5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m2) y 0,25, 2,8 mg/kg/día (equivalente a 0,06-2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m^2. A las ratas se les administró durante 2 años en dosis de 0,25, 1, 3 mg/kg/día (0,1-1,2 veces la dosis oral diaria máxima) (equivalentes a 0,13-2 y 0,13-4 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos por día sobre la base de mg/m^2, respectivamente). La incidencia de los hemangiomas y hemangiosarcomas hepáticos sufrió un aumento significativo en un estudio con ratones en ratones hembra dosificados con 8 mg/kg/día (2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2). Estos tumores no sufrieron aumento en otro estudio realizado con dosis de hasta 10/20 mg/kg/día (4 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2); en este estudio se registró una alta incidencia de mortalidades tempranas en machos del grupo 30/20 mg/kg/

Eventos adversos comunes emergentes del tratamiento relacionados con el uso de olanzapina en ensayos de 6 semanas de duración- ESQUIZOFRENIA		Porcentaje de pacientes que reportaron el evento
Evento adverso	Olanzapina (N=248)	Placebo (N=118)
Hipotensión postural	5	2
Constipación	9	3
Aumento de peso	6	1
Mareos	11	4
Trastorno de personalidad [1)]	8	4
Acatisia	5	1

(1) Trastorno de la personalidad es el término utilizado por COSTART para referirse a una conducta objetable no agresiva.

Eventos adversos comunes emergentes del tratamiento relacionados con el uso de olanzapina en ensayos de 3 y 4 semanas de duración- MANIA BIPOLAR		Porcentaje de pacientes que reportaron el evento
Evento adverso	Olanzapina(N =125)	Placebo (N=129)
Astenia	15	6
Sequedad bucal	22	7
Constipación	11	5
Dispepsia	11	5
Aumento de apetito	6	3
Somnolencia	35	13
Mareos	18	6
Temblores	6	3

Tabla 1: Eventos adversos emergentes del tratamiento: frecuencia en ensayos clínicos a corto plazo controladoscon placebo (1) con Olanzapina por vía oral

	Porcentaje de pacientes que informan el evento	
Sistema corporal/ Reacción adversa	**Olanzapina (N=532)**	**Placebo (N=294)**
Cuerpo en su totalidad		
Herida accidental	12	8
Astenia	10	9
Fiebre	6	2
Dolor de espalda	5	2
Dolor de pecho	3	1
Sistema cardiovascular		
Hipotensión postural	3	1
Taquicardia	3	1
Hipertensión	2	1
Sistema digestivo		
Sequedad bucal	9	5
Constipación	9	4
Dispepsia	7	5
Vómitos	4	3
Aumento del apetito	3	2
Sistema hémico y linfático		
Equimosis	5	3
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento de peso	5	3
Edema periférico	3	1
Sistema Musculoesquelético		
Dolor en extremidades (aparte de las articulaciones)	5	3
Dolor en las articulaciones	5	3
Sistema nervioso		
Somnolencia	29	13
Insomnio	12	11
Mareos	11	4
Marcha anormal	6	1
Temblor	4	3
Acatisia	3	2
Hipertonia	3	2
Deterioro en la articulación	2	1
Sistema respiratorio		
Rinitis	7	6
Aumento de tos	6	3
Faringitis	4	3
Sentidos especiales		
Amblopía	3	2
Sistema urogenital		
Incontinencia urinaria	2	1
Infección del tracto urinario	2	1

(1) Eventos que se informaron por al menos 2% de los pacientes bajo tratamiento con Olanzapina, con excepción de los siguientes eventos que tuvieron una frecuencia igual a o menor que el placebo: dolor abdominal, (el denominador se utilizósólo en las mujeres [Olanzapina, N= 201; placebo, N=114]), alucinaciones, dolor de cabeza, hostilidad, hipercinesia, mialgia, náuseas, nerviosismo, reacciones paranoicas, trastornos de la personalidad (término utilizado por COSTART para referirse a una conducta objetable no agresiva), rash, pensamientos anormales, pérdida de peso.

Eventos adversos observados en los ensayos combinados a corto plazo: En los ensayos clínicos controlados con placebo, los eventos adversos más comunes asociados con el uso de Olanzapina en combinación con Litio o Valproato (frecuencia >/= 5% y de por lo menos el doble para el placebo) fueron:

Eventos adversos comunes emergentes del tratamiento relacionados con el uso de olanzapina en ensayos clínicos combinados de 6 semanas de duración- MANIA BIPOLAR		Porcentaje de pacientes que reportaron el evento
Evento adverso	Olanzapina con litio o valproato (N=229)	Placebo con litio o valproato (N=115)
Sequedad bucal	32	9
Aumento de peso	26	7
Aumento de apetito	24	8
Mareos	14	7
Dolor en la espalda	8	4
Constipación	8	4
Dificultad en el habla	7	1
Aumento de salivación	6	2
Amnesia	5	2
Parestesia	5	2

Tabla 2: Eventos adversos emergentes del tratamiento: frecuencia en ensayos clínicos a corto plazo combinados controlados con placebo (1) con Olanzapina por vía oral

	Porcentaje de pacientes que informan el evento	
Sistema corporal/ Reacción adversa	**Olanzapina con litio o valproato (N=229)**	**Placebo con litio o valproato (N=115)**
Cuerpo en su totalidad		
Astenia	18	13
Dolor de espalda	8	4
Herida accidental	4	2
Dolor de pecho	3	2
Sistema cardiovascular		
Hipertensión	2	1
Sistema digestivo		
Sequedad bucal	32	9
Aumento del apetito	24	8
Sed	10	6
Constipación	8	4
Aumento de salivación	6	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento de peso	26	7
Edema periférico	6	4
Edema	2	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	52	27
Temblor	23	13
Depresión	18	17
Mareo	14	7
Difisultad en el habla	7	1
Amnesia	5	2
Parestesia	5	2
Apatía	4	3
Confusión	4	1
Euforia	3	2
Incoordinación	2	0
Sistema respiratorio		
Faringitis	4	1
Disnea	3	1
Piel y anexos		
Sudoración	3	1
Acné	2	0
Piel seca	2	0
Sentidos especiales		
Ambliopía	9	5
Visión anormal	2	0
Sistema urogenital		
Dismenorrea[2)]	2	0
Vaginitis [2)]	2	0

(1) Eventos que se informaron por al menos 2% de los pacientes bajo tratamiento con Olanzapina, con excepción de los siguientes eventos que tuvieron una frecuencia igual a o menor que el placebo: dolor abdominal, sueños anormales, eyaculación anormal, agitación, acatisia, anorexia, ansiedad, artralgia, aumento de tos, diarrea, dispepsia, irritabilidad emocional, fiebre, flatulencia, síndrome gripal, disminución de la líbido, aumento de la líbido, dismenorrea (el denominador se utilizó sólo en las mujeres [Olanzapina, N=128; placebo, N=51]), mialgia, náusea, nerviosismo, dolor, reacción paranoica, trastornos de personalidad, rash, rinitis, trastornos del sueño, pensamientos anormales, vómitos; (2)(el denominador se utilizó sólo en las mujeres [Olanzapina, N= 128; placebo, N=51]).

Dosis dependencia de los eventos adversos en los ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo:Síntomas extrapiramidales: La siguiente tabla enumera el porcentaje de pacientes con síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento, tal como son evaluados por el análisis categórico de escalas de rangos formales durante el tratamiento agudo en un ensayo clínico controlado en el que se comparó la Olanzapina en 3 dosis fijas con placebo en el tratamiento de la esquizofrenia.

Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento evaluados por la frecuencia de las escalas de rangos en un rango de dosificación fija en la fase aguda (1) de un ensayo clínico controlado con placebo con Olanzapina oral para el tratamiento de la esquizofrenia.

	Porcentaje de pacientes que informan el evento			
	Placebo	Olanzapina 5± 2,5mg/día	Olanzapina 10± 2,5mg/día	Olanzapina 15± 2,5mg/día
Parkinsonismo[2)]	15	14	12	14
Acatisia[3)]	23	16	19	27

(1) No se registraron diferencias significantes en términos estadísticos; (2) Porcentaje de pacientes con una puntuación total > a 3 en la Escala Simpson-Angus; (3) Porcentaje de pacientes con una puntuación global > o igual a 2 en la escala Barnes Acatisia.

La siguiente tabla enumera el porcentaje de pacientes con síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento, tal como son evaluados por las reacciones adversas espontáneamente reportadas durante el tratamiento agudo en el mismo ensayo clínico controlado en el que se comparó la Olanzapina en 3 dosis fijas con placebo en el tratamiento de la esquizofrenia. Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento evaluados por reacciones adversas - frecuencia en un rango de dosificacion fija en la fase aguda del ensayo clínico controlado con placebo con Olanzapina oral para el tratamiento de la esquizofrenia.

	Porcentaje de pacientes que informan el evento			
	Placebo (N=68)	Olanzapina 5± 2,5mg/día (N=65)	Olanzapina 10± 2,5mg/día (N=64)	Olanzapina 15± 2,5mg/día (N=69)
Eventos distónicos[1)]	1	3	2	3
Parkinsonismo[2)]	10	8	14	20
Eventos de acatisia[3)]	1	5	11*	10*
Eventos discinéticos[4)]	4	0	2	1
Eventos residuales[5)]	1	2	5	1
Cualquier evento extrapiramidal	16	15	25	32*

* En términos de estadística, significativamente diferente del placebo; (1) Los pacientes con los siguientes términos COSTART fueron considerados dentro de esta categoría: distonia, espasmos generalizados, rigidez de cuello, crisis oculógica, opistótonos, tortícolis; (2) Los pacientes con los siguientes términos COSTART fueron considerados dentro de esta categoría: aquinesia, rigidez en rueda dentada, síndrome extrapiramidal, hipertonia, hipocinesia, rigidez facial, temblor; (3) Los pacientes con los siguientes términos COSTART fueron considerados dentro de esta categoría: acatisia, hipercinesia;. (4) Los pacientes con los siguientes términos COSTART se los consideraron dentro de esta categoría: síndrome bucolingual, coreoatetosis, disquinesia, disquinesia tardía;(5) Los pacientes con los siguientes términos COSTART se los consideraron dentro de esta categoría: trastorno de movimiento, mioclono, espasmos musculares.

Otros eventos adversos: La siguiente tabla enumera la relación con la dosis para otros eventos adversos, basándose en datos de un ensayo de esquizofrenia que involucró rangos fijos de dosis de Olanzapina por vía oral.

La tabla enumera el porcentaje de pacientes con eventos adversos emergentes del tratamiento para los grupos de tres dosis fijas y el grupo de placebo. Se analizaron los datos utilizando el test Cochran-Armitage, que excluyó el grupo de placebo y la tabla incluye solamente aquellos eventos adversos para los que existió una tendencia significativa en términos estadísticos.

Porcentaje de pacientes que informan el evento				
Evento adverso	Placebo (N=68)	Olanzapina 5± 2,5mg/día (N=65)	Olanzapina 10± 2,5mg/día (N=64)	Olanzapina 15± 2,5mg/día (N=69)
Astenia	15	8	9	20
Sequedad bucal	4	3	5	13
Náuseas	9	0	2	9
Somnolencia	16	20	30	39
Temblor	3	0	5	7

Otros hallazgos: En un estudio de 8 semanas de duración, aleatorizado, a doble ciego, en el que se compararon dosis fijas de 10 (N=199), 20 (N=200), y 40 (N=200) mg/día de Olanzapina en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos para los siguientes resultados: aumento de peso, aumento de la prolactina, fatiga y sensación de mareo. Se observó un aumento medio de peso desde la línea basal hasta el punto final (10 mg/día: 2,3 kg; 40 mg/día: 3 kg) con diferencias significativas entre 10 y 40 mg/día. Se registró un aumento en la incidencia de prolactina emergente del tratamiento > 24,2 ng/mL (mujeres) o > 18,77 ng/mL (varones) en todo momento durante la prueba (10mg/día: 31,2%; 20 mg/día: 42,7%; 40 mg/día: 61,1%) con diferencias significativas entre 10 y 40, y entre 20 y 40 mg/día; fatiga (10 mg/día: 1,5%; 20 mg/día: 2,1%; 40 mg/día: 6,6%) con diferencias significativas entre 10 y 40, y entre 20 y 40 mg/día; y sensación de mareo (10 mg/día: 2,6%; 20 mg/día: 1,6%; 40 mg/día: 6,6%) con diferencias significativas entre 20 y 40 mg.

Otros hallazgos observados en los estudios clínicos: Los siguientes hallazgos se basan en los estudios clínicos realizados:

Cambios en los signos vitales: La Olanzapina está relacionada con la hipotensión ortostática y taquicardia.

Aumento de peso: En estudios de 6 semanas de duración controlados con placebo, se informó aumento de peso en el 5,6% de los pacientes bajo tratamiento con Olanzapina, en comparación con el 0,8% de los pacientes bajo tratamiento con placebo. Los pacientes con Olanzapina aumentaron un promedio de 2,8 kg, en comparación con un promedio de pérdida de peso de 0,4 kg en pacientes con placebo; el 29% de los pacientes con Olanzapina aumentaron más de un 7% del peso de la línea basal, en comparación con el 3% de los pacientes con placebo. Una categorización de los pacientes en línea basal sobre la base del índice de la masa corporal o IMC reveló un efecto significativamente mayor en los pacientes con un IMC bajo, en comparación con los pacientes de peso normal o con sobrepeso. No obstante, el aumento de peso fue mayor en todos los 3 grupos de Olanzapina en comparación con el grupo de placebo. Durante el tratamiento de continuación a largo plazo con Olanzapina (un promedio de 238 días de exposición), el 56% de los pacientes con Olanzapina cumplieron con los requisitos para haber ganado más de 7% del peso de línea basal. El promedio de aumento de peso durante el tratamiento a largo plazo fue de 5,4 kg.

Cambios de laboratorio: Una evaluación de la experiencia de pre-marketing para Olanzapina reveló una relación con los aumentos asintomáticos en TGP, TGO y CGT. La administración de Olanzapina también se relacionó con aumentos en la prolactina sérica, con una elevación asintomática del recuento eosinófilo en 0,3% de los pacientes y con un aumento en CPK.

Dada la preocupación acerca de la neutropenia relacionada con otros compuestos psicotrópicos y el hallazgo de leucopenia relacionada con la administración de Olanzapina en varios modelos animales, se prestó mucha atención al examen de los parámetros hematológicos en estudios de pre-marketing con Olanzapina. No se registraron indicaciones de riesgo de padecer neutropenia de importancia clínica relacionada con el tratamiento con Olanzapina en las bases de datos de pre-marketing para esta droga.

En estudios clínicos de pacientes tratados con Olanzapina con niveles aleatorios basales de triglicéridos < de150 mg/dl (N= 659), el 0,5% de los pacientes mostró niveles de triglicéridos >/= 500 mg/dl en algún momento durante los estudios. En los mismos estudios, los pacientes tratados con Olanzapina (N=1.185) tuvieron un incremento promedio de 20 mg/dl en los niveles de triglicéridos a partir de un valor basal de 175 mg/dl.

En estudios controlados con placebo, los pacientes tratados con Olanzapina con niveles aleatorios basales de colesterol < 200 mg/dl (N=1.034) mostraron niveles de colesterol >/= 240 mg/dl en algún momento durante los estudios con una frecuencia mayor que los pacientes tratados con placebo (N=602; 3,6% vs 2,2%, respectivamente).

En esos mismos estudios, los pacientes tratados con Olanzapina (N=2.528) tuvieron un incremento promedio de 0,4 mg/dl en los niveles de colesterol a partir de un valor basal de 203 mg/dl, lo cual fue significativamente diferente en comparación con los pacientes tratados con placebo (N=1.415) que mostraron una disminución promedio de 4,6 mg/dl a partir de un valor basal de 203 mg/dl.

Cambios en el ECG: Las comparaciones entre los grupos para los ensayos controlados con placebo no revelaron diferencias entre Olanzapina/placebo de importancia estadística en las proporciones de pacientes que experimentaron cambios potencialmente importantes en los parámetros, incluyendo QT, QTc e intervalos PR.

La utilización de Olanzapina estuvo relacionada con un aumento promedio en la frecuencia cardíaca de 2,4 latidos por minuto, en comparación con ningún cambio registrado entre los pacientes bajo tratamiento con placebo.

Esta tendencia mínima a padecer taquicardia puede estar relacionada con el potencial de Olanzapina de inducir cambios ortostáticos.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación del ensayo clínico de Olanzapina: A continuación aparece una lista con los términos que reflejan los eventos adversos emergentes del tratamiento que informan los pacientes bajo tratamiento con Olanzapina (con dosis múltiples de > 1 mg/día) en los ensayos clínicos (8.661 pacientes, 4.165 pacientes por año de exposición). Esta lista no incluye aquellos eventos que ya estaban registrados en tablas anteriores o en otra parte, aquellos eventos para los cuales una causa de droga fue remota, aquellos términos de los eventos que eran tan generales que no brindaban información y aquellos eventos que se informaron sólo una vez y que no tuvieron una probabilidad sustancial de ser una amenaza considerable para la salud. Los eventos se categorizan aún más por sistema corporal y se agrupan en orden de disminución de la frecuencia de acuerdo a las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son

aquellos que ocurren en al menos 1/100 pacientes (únicamente aquellos que no estén ya ingresados en los resultados tabulados de los ensayos controlados con placebo aparecen en esta lista); eventos adversos ocasionales son aquellos que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; y eventos adversos excepcionales son aquellos que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Generales: Frecuentes: síndrome gripal, dolor dental. **Ocasionales:** agrandamiento de abdomen, escalofríos,edema facial, lesiones intencionales, malestar general, moniliasis, dolor de cuello, rigidez de cuello, dolor pelviano, fotosensibilidad e intento de suicidio. **Excepcionales:** escalofríos y fiebre, efecto de resaca y muerte súbita.

Sistema cardiovascular: Frecuentes: hipotensión. **Ocasionales:** fibrilación auricular, bradicardia, accidente cerebro vascular, falla cardiaca congestiva, paro cardíaco, hemorragia, palidez, migraña, palpitaciones, vasodilatación y extrasístoles ventriculares. **Excepcionales:** arteritis, falla cardíaca y embolia pulmonar.

Aparato digestivo: Frecuentes: flatulencia, aumento de salivación y sed. **Ocasionales:** disfagia, esofagitis, incontinencia fecal, constipación, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, melena, úlcera bucal, náuseas y vómitos, moniliasis oral, absceso periodontal, hemorragia rectal, estomatitis, edema de lengua y caries. **Excepcionales:** estomatitis aftosa, enteritis, eructos, úlcera esofágica, glositis, íleo, obstrucción intestinal, depósito de grasas en el hígado y pérdida de color de la lengua.

Sistema endocrino: Ocasionales: diabetes mellitus. **Excepcionales:** acidosis diabética, bocio.

Sistema hematológico y linfático: Ocasionales: anemia, cianosis, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, y trombocitopenia. **Excepcionales:** anemia normocítica y trombocitemia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Ocasionales: acidosis, aumento de fosfatasa alcalina, bilirrubinemia,deshidratación, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hipocalemia,hiponatremia, edema de extremidad inferior, y edema de extremidad superior. **Excepcionales:** gota, hipercalemia,hipernatremia, hipoproteinemia, cetosis, e intoxicación hídrica.

Aparato musculoesquelético: Frecuentes: rigidez de articulaciones y tics nerviosos. **Ocasionales**: artritis, artrosis,bursitis, calambres en las piernas, miastenia;**Excepcionales:** dolor óseo, bursitis, miopatía, osteoporosis y artritis reumatoidea.

Sistema nervioso: Frecuentes: sueños anormales, amnesia, delirios, labilidad emocional, euforia, reacción maníaca, parestesia y reacciones esquizofrénicas. **Ocasionales:** aquinesia, abuso de alcohol, reacción antisocial,ataxia, estimulación del SNC, rigidez de rueda dentada, delirio, demencia, despersonalización, disartria, parálisis facial, hipoestesia, hipoquinesia, hipotonía, falta de coordinación, aumento de la líbido, disminución de la líbido, síntomas compulsivo obsesivos, fobias, somatización, abuso de estimulantes, estupor, tartamudez, disquinesia tardía, vértigo y síndrome de abstinencia. **Excepcionales:** parestesia circunocular, coma, encefalopatía neuralgia, neuropatía, nistagmo, parálisis, hemorragia subaracoidea, y abuso de tabaco.

Aparato respiratorio: Frecuentes: disnea. **Ocasionales:** apnea, asma, epistaxis, hemoptisis, hiperventilación, hipoxia,laringitis, y alteración de la voz. **Excepcionales**: atelectasia, hipos, hipoventilación, edema de pulmón, y estridor. **Piel y anexos: Frecuentes:** sudor. **Ocasionales:** alopecia, dermatitis por contacto, piel seca, eczema,rash maculopapular, prurito, seborrea, úlcera de piel, urticaria, y erupción vesículobulosa. **Excepcionales:** hirsutismo, y rash pustuloso.

Sensoriales: Frecuentes: conjuntivitis. **Ocasionales:** trastornos de la acomodación, blefaritis, cataratas, sordera,diplopia, sequedad de ojos, otodinia, hemorragia ocular, inflamación ocular, dolor en los ojos, anormalidad en los músculos oculares, perversión del gusto y tinito. **Excepcionales:** lesión de córnea, glaucoma, queratoconjuntivitis, hipopigmentación macular, miosis, midriasis y depósitos de pigmento en el cristalino.

Aparato urogenital: Frecuentes: vaginitis*. **Ocasionales:** eyaculación anormal*, amenorrea*, dolor en las mamas, cistitis, disminución de la menstruación*, disuria, galactorrea en mujeres*, glucosuria, ginecomastia, hematuria, impotencia*, aumento de la menstruación, menorragia*, metrorragia*, poliuria, síndrome pre-menstrual*,piuria, frecuencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, disfunción urinaria, aumento del fibroide uterino* y hemorragia vaginal*. **Excepcionales:** albuminuria, aumento del tamaño de las mamas, mastitis y oliguria.

(*) Ajustado según el género.

ABUSO DEL FÁRMACO Y DEPENDENCIA

La Olanzapina no es una sustancia controlada.

DEPENDENCIA FISICA Y PSICOLOGICA

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

SOBREDOSIS

Experiencia en humanos: En ensayos antes de la comercialización en los que se inscribieron 3.100 pacientes y/o individuos normales, se identificaron 67 casos de sobredosis aguda accidental o intencional de Olanzapina. En el paciente que tomó la cantidad más grande identificada, o sea, 300 mg, los únicos síntomas que se reportaron fueron somnolencia y dificultad en el habla. Dentro del número limitado de pacientes que se evaluaron en hospitales, dentro de los cuales se incluyó el paciente que tomó 300 mg, no se registraron observaciones que indiquen algún cambio adverso en los parámetros de laboratorio o electrocardiográficos. Los signos vitales estuvieron dentro de los límites normales luego de las sobredosis. En los informes de sobredosis por Olanzapina sola, luego de la comercialización, se informaron síntomas en la mayoría de los casos. En los pacientes sintomáticos, los síntomas con una frecuencia de ≥ del 10% incluyeron agitación/agresividad, disartria, taquicardia, varios síntomas extrapiramidales y un nivel reducido de conciencia que varió entre sedación y coma. Entre los síntomas que se informaron con menos frecuencia se encuentran los siguientes eventos: aspiración, paro cardiopulmonar, arritmias cardíacas (tales como: taquicardia supraventricular, y un paciente que experimentó pausa sinusal con recuperación espontánea del ritmo normal), delirios,síndrome maligno neuroléptico, depresión respiratoria, paro, convulsión, hipertensión e hipotensión. Se han recibido informes de casos fatales en relación con la sobredosis de Olanzapina como única administración. En uno de estos casos fatales, la cantidad de la Olanza

pina ingerida fue posiblemente de sólo 450 mg; no obstante, en otro caso se informó que un paciente logró sobrevivir una ingestión de 1.500 mg de Olanzapina.

Tratamiento de la sobredosis: La participación de múltiples drogas debe ser considerada. En caso de sobredosis,establezca y mantenga una vía aérea y asegure una adecuada oxigenación y ventilación, lo que podría incluir una intubación. Deberá considerarse la posibilidad de realizar lavado gástrico (luego de la intubación, en caso de que el paciente esté inconsciente) y de administrar carbón activado en asociación con un laxante.

La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacciones distónicas de la cabeza y cuello luego de los casos de sobredosis puede generar un riesgo de aspiración con émesis inducida. El control cardiovascular deberá comenzar de inmediato e incluirá el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. No existe un antídoto específico para la Olanzapina. Por lo tanto, deberán tomarse medidas de apoyo adecuadas.

La hipotensión y el colapso circulatorio deberán tratarse con medidas adecuadas tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpatomiméticos. (No use Epinefrina, Dopamina u otros simpatomiméticos con actividad beta-agonista, ya que la estimulación beta-adrenérgica puede empeorar la hipotensión al establecer el bloqueo alfa inducido por la Olanzapina). Deberá continuarse con una adecuada supervisión médica y un buen control hasta que el paciente se recupere.

Información para pacientes: Se recomienda que los médicos discutan los siguientes temas con sus pacientes al recetarles Olanzapina: **Hipotensión ortostática:** se deberá recomendar a los pacientes del riesgo de padecer hipotensión ortostática, en especial durante el período de titulación inicial de la dosis y en relación con el uso de fármacos concomitantes que pueden llegar a potenciar el efecto ortostático de Olanzapina, como por ej; diazepam o alcohol.

Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor: Dado que la Olanzapina tiene el potencial de perjudicar el juicio, el razonamiento o las habilidades motoras, los pacientes deberán tener cuidado al utilizar maquinaria peligrosa, incluyendo los automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con Olanzapina no les genera reacciones adversas.

Embarazo: Se deberá avisar a las pacientes que notifiquen a su médico en caso de quedar embarazadas o de tener la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con Olanzapina.

Lactancia: Se deberá avisar a las pacientes que no amamanten a sus hijos si están bajo tratamiento con Olanzapina.

Medicación concomitante: Se deberá avisar a los pacientes que notifiquen a su médico si están tomando o tienen planeado tomar cualquier algún medicamento bajo receta o de venta libre, ya que cabe la posibilidad de que se presenten interacciones.

Alcohol: Se deberá avisar a los pacientes que eviten la ingesta de alcohol mientras se encuentren bajo el tratamiento con Olanzapina.

Exposición al calor y Deshidratación: Se deberá avisar a los pacientes en relación al cuidado adecuado para evitar la sobreexposición al calor y deshidratación.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O
COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA: HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ:
(011) 4962-6666/2247. HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACION: Conservar en su envase original a temperatura controlada de 25ºC con excursiones permitidas hasta 30ºC.

PRESENTACIONES

APSICO® 2,5: envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.
APSICO® 5: envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.
APSICO® 10: envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta."

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

Fecha de Última Revisión: Abril del 2009

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 53.877

2005120152 A

Neurociencias

Megalabs

Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760 - Buenos Aires
Director Técnico: Gustavo H. Aguirre - Farmacéutico