

TREXOL® OLANZAPINA

COMPRESIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULAS

5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Olanzapina..... 5 mg
Lactosa, celulosa microcristalina,
croscarmelosa sódica, estearato de magnesio,
Opadry YS1-7003 (hidroxipropilmetilcelulosa ,
dióxido de titanio, polietilenglicol, polisorbato 80) y
laca aluminica amarillo de quinolina N° 10 (20 %)..... c.s.

10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Olanzapina..... 10 mg
Lactosa, celulosa microcristalina,
croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y
Opadry YS1-7003..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico. Código ATC N05AH03.

INDICACIONES

Esquizofrenia

La olanzapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV) en pacientes adultos y adolescentes.

Trastorno bipolar tipo I (episodios maniacos o mixtos)

Monoterapia

La olanzapina está indicada para el tratamiento agudo de episodios maniacos o mixtos asociados al trastorno bipolar tipo I (DSM IV) en pacientes adultos y adolescentes.

Terapia adjunta con litio o valproato

La olanzapina está indicada en combinación con litio o valproato en el tratamiento a corto plazo, en adultos, (ensayos clínicos de 6 semanas de duración) de la manía aguda o los episodios mixtos asociados al trastorno bipolar tipo I (DSM IV).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

El mecanismo de acción de la olanzapina, al igual que el de otros fármacos antipsicóticos, permanece desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que los fármacos con eficacia terapéutica en esquizofrenia ejercen su efecto a través de la combinación de acciones antagonicas sobre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos 5-HT₂. El mecanismo de acción por el que la olanzapina es eficaz en la manía aguda y en los episodios mixtos asociados al trastorno bipolar tipo I permanece desconocido.

La olanzapina es un antipsicótico que demuestra un amplio perfil farmacológico a través de su interacción con varios receptores. La olanzapina es un antagonista monoaminérgico selectivo con una alta afinidad de unión por los siguientes receptores: serotoninérgicos 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₆, dopaminérgicos D₁₋₄, histaminérgicos H₁ y adrenérgicos α₁. La olanzapina es un antagonista con afinidad de unión moderada por los receptores serotoninérgicos 5-HT₁ y muscarínicos M₁₋₅. La olanzapina presenta uniones débiles con los receptores GABA_A, BZD y adrenérgicos.

Algunos de los otros efectos tanto terapéuticos como secundarios de la olanzapina se pueden explicar mediante la existencia de antagonismo en otros receptores diferentes de los de la dopamina y del 5HT₂ con afinidades similares. El antagonismo de la olanzapina en los receptores muscarínicos M₁₋₅ puede servir para explicar sus efectos anticolinérgicos. Su antagonismo con los receptores histaminérgicos H₁ puede explicar la somnolencia que se observa con este fármaco. Su antagonismo con los receptores adrenérgicos α₁ puede explicar la hipotensión ortostática que se observa con el mismo.

Farmacocinética

Absorción y distribución: la olanzapina presenta buena absorción en el tracto gastrointestinal luego de su administración por vía oral, alcanzando aproximadamente luego de 6 horas los máximos niveles plasmáticos. La absorción no es afectada por la ingesta de alimentos.

La olanzapina muestra una cinética lineal en todo el rango de dosis. Su vida media oscila en el rango comprendido entre 21 y 54 horas (media 30 horas) y su depuración plasmática aparente está comprendida entre 12 y 47 l/h (media 25 l/h).

La administración de una dosis diaria de olanzapina permite alcanzar el estado de equilibrio en aproximadamente una semana y sus concentraciones plasmáticas, vida media y depuración pueden variar entre individuos en función del hábito tabáquico, género y edad.

La olanzapina tiene distribución amplia en todo el organismo, con un volumen de distribución de aproximadamente 1.000 l. Su unión a proteínas plasmáticas es del 93 % en el rango de concentraciones de aproximadamente 7 a casi 1.000 ng/ml, ligándose principalmente a la albúmina y a la α₁ glicoproteína ácida.

Metabolismo y eliminación: sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático, en donde alrededor del 40 % de la dosis es metabolizada antes de alcanzar la circulación sistémica. Luego de la administración de una dosis única radiomarcada de olanzapina, se recuperó el 7 % de la misma inmodificada, lo que muestra el alto grado de metabolización que sufre este fármaco. Aproximadamente, el 57 y el 30 % de la olanzapina radiomarcada fue recuperada en orina y heces, respectivamente. En plasma, los niveles de olanzapina sólo dan cuenta del 12 % del ABC para la radiactividad total, lo que muestra un nivel significativo de exposición a metabolitos. Luego de la administración de dosis múltiples, los principales metabolitos detectados en el estado de equilibrio fueron el 10-N-glucuronido y el 4'-N-desmetil-olanzapina. Ambos metabolitos carecen de actividad farmacológica a las concentraciones estudiadas.

La olanzapina es metabolizada a nivel hepático principalmente por reacciones de oxidación, mediadas por la actividad enzimática del citocromo P450 (CYP) y por reacciones de glucuronización. Estudios *in vitro* sugieren que los CYP1A2 y 2D6, y el sistema de monooxigenasas que contiene flavinas estarían involucrados en la oxidación de la olanzapina. *In vivo*, la oxidación de la olanzapina mediada por el CYP2D6 representaría una vía metabólica menor, ya que el estado de la isoforma CYP2D6 no afecta el metabolismo de la olanzapina.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro renal: debido a que un alto porcentaje de la dosis administrada de olanzapina se excreta por orina, principalmente como metabolitos, y sólo el 7 % del fármaco es excretado sin cambio alguno, es poco probable que los parámetros farmacocinéticos resulten afectados en forma significativa en pacientes con alteración de la función renal. Las características farmacocinéticas de la olanzapina fueron similares en pacientes normales y en pacientes con alteración de la función renal, por lo que no se requiere ajuste de dosis en estos casos. Además, la olanzapina no es removida por diálisis. El efecto del deterioro renal sobre la eliminación de los metabolitos de la olanzapina no se ha estudiado.

Pacientes con deterioro hepático: aunque es posible que la existencia de disfunción hepática reduzca la depuración de olanzapina, un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática realizado en individuos (n = 6) con cirrosis clínicamente significativa (A y B según la clasificación de Child-Pugh) reveló un efecto poco importante en la farmacocinética de la olanzapina.

Pacientes ancianos: en un estudio que incluyó a 24 sujetos sanos, la vida media plasmática de eliminación fue 1,5 veces superior en sujetos ancianos (≥ 65 años) en comparación con sujetos no ancianos (≤ 65 años). Se debe tener precaución al seleccionar la dosis de olanzapina a administrar a pacientes ancianos, especialmente si existen otros factores que puedan tener influencia en el metabolismo de la droga.

Género: la depuración de la olanzapina es aproximadamente un 30 % menor en mujeres que en hombres. Sin embargo, no existen diferencias aparentes entre hombres y mujeres en términos de efectividad y/o efectos adversos. No se requieren ajustes de dosis en función del género.

Tabaquismo: el clearance de la olanzapina aumenta en un 40 % en sujetos fumadores en comparación con los no fumadores. Sin embargo, no se indican ajustes de dosis de manera rutinaria.

Raza: no se recomiendan ajustes de dosis en función de la raza. Estudios realizados en población china, japonesa y caucásica han mostrado parámetros farmacocinéticos similares entre las distintas razas luego de los ajustes en función del peso corporal.

Efectos combinados: la combinación de factores tales como: la edad, el tabaquismo y el sexo de los pacientes, puede causar diferencias farmacocinéticas sustanciales en las poblaciones. La depuración en hombres jóvenes fumadores, por ejemplo, puede ser 3 veces mayor que en mujeres no fumadoras de edad avanzada. Es posible que se requieran modificaciones posológicas en pacientes con una combinación de factores que hagan más lento el metabolismo de la olanzapina (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Adolescentes (13 a 17 años): en los estudios clínicos, la mayoría de los participantes adolescentes eran no fumadores y con un peso corporal promedio menor que la población adulta, por lo que se detectó una mayor exposición a la olanzapina.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Esquizofrenia

Adultos

Selección de dosis: la dosis inicial recomendada para olanzapina es de 5 a 10 mg/día, administrada como una sola toma diaria independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual, con aumentos o disminuciones de 5 mg en intervalos no menores a una semana. Se recomienda que el aumento de la dosis por encima de la dosis diaria habitual de 10 mg/día sea efectuado sólo después de una adecuada evaluación clínica. No se recomienda el uso de dosis superiores a 20 mg/día de olanzapina.

Consideraciones de dosificación en poblaciones especiales: puede considerarse una dosis inicial de 5 mg/día cuando los factores clínicos lo justifiquen (pacientes debilitados, pacientes con predisposición a reacciones hipotensivas). También puede considerarse una dosis inicial de 5 mg/día en pacientes que presentan una combinación de factores (sexo femenino, paciente geriátrico, no fumador) que podrían retardar el metabolismo de la olanzapina o en pacientes más sensibles a los efectos de la misma. En los casos que sea necesario, el ajuste de dosis deberá realizarse con precaución.

Tratamiento de mantenimiento: el médico que elija usar olanzapina por períodos prolongados, deberá reevaluar periódicamente la utilidad de la terapia a largo plazo.

Adolescentes

Selección de dosis: la olanzapina debe administrarse en una toma diaria, con o sin alimentos, con una dosis de inicio de 2,5 a 5 mg/día, hasta alcanzar la dosis recomendada de 10 mg diarios. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual, con aumentos o disminuciones de 2,5 a 5 mg en intervalos no menores a una semana. No se recomienda el uso de dosis superiores a 20 mg/día de olanzapina.

Tratamiento de mantenimiento: la eficacia de la olanzapina para el tratamiento de mantenimiento en esta población no ha sido específicamente estudiada. En estos casos se recomienda utilizar la mínima dosis necesaria para alcanzar la remisión. El médico que elija usar olanzapina por períodos prolongados, deberá reevaluar periódicamente la utilidad de la terapia a largo plazo.

Manía aguda o episodios mixtos asociados al trastorno bipolar tipo I

Adultos

Selección de dosis: la dosis inicial recomendada para olanzapina es de 10 a 15 mg administrada una vez al día como monoterapia, o de 10 mg administrados una

vez al día en terapia combinada con litio o valproato. La olanzapina puede ser administrada independientemente de la comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 5 a 20 mg/día. Los ajustes de dosis (aumento o disminución), si están indicados, generalmente deben tener lugar a razón de 5 mg sólo después de una adecuada evaluación clínica y deberían ocurrir en períodos de tiempo no menores de 24 horas. No han sido estudiadas dosis superiores a 20 mg diarios de olanzapina en ensayos clínicos controlados.

Tratamiento de mantenimiento: los pacientes que han venido recibiendo olanzapina en monoterapia para el tratamiento de la manía aguda o de episodios mixtos, pueden continuar con la terapia para el tratamiento de mantenimiento, como lo han demostrado resultados provenientes de un ensayo controlado. El médico que decida usar TREXOL® por períodos prolongados, deberá reevaluar periódicamente la utilidad de la terapia a largo plazo.

Adolescentes

Selección de dosis: la olanzapina debe administrarse en una toma diaria, con o sin alimentos, con una dosis de inicio de 2,5 a 5 mg/día, hasta alcanzar la dosis recomendada de 10 mg diarios. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual, con aumentos o disminuciones de 2,5 a 5 mg en intervalos no menores a una semana. No han sido estudiadas dosis superiores a 20 mg diarios de olanzapina en ensayos clínicos controlados.

Tratamiento de mantenimiento: la eficacia de la olanzapina para el tratamiento de mantenimiento en esta población no ha sido específicamente estudiada. En estos casos se recomienda utilizar la mínima dosis necesaria para alcanzar la remisión. El médico que elija usar olanzapina por períodos prolongados, deberá reevaluar periódicamente la utilidad de la terapia a largo plazo.

Pacientes ancianos

En pacientes mayores de 65 años pueden considerarse dosis de inicio más bajas (5 mg).

Pacientes con deterioro hepático o renal

Se deberá considerar la utilización de dosis de inicio más bajas (5 mg) en pacientes con deterioro hepático o renal. En casos de insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase A o B), la dosis de inicio recomendada es de 5 mg diarios y, de ser necesario, deberá incrementarse con precaución.

CONTRAINDICACIONES

TREXOL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Seguridad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia: los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen un mayor riesgo de muerte que los pacientes que reciben placebo. El uso de olanzapina no está aprobado para el tratamiento de psicosis y/o disturbios de la conducta relacionados con demencia en pacientes de edad avanzada, no recomendándose su empleo en este grupo de pacientes debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular.

Un metaanálisis de estudios clínicos randomizados efectuados en pacientes ancianos con demencia tratados con olanzapina o placebo, mostró un riesgo de accidente vascular 3 veces superior en los pacientes que recibieron olanzapina en comparación con los que recibieron placebo. En los mismos estudios clínicos se detectó una incidencia de muerte 2 veces superior (3,5 vs 1,5 %, respectivamente) a la observada en el grupo de pacientes que recibieron placebo y ésta no estuvo asociada a la dosis de la olanzapina o a la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pudieron predisponer a estos pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen: edad (> 65 años), disfgia, sedación, malnutrición, condiciones pulmonares (por ejemplo neumonía, con o sin aspiración) y uso concomitante de benzodiazepinas. Este medicamento no debe ser usado para el tratamiento de los síntomas conductuales de la demencia. Se debe considerar el mayor riesgo de eventos cerebrovasculares asociados al uso de olanzapina en pacientes con antecedentes de infarto cerebral, accidente isquémico transitorio o con factores de riesgo tales como: hipertensión, diabetes, tabaquismo y fibrilación auricular.

Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo ataques en pacientes de edad avanzada con demencia: en estudios clínicos con olanzapina en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia, se han reportado eventos adversos cerebrovasculares (por ejemplo accidente cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó 3 veces el número de eventos adversos cerebrovasculares en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1,3 vs 0,4 %, respectivamente). Estos eventos adversos cerebrovasculares se presentaron en pacientes con condiciones médicas simultáneas y/o medicamentos concomitantes, habiendo una asociación temporal con eventos adversos cerebrovasculares. Como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina, fueron identificados la edad mayor de 75 años y la demencia de tipo vascular/mixta. La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis y/o disturbios de conducta relacionados con demencia.

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

Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM): constituye un complejo potencialmente fatal cuya ocurrencia está asociada al empleo de drogas antipsicóticas, incluyendo la olanzapina. Las características clínicas del cuadro son hiperpirexia, rigidez muscular, confusión mental e inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia y disritmia cardíaca). La presencia de manifestaciones clínicas de SNM requieren la discontinuación de todas las drogas antipsicóticas, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes mellitus: existe una mayor prevalencia de diabetes en pacientes con esquizofrenia. Se han registrado episodios de hiperglucemia, en algunos casos extrema, y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o la muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo la olanzapina. Es difícil evaluar la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las alteraciones de la glucemia, no sólo por la posibilidad de que exista un riesgo mayor subyacente de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia, sino por la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general.

Dados estos factores que complican el cuadro, no es posible comprender en su totalidad la relación entre el empleo de antipsicóticos atípicos y los efectos adversos relacionados con la hiperglucemia, aunque, los estudios epidemiológicos sugieren que existe un mayor riesgo de episodios adversos relacionados con hiperglucemia en pacientes tratados con estos fármacos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben evaluarse periódicamente, a fin de detectar un deterioro en el control de la glucemia.

Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo obesidad, historia familiar de diabetes) que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un examen de glucemia en ayunas al comienzo de la terapia y periódicamente durante el tratamiento.

Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser evaluado en busca de síntomas de hiperglucemia tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve al suspender el antipsicótico; sin embargo, algunos pacientes tienen que continuar el tratamiento antidiabético a pesar de haber suspendido el fármaco bajo sospecha.

Hiperlipidemia: se han observado alteraciones del perfil lipídico con el tratamiento con olanzapina. Se han detectado elevaciones de los triglicéridos, en ocasiones bastante significativas (> 500 mg/dl) e incrementos modestos del colesterol total en pacientes en tratamiento con olanzapina. Se recomienda el monitoreo periódico del perfil lipídico durante el uso de este fármaco.

Aumento de peso: se ha detectado aumento de peso clínicamente significativo durante el tratamiento con olanzapina. Antes de iniciar el tratamiento con este fármaco, deberá evaluarse en cada caso las posibles consecuencias de un potencial aumento de peso. Los pacientes en tratamiento con olanzapina deberán monitorear su peso de manera periódica.

Disquisneas tardías: los pacientes tratados con antipsicóticos pueden desarrollar un síndrome que consiste en movimientos disquinéticos involuntarios potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia de este síndrome parece ser mayor entre personas de edad avanzada, especialmente del sexo femenino, es imposible fiarse en los cálculos de prevalencia para predecir, al comienzo del tratamiento con antipsicóticos, cuáles pacientes son propensos a desarrollar este cuadro. Se desconoce si diversos antipsicóticos difieren en cuanto a su potencial para causar disquisnea tardía. En estudios clínicos comparativos con olanzapina por vía oral, de un año de duración o menos, el tratamiento con este fármaco se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de disquisnea emergente del tratamiento. Sin embargo, el riesgo de disquisnea tardía aumenta con la exposición a largo plazo a la medicación antipsicótica y, por consiguiente, si en un paciente tratado con olanzapina aparecen signos o síntomas de disquisnea tardía, deberá considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden deteriorarse temporalmente o incluso surgir después de la discontinuación del tratamiento. Teniendo en cuenta lo anterior, la olanzapina se debe recetar de tal manera que se reduzca la aparición de disquisnea tardía en la medida de lo posible. El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse en general para pacientes (1) que sufren de una enfermedad crónica cuya respuesta a los agentes antipsicóticos es conocida y (2) para quienes no se dispone de terapias alternativas igualmente eficaces pero potencialmente menos nocivas o en quienes el uso de las mismas no es apropiado. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y el período más corto de tratamiento que logren una respuesta clínica satisfactoria. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Hipotensión ortostática: puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y en algunos pacientes síncope, en especial durante el período inicial de titulación de dosis, probablemente como reflejo de sus propiedades antagonistas α₁ adrenérgicas.

Debe ser utilizada con particular precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular y condiciones que pudieran predisponer a los pacientes a presentar hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con drogas antihipertensivas) en los cuales el síncope, la hipotensión y/o la bradicardia pueden aumentar los riesgos del paciente.

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

Disfagia: se han asociado alteraciones en la motilidad del esófago y aspiración con el uso de drogas antipsicóticas. La olanzapina y otras drogas antipsicóticas

deben ser usadas cuidadosamente en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Convulsiones: al igual que con otras drogas antipsicóticas, la olanzapina deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o que presenten situaciones que puedan disminuir el umbral convulsivo.

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

Regulación de la temperatura corporal: la alteración de la capacidad para reducir la temperatura corporal ha sido atribuida a los agentes antipsicóticos. Debe realizarse un apropiado cuidado cuando se prescribe olanzapina a pacientes que pueden experimentar condiciones que contribuyen a una elevación de la temperatura corporal central, tales como: actividad física intensa, exposición a elevadas temperaturas, que reciben medicación concomitante con actividad anticolinérgica o sean proclives a la deshidratación.

Pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica del uso de olanzapina en pacientes con enfermedades clínicas concomitantes es limitada. La olanzapina presenta *in vitro* afinidad por los receptores muscarínicos. La experiencia durante los trabajos clínicos reveló una baja incidencia de eventos anticolinérgicos. No obstante, como la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedad concomitante es limitada, se recomienda tener precaución cuando se la prescribe a pacientes con hipertrofia de próstata o ileo paralítico, glaucoma de ángulo estrecho y afecciones relacionadas.

La olanzapina no ha sido extensamente evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto agudo de miocardio o angina inestable. Además, debido a que el uso de olanzapina se ha asociado con la aparición de hipotensión ortostática, deberá utilizarse con precaución en pacientes cardíacos.

Hiperprolactinemia: tal como otras drogas que antagonizan los receptores D₂, la olanzapina eleva los niveles de prolactina y una discreta elevación persiste durante el tratamiento crónico.

Abuso y drogadependencia - Dependencia física y psicológica: en estudios diseñados buscando abuso y dependencia en animales, la olanzapina mostró tener efectos depresivos agudos sobre el sistema nervioso central pero potencial escaso o nulo de abuso y dependencia. La olanzapina no ha sido sistemáticamente estudiada en humanos sobre su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Como consecuencia los pacientes deberán ser interrogados sobre antecedentes de abuso de drogas y los mismos deberán ser cuidadosamente observados sobre la presencia de mal uso o abuso de la olanzapina (desarrollo de tolerancia, aumento en la dosis o síndrome de "búsqueda de drogas").

Interacciones medicamentosas

Efecto de otras drogas sobre la olanzapina

Inductores e inhibidores del CYP1A2: el metabolismo de la olanzapina puede verse afectado por inductores o inductores de las isoformas del citocromo P450, especialmente la actividad del CYP1A2. Los agentes que inducen el CYP1A2 o la glucoronil transferasa, tales como el omeprazol y la rifamicina, pueden causar un aumento en la depuración de olanzapina. El clearance de la olanzapina fue incrementado por el tabaco y la administración concomitante de carbamazepina, de quienes se sabe inducen la actividad del CYP1A2.

Los inhibidores del CYP1A2 (por ejemplo: fluvoxamina) podrían inhibir potencialmente la eliminación de la olanzapina.

Debido a que la olanzapina es metabolizada por múltiples sistemas enzimáticos, la inhibición de una sola enzima no disminuye de manera apreciable la depuración del fármaco. Por lo tanto, tal vez sea necesario considerar un aumento de la dosis (para inducción) o una disminución de la dosis (para inhibición) cuando se administran fármacos específicos.

Fluvoxamina: la fluvoxamina, un inhibidor del citocromo CYP1A2, disminuye la depuración de la olanzapina. Esto produce un aumento promedio en el nivel de C_{max} de olanzapina del 54 % en mujeres no fumadoras y del 77 % en hombres fumadores luego de tomar fluvoxamina. El aumento promedio en el Área Bajo la Curva (ABC) de la olanzapina es de 52 y 108 %, respectivamente. Se deberán considerar dosis más bajas de olanzapina en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con fluvoxamina.

Carbamazepina: el tratamiento con carbamazepina (200 mg, 2 veces por día) causa un aumento de aproximadamente un 50 % en la depuración de la olanzapina. Este aumento es probablemente debido al hecho de que la carbamazepina es un potente inductor del CYP1A2. Dosis diarias más altas de carbamazepina pueden causar un mayor incremento en la depuración de la olanzapina.

Cimetidina y antiácidos: dosis únicas de cimetidina (800 mg) o aluminio y magnesio contenido en antiácidos no afectan la biodisponibilidad oral de la olanzapina.

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

Inhibidores del CYP2D6: Fluoxetina: la fluoxetina (dosis única de 60 mg o 60 mg/día durante 8 días) produce un pequeño aumento (media de 16 %) en la concentración máxima de olanzapina y una pequeña disminución (media de 16%) en la eliminación de olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad global entre los individuos y, por lo tanto, no se recomienda habitualmente hacer modificaciones de la dosis.

Warfarina: una dosis de 20 mg no afecta la farmacocinética de la olanzapina.

Carbón: la administración de 1 g de carbón activado reduce la C_{max} y el área bajo la curva de la olanzapina en alrededor de un 60 %. A raíz de que los niveles pico de droga no son obtenidos hasta alrededor de 6 horas después de una dosis, el carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis.

Efectos de la olanzapina sobre otras drogas

Fármacos de acción a nivel del Sistema Nervioso Central

Fármacos Antihipertensivos: la olanzapina tiene una actividad antagonista α₁ adrenérgica. Se debe tener cuidado en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos que disminuyen la presión sanguínea por mecanismos diferentes al antagonismo α₁ adrenérgico.

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

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

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

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

Efectos de olanzapina sobre los sistemas enzimáticos de metabolización

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

Imipramina: la administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética de la imipramina o de su metabolito activo desipramina.

Warfarina: la administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética de la warfarina.

Diazepam: la administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la cinética del diazepam y de su metabolito activo N-desmetildiazepam. No obstante, la coadministración de diazepam con olanzapina potenció la hipotensión ortostática que se observa con el uso de olanzapina.

Alcohol: la administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la cinética del etanol. No obstante, la coadministración de etanol con olanzapina potenció la hipotensión ortostática que se observa con el uso de olanzapina.

Biperideno: la administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la cinética del biperideno.

Teofilina: la administración de dosis múltiples de olanzapina no afectó la farmacocinética de la teofilina ni de sus metabolitos.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Sobre la base de los resultados de los ensayos realizados en ratones y en ratas, se llegó a la conclusión de que la olanzapina no es carcinogénica. Se ha observado una incidencia aumentada de adenocarcinomas mamarios en ratas y ratones hembra, hallazgo común en roedores tratados con drogas que aumentan la secreción de prolactina y que no tiene importancia directa en humanos.

La olanzapina no mostró potencial mutagénico en toda la serie de pruebas estándar, las cuales incluyeron pruebas de mutación bacteriana y pruebas en mamíferos *in vitro* e *in vivo*.

En estudios realizados en animales, la olanzapina no tuvo efectos teratogénicos. En la progenie de ratas tratadas con olanzapina, se observó retardo en el desarrollo fetal y disminuciones transitorias en los niveles de actividad de la progenie.

Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con olanzapina en mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las mujeres que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o intentan quedarlo mientras reciben olanzapina. Dado que los estudios realizados en reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, la olanzapina debe utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial sobre la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

El efecto de la olanzapina en el trabajo de parto y alumbramiento aún no ha sido establecido.

Se desconoce si la olanzapina se excreta en la leche humana. Se debe recomendar a las pacientes que interrumpen el amamantamiento si están recibiendo olanzapina.

Empleo en niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la droga en pacientes menores de 13 años.

Empleo en pacientes de edad avanzada

Estudios en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia han sugerido que en esta población podría haber un perfil de tolerabilidad totalmente diferente en comparación con pacientes más jóvenes con esquizofrenia. Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen un mayor riesgo de muerte que los pacientes que reciben placebo. La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionadas con demencia.

Uso en insuficiencia hepática

Se debe tener precaución en pacientes con transaminasas elevadas, en pacientes con signos y síntomas de deterioro hepático, en pacientes con enfermedades preexistentes asociadas con reserva funcional hepática limitada y en pacientes que reciben drogas potencialmente hepatotóxicas.

EVENTOS ADVERSOS

Los datos que se presentan a continuación resumen los distintos eventos adversos y su incidencia, identificados durante los ensayos clínicos realizados.

En las siguientes tablas se presentan los eventos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de olanzapina (incidencia ≥ 5 %) y que no se presentaron con una incidencia similar en pacientes que recibieron placebo (la incidencia de eventos adversos en pacientes tratados con olanzapina fue de al menos el doble en comparación con los pacientes que recibieron placebo).

Tabla 1: Reacciones adversas más comunes emergentes del tratamiento con olanzapina en ensayos clínicos de 6 semanas (Esquizofrenia)

Evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportó un evento adverso	
	Olanzapina (n=248)	Placebo (n=118)
Hipotensión postural	5	2
Constipación	9	3
Aumento de peso	6	1
Mareos	11	4
Trastornos de la personalidad	8	4
Acatisia	5	1

Tabla 2: Reacciones adversas más comunes emergentes del tratamiento con olanzapina en ensayos clínicos de 3 y 4 semanas (Trastorno Bipolar tipo I – Episodios maníacos o mixtos)

Evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportó un evento adverso	
	Olanzapina (n=125)	Placebo (n=129)
Astenia	15	6
Boca seca	22	7
Constipación	11	5
Dispepsia	11	5
Aumento de apetito	6	3
Somnolencia	35	13
Mareos	18	6
Temblor	6	3

En la siguiente tabla se enumeran los eventos adversos identificados en ensayos clínicos controlados con placebo, realizados en pacientes con trastorno bipolar tipo I, que recibieron olanzapina en combinación con litio o valproato como tratamiento coadyuvante (la incidencia de eventos adversos en pacientes tratados con olanzapina fue ≥ 5 %, y de al menos el doble en comparación con los pacientes que recibieron placebo).

Tabla 3: Reacciones adversas más comunes emergentes del tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato en ensayos clínicos de 6 semanas (Trastorno Bipolar tipo I – Episodios maníacos o mixtos)

Evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportó un evento adverso	
	Olanzapina (n=229)	Placebo (n=115)
Boca seca	32	9
Aumento de peso	26	7
Aumento de apetito	24	8
Mareos	14	7
Dorsalgia	8	4
Constipación	8	4
Trastorno del habla	7	1
Aumento de la salvación	6	2
Amnesia	5	2
Parestesias	5	2

Los tipos de efectos adversos observados en pacientes adolescentes tratados con olanzapina fueron similares a los observados en pacientes adultos. La siguiente tabla resume los efectos adversos y su incidencia (≥ 5 %, y de al menos el doble en comparación con los pacientes que recibieron placebo) identificados durante los ensayos clínicos en pacientes adolescentes (edades entre 13 y 17 años) con esquizofrenia o trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos).

Tabla 4: Reacciones adversas emergentes del tratamiento con olanzapina en ensayos clínicos en pacientes adolescentes (13 a 17 años) con Esquizofrenia o Trastorno Bipolar tipo I (Episodios maníacos o mixtos)

Evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportó un evento adverso			
	% de pacientes con esquizofrenia (ensayos clínicos de 6 semanas)		% de pacientes con trastorno bipolar (ensayos clínicos de 3 semanas)	
	Olanzapina (n=72)	Placebo (n=35)	Olanzapina (n=107)	Placebo (n=54)
Sedación	39	9	48	9
Aumento de peso	31	9	29	4
Cefalea	17	6	17	17
Aumento de apetito	17	9	29	4
Mareos	8	3	7	2
Dolor abdominal	6	3	6	7
Dolor en extremidades	6	3	5	0
Fatiga	3	3	14	6
Boca seca	4	0	7	0

Signos vitales y pruebas de laboratorio

Cambios en signos vitales: el empleo de olanzapina por vía oral se ha asociado con hipotensión ortostática y taquicardia en ensayos clínicos controlados.

Cambios en pruebas de laboratorio: excepcionalmente, se observaron aumentos asintomáticos transitorios de las transaminasas hepáticas ALT y AST. Ocasionalmente, se ha observado en los ensayos clínicos niveles de glucemia ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día (indicador de diabetes potencial) y glucemias ≥ 160 mg/dl pero < 200 mg/dl en cualquier momento del día (indicador de hiperglucemia potencial) en pacientes con niveles de glucemia basal ≤ 140 mg/dl.

En estudios clínicos en pacientes tratados con olanzapina con niveles basales de triglicéridos < 150 mg/dl, el 0,5 % de los pacientes registraron valores ≥ 500 mg/dl (en cualquier momento del estudio). En estos mismos estudios, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron un aumento medio de 20 mg/dl de triglicéridos, desde un valor medio de línea de base de 175 mg/dl.

En estudios clínicos controlados con placebo, los pacientes tratados con olanzapina con niveles basales de colesterol < 200 mg/dl, tuvieron valores ≥ 240 mg/dl en cualquier momento durante las pruebas, con una frecuencia mayor que los pacientes tratados con placebo (3,6 vs 2,2 %, respectivamente).

En estos mismos estudios, los pacientes tratados con olanzapina registraron un incremento promedio de 0,4 mg/dl en los niveles de colesterol desde un valor medio basal de 203 mg/dl, que fue significativamente diferente en comparación con el de los pacientes tratados con placebo, los cuales experimentaron una disminución media de 4,6 mg/dl desde el mismo valor medio basal.

Cambios electrocardiográficos: los datos agrupados provenientes de estudios clínicos realizados en adultos y adolescentes que recibieron olanzapina, no mostraron diferencias significativas en los distintos parámetros electrocardiográficos evaluados en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El uso de olanzapina se asoció con un aumento medio de la frecuencia cardíaca en comparación con el placebo (adultos: + 2,4 latidos por minuto vs ningún cambio en pacientes que recibieron placebo; adolescentes + 6,3 latidos por minuto vs 5,1 latidos por minuto en el grupo placebo). Este aumento de la frecuencia cardíaca puede estar relacionado con el potencial de la olanzapina para inducir cambios ortostáticos.

SOBREDOSIFICACION

Signos y síntomas: los síntomas más comunes (incidencia ≥ 10 %) reportados por sobredosis de olanzapina incluyen: taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y disminución del nivel de conciencia que va desde la sedación al coma. Otras secuelas clínicamente significativas de la sobredosis de olanzapina incluyen delirio, convulsiones, posible SNM, depresión respiratoria, aspiración, hiper o hipotensión, arritmia cardíaca (< 2 % de los casos de sobredosis) e insuficiencia cardiopulmonar.

Se han reportado casos fatales con sobredosis agudas tan bajas como 450 mg pero también se ha reportado supervivencia luego de una sobredosis aguda de 1.500 mg.

Manejo de la sobredosis: no existe antídoto específico para la olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Se pueden utilizar los métodos convencionales de tratamiento de sobredosis (lavado gástrico, administración de carbón activado). La administración concomitante de carbón activado reduce la biodisponibilidad oral de la olanzapina en un 50 a 60 %. Deberá instituirse tratamiento sintomático y monitoreo de la función de los órganos vitales de acuerdo a la presentación clínica, incluyendo tratamiento de la hipotensión y colapso circulatorio y soporte de la función respiratoria. No utilizar epinefrina, dopamina u otro agente simpaticomimético con actividad agonista β ya que la estimulación β adrenérgica puede empeorar la hipotensión.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

TREXOL® 5 mg: envases con 28 comprimidos recubiertos.

TREXOL® 10 mg: envases con 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 03.12.