

Folleto de información al Profesional

Psitab 5 & 10 mg Comprimidos

1. Denominación

Psitab 5 mg ó 10 mg comprimidos
Disponible en envases de 7 a 90 comprimidos

2. Composición

Cada comprimido contiene olanzapina benzoato equivalente a 5 mg o 10 mg de olanzapina (base libre).

Excipientes: Fosfato dicálcico; celulosa microcristalina; glicolato sódico de almidón tipo A; estearato de magnesio.

3. Forma farmacéutica

Comprimido

Comprimidos, amarillo claro, redondos, biconvexos. Los comprimidos están grabados con la leyenda "OPN" y "5" ó "10" en un lado y "bza" en el otro lado.

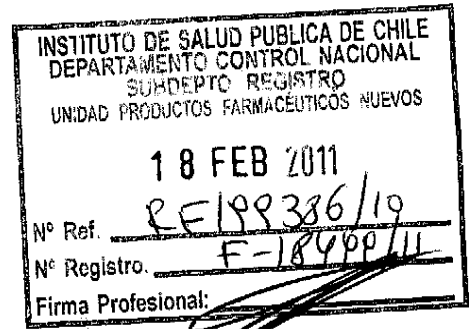
4. Indicaciones

Indicada para el tratamiento agudo y de mantención de la esquizofrenia y de otras psicosis donde se destacan síntomas positivos (por ejemplo delirios, alucinaciones trastornos de pensamiento, hostilidad y desconfianza) y/o síntomas negativos (ejemplo disminución afectiva, aislamiento emocional y social, pobreza del lenguaje). La Olanzapina también mejora los síntomas afectivos secundarios frecuentemente asociados con la esquizofrenia y otras alteraciones relacionadas. La Olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento continuo en pacientes que han demostrado respuesta al tratamiento inicial. En combinación con el litio o valproato en el tratamiento a corto plazo, de la manía aguda o episodios mixtos en el desorden bipolar tipo I, con o sin rasgos psicóticos y con o sin cursos cíclicos rápidos en los pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia. Para la prevención de la recurrencias en pacientes con desorden bipolar tipo I y que han respondido adecuadamente a la Olanzapina, en un episodio maniaco o mixto agudo, ya sea como monoterapia o en combinación.

5 Posología y método de administración

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

Episodio maniaco: La dosis inicial es 15 mg como una dosis única diaria en monoterapia o 10 mg diarios en terapia de combinación.



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref: RF199386/10

Reg. ISP N° F-18499/11

Prevención de la recurrencia en desorden bipolar: La dosis inicial recomendada es 10 mg/día. Para pacientes quienes han estado recibiendo olanzapina para tratamiento de episodio maníaco, continuar la terapia para prevención de la recurrencia en la misma dosis. Si un nuevo episodio depresivo, maniaco, o mixto ocurre, el tratamiento con olanzapina deberá ser continuado (con optimización de la dosis según necesidad), con terapia suplementaria para tratar síntomas del humor, como indicado clínicamente.

Durante el tratamiento para esquizofrenia, episodio maníaco y prevención de recurrencia en desorden bipolar, la dosis diaria puede ser subsecuentemente ajustada sobre la base de un status clínico individual dentro del rango 5-20 mg/día. Un incremento a una dosis mayor que la dosis inicial recomendada es aconsejable solamente después de reevaluación clínica apropiada y deberá generalmente ocurrir en intervalos de no menos de 24 horas y en incrementos de 5 mg. Olanzapina puede ser dada sin cuidado de las comidas dado que la absorción no es afectada por los alimentos. Disminución gradual de la dosis deberá ser considerada cuando se discontinúe olanzapina.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

No hay experiencia en niños.

Adultos mayores: Una dosis inicial más baja (5 mg/día) no es rutinariamente indicada pero deberá ser considerada para aquellos pacientes de 65 años o más cuando factores clínicos lo justifiquen.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: Una dosis inicial más baja (5 mg) deberá ser considerada para tales pacientes. En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, Child-Pugh Clase A o B), la dosis inicial deberá ser 5 mg y solamente incrementada con precaución.

Sexo: La dosis inicial y el rango de dosis no requieren ser rutinariamente alterados para pacientes femeninos en relación a pacientes masculinos.

Fumadores: La dosis inicial y el rango de dosis no requieren ser rutinariamente alterados para no fumadores en relación a fumadores.

Cuando más de un factor está presente el cual puede resultar en un metabolismo mas bajo (género femenino, edad geriátrica, no fumador), consideración deberá ser dada para la disminución de la dosis inicial. Escalamiento de dosis, cuando es indicada, deberá ser conservadora en tales pacientes.

6 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a olanzapina o a alguno de los excipientes. Pacientes con riesgo conocido por glaucoma de ángulo estrecho.

7 Advertencias y precauciones especiales de uso

Hiperglicemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma ha sido reportada muy raramente, incluyendo algunos casos fatales. En algunos casos, un incremento previo en el peso corporal ha sido reportado el cual puede ser un factor predisponente. Monitoreo clínico apropiado es aconsejable

particularmente en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

Hiperglicemia y diabetes mellitus

Se ha reportado hiperglicemia, en algunos casos asociado a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos. No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglicemia, como tampoco el riesgo asociado. Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (obesos o historia familiar de diabetes) deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman este tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto la aparición de síntomas que sugieran hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglicemia, se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos la hiperglicemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco, sin embargo en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

Síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, tremor, ansiedad, náusea, o vómitos han sido reportados muy raramente (<0,01%) cuando olanzapina es suspendida abruptamente. Reducción gradual de la dosis deberá ser considerada cuando se discontinúe olanzapina.

Enfermedades concomitantes: Mientras olanzapina demostró actividad anticolinérgica *in vitro*, la experiencia durante los estudios clínicos reveló una baja incidencia de eventos relacionados. Sin embargo, como la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, precaución es aconsejable cuando se prescribe para pacientes con hipertrofia prostática o íleo paralítico y condiciones relacionadas.

El uso de olanzapina en el tratamiento de psicosis asociada a agonista de dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson no es recomendado. En estudios clínicos, el empeoramiento de sintomatología Parkinsoniana y alucinaciones fueron reportadas muy comúnmente y más frecuentemente que con placebo, y olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de síntomas psicóticos. En estos estudios, los pacientes fueron inicialmente requeridos a ser estables a la más baja dosis efectiva de medicamentos anti-Parkinsonianos (agonista de dopamina) y a permanecer en el mismo medicamento anti-Parkinsoniano y dosis durante todo el estudio. Olanzapina fue iniciada a 2,5 mg/día y titulada a un máximo de 15 mg/día basado en el juicio del investigador.

Pacientes geriátricos con demencia

Los pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas presentaron una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 17 ensayos realizados con antipsicóticos atípicos. En tales ensayos la incidencia de mortalidad fue del 4,5% para los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6% para los pacientes tratados con placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, falla cardíaca o muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía). Se

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref: RF199386/10

Reg. ISP N° F-18499/11

debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia.

Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de psicosis relacionada a demencia y/o alteraciones conductuales y no está recomendada para uso en este grupo particular de pacientes debido a un aumento de mortalidad y el riesgo de accidente cerebrovascular. En estudios clínicos controlados con placebo (6-12 semanas de duración) de pacientes ancianos (edad promedio 78 años) con psicosis relacionada a demencia y/o alteraciones conductuales, hubo un incremento de 2 veces en la incidencia de muerte en pacientes tratados con olanzapina comparado a pacientes tratados con placebo (3,5% vs. 1,5% , respectivamente). La mayor incidencia de muerte no estuvo asociada con la dosis de olanzapina (promedio dosis diaria de 4,4mg) o duración del tratamiento. Factores de riesgo que pueden predisponer esta población de pacientes a mortalidad incrementada incluyen edad >65 años, disfagia, sedación, mala nutrición y deshidratación, condiciones pulmonares (ej., neumonía, con o sin aspiración), o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo, la incidencia de muerte fue mayor en pacientes tratados con olanzapina que en pacientes tratados con placebo independiente de estos factores de riesgo.

En los mismos estudios clínicos, eventos adversos cerebrovasculares (CVAE ej., infarto cerebral, ataque isquémico transiente), incluyendo muertes, fueron reportados. Hubo un incremento de 3 veces en CVAE en pacientes tratados con olanzapina comparado a pacientes tratados con placebo (1,3% vs. 0,4%, respectivamente). La totalidad de los pacientes tratados con olanzapina y tratados con placebo quienes experimentaron un evento cardiovascular tuvieron factores de riesgo preexistentes. La edad >75 años y demencia de tipo vascular/mixta fueron identificados como factores de riesgo para CVAE en asociación con tratamiento de olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos estudios.

Eventos adversos cerebrovasculares (EAC)

En ensayos controlados con placebo realizados en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo muertes en los que fueron tratados con risperidona/olanzapina/aripiprazol en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Se les aconseja a los médicos evaluar los riesgos y beneficios del uso de risperidona/olanzapina/aripiprazol en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, teniendo en cuenta los factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares en el paciente individual. Los pacientes/cuidadores deben tener la precaución de informar de inmediato signos o síntomas de EAC potenciales, tales como repentina debilidad o entumecimiento en la cara, brazos o piernas, y problemas del lenguaje o la visión, debiéndose discontinuar el tratamiento. Además, se debe tener precaución al prescribir risperidona/olanzapina/aripiprazol a pacientes con demencia con co-morbilidades vasculares, tales como hipertensión o enfermedad cardiovascular, diabetes, tabaquismo, fibrilación auricular, etc.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Debido a estos hallazgos de mayor riesgo de eventos adversos cerebrovasculares como así también a los resultados del meta-análisis de los antipsicóticos que sugieren un posible aumento en la mortalidad por cualquier causa, el tratamiento sintomático con risperidona/olanzapina/aripiprazol en pacientes geriátricos con demencia se debe restringir al tratamiento de síntomas psicóticos severos o agresión. La duración del tratamiento debe ser tan breve como sea posible en base a las necesidades individuales de cada paciente, y el tratamiento sólo debe prescribirse si los síntomas no responden a las intervenciones no farmacológicas.

Durante el tratamiento antipsicótico, el mejoramiento en la condición clínica de los pacientes puede tomar varios días a algunas semanas. Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente durante este periodo.

Elevaciones asintomáticas transitorias de transaminasas hepáticas, ALT, AST han sido vistas comúnmente, especialmente en tratamiento temprano. Precaución deberá ser ejercitada en pacientes con ALT y/o AST elevadas, en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática, en pacientes con condiciones pre-existentes asociadas con reserva funcional hepática limitada, y en pacientes quienes están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. En el evento de ALT y/o AST elevadas durante el tratamiento, seguimiento deberá ser organizado y reducción de la dosis deberá ser considerada. En casos donde hepatitis ha sido diagnosticada, el tratamiento con olanzapina deberá ser discontinuado.

Como con otros medicamentos neurolépticos, precaución deberá ser ejercida en pacientes con conteo bajo de leucocitos y/o neutrófilos por alguna razón, en pacientes recibiendo medicamentos sabidos a causar neutropenia, en pacientes con una historia de depresión/toxicidad de médula ósea inducida por medicamentos, en pacientes con depresión de médula ósea causada por enfermedad concomitante, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con condiciones hipereosinofílicas o con enfermedad mieloproliferativa. Neutropenia ha sido reportada comúnmente cuando olanzapina y valproato son usados concomitantemente.

Hay data limitada sobre co-medicación con litio y valproato. No hay data clínica disponible sobre co-terapia de olanzapina y carbamazepina, sin embargo, un estudio farmacocinético ha sido conducido.

Síndrome Neuroléptico Maligno (NMS): NMS es una condición potencialmente amenazadora para la vida asociada con medicamentos antipsicóticos. Raros casos reportados como NMS han sido también recibidos en asociación con olanzapina. Manifestaciones clínicas de NMS son hiperpirexia, rigidez muscular, estado de alteración mental, y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis, y disrritmia cardiaca). Signos adicionales pueden incluir creatinina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiolisis), **e insuficiencia** ~~y falla~~ renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de NMS, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de NMS, la totalidad de los medicamentos antipsicóticos, incluyendo olanzapina deben ser discontinuados.

Olanzapina deberá ser usada cuidadosamente en pacientes quienes tienen una historia de convulsiones o son sujetos a factores que pueden bajar el umbral de convulsiones, **p.ej. demencia de tipo Alzheimer**. Convulsiones han sido reportadas ~~a ocurrir~~ raramente en

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref: RF199386/10

Reg. ISP N° F-18499/11

pacientes cuando son tratados con olanzapina. En la mayoría de estos casos, una historia de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones fueron reportados.

Disquinesia tardía: En estudios comparadores de un año o menos de duración, olanzapina fue asociada con una incidencia inferior estadísticamente significativa de disquinesia tratamiento-emergente. Sin embargo, el riesgo de disquinesia tardía incrementa con la exposición de largo plazo, y por lo tanto si signos o síntomas de disquinesia tardía aparecen en un paciente con olanzapina, una reducción de dosis o discontinuación deberá ser considerada. Estos síntomas pueden deteriorarse temporalmente o aún surgir después de la discontinuación del tratamiento.

Dados los efectos primarios en el Sistema Nervioso Central de olanzapina, **se deberá tener** precaución ~~deberá ser usada~~ cuando esta es tomada en combinación con otros medicamentos actuando centralmente y alcohol. Como esta exhibe antagonismo a dopamina in vitro, olanzapina puede antagonizar los efectos de agonistas directos e indirectos de dopamina.

Hipotensión postural fue infrecuentemente observada en los ancianos en estudios clínicos de olanzapina. Como con otros antipsicóticos, es recomendado que la presión sanguínea sea medida periódicamente en pacientes sobre 65 años.

En estudios clínicos, prolongaciones QTc clínicamente significativas (Fridericia QT correction [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en algún tiempo post línea basal en pacientes con línea basal QTcF < 500 msec) fueron poco comunes (0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin diferencias significativas en eventos cardiacos asociados comparado a placebo. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, precaución deberá ser ejercida cuando olanzapina es prescrita con medicamentos sabidos a incrementar el intervalo QTc, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome QT largo congénito, falla cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca hipokalemia o hipomagnesemia.

La asociación temporal de tratamiento de olanzapina y tromboembolismo venoso ha sido reportado muy raramente (<0,01%). Una relación causal entre la ocurrencia de tromboembolismo venoso y tratamiento con olanzapina no ha sido establecida. Sin embargo, desde que pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos por tromboembolismo venoso todos los posibles factores de riesgo de VTE ej. Inmovilización de pacientes, deberán ser identificados y tomadas las medidas preventivas.

8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se deberá tener precaución ~~deberá ser ejercida~~ en pacientes quienes reciban medicamentos que puedan causar depresión del sistema nervioso central.

Interacciones potenciales afectando a olanzapina: Desde que olanzapina es metabolizada por CYP1A2, sustancias que pueden específicamente inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de olanzapina.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Inducción de CYP1A2: El metabolismo de olanzapina puede ser inducido por fumar y por carbamazepina, los cuales pueden conducir a concentraciones de olanzapina reducidas. Solamente leve a moderado incremento en clearance de olanzapina ha sido observado. Las consecuencias clínicas probablemente serán limitadas, pero monitoreo clínico es recomendado y un incremento de dosis de olanzapina puede ser considerado si es necesario.

Inhibición de CYP1A2: Fluvoxamina, un inhibidor específico de CYP1A2, ha sido mostrado a inhibir significativamente el metabolismo de olanzapina. El aumento promedio de C_{max} de olanzapina después de fluvoxamina fue 54 % en mujeres no fumadoras y 77% en hombres fumadores. El aumento promedio de AUC de olanzapina fue 52% y 108% respectivamente. Una dosis inicial mas baja de olanzapina deberá ser considerada en pacientes quienes están usando fluvoxamina o algún otro inhibidor de CYP1A2, tal como ciprofloxacino. Una disminución en la dosis de olanzapina deberá ser considerada si el tratamiento con un inhibidor de CYP1A2 es iniciado.

Disminución de biodisponibilidad: Carbón activado reduce la biodisponibilidad de olanzapina oral por 50 a 60% y deberá ser tomado al menos 2 horas antes o después de olanzapina. **Ya que los niveles máximos de olanzapina no se obtienen por lo general antes de 6 horas, el carbón activado puede ser un tratamiento útil para la sobredosis de olanzapina.**

Fluoxetina (un inhibidor CYP2D6), dosis únicas de antiácido (aluminio, magnesio) o cimetidina no han mostrado tener un efecto significativo en afectar la farmacocinética de olanzapina.

Potencial de olanzapina para afectar otros medicamentos: Olanzapina puede antagonizar los efectos de agonistas directos e indirectos de dopamina. Olanzapina no inhibe las isoenzimas principales CYP450 in vitro (ej. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De esta forma ninguna interacción particular es esperada como verificado a través de estudios in vivo donde ninguna inhibición del metabolismo de las siguientes sustancias activas fue encontrada: antidepresivos tricíclicos (representando en su mayoría el paso CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

Olanzapina no mostró interacción cuando se co-administró con litio o bupropión.

Monitoreo terapéutico de los niveles plasmáticos de valproato no indicaron que un ajuste de dosis de valproato es requerido después de la introducción concomitante de olanzapina.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

9 Embarazo y lactancia

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los pacientes deberán ser advertidos a notificar a sus médicos si ellas llegan a quedar embarazadas o intentan embarazarse durante el tratamiento con olanzapina. No obstante, debido a que la experiencia humana es limitada, olanzapina deberá ser usada en embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

Ref: RF199386/10

Reg. ISP N° F-18499/11

Reportes espontáneos han sido muy raramente recibidos sobre tremor, hipertonia, letargia y somnolencia, en infantes nacidos de madres quienes habían usado olanzapina durante el 3er trimestre.

En un estudio en mujeres jóvenes en periodo de amamantamiento, olanzapina fue excretada en la leche materna. Exposición media infantil (mg/kg) en el steady state fue estimada a ser 1,8% de la dosis maternal de olanzapina (mg/kg).

Pacientes deberán ser advertidas de no amamantar a sus niños si ellas están tomando olanzapina.

10 Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria

No han sido realizados estudios sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria. Debido a que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deberán ser advertidos acerca de operar maquinaria, incluyendo vehículos con motor.

11 Efectos secundarios (indeseables)

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raro: $< 1/10.000$, desconocido (no puede ser estimado a partir de la data disponible)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Efectos indeseables muy comunes asociados con el uso de olanzapina en estudios clínicos fueron **entre otros**, somnolencia, \neq ganancia de peso, **parkinsonismo y aumento de apetito**.

En estudios clínicos en pacientes ancianos con demencia, el tratamiento con olanzapina fue asociado con una alta incidencia de muerte y eventos adversos cerebrovasculares comparado a placebo. Efectos indeseables muy comunes asociados con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron andar anormal y caídas. ~~P~~neumonía, temperatura corporal incrementada, letargia, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria fueron observadas comúnmente.

En estudios clínicos en pacientes con psicosis inducida por medicamentos (agonista de dopamina) asociada con enfermedad de Parkinson, empeoramiento de la sintomatología del Parkinson y alucinaciones fueron reportadas muy comúnmente y mas frecuentemente que con placebo.

En un estudio clínico en pacientes con manía bipolar, la terapia de combinación de valproato con olanzapina resultó en una incidencia de neutropenia de 4,1%; un factor de contribución potencial pudo ser los altos niveles plasmáticos de valproato. Olanzapina administrada con litio o valproato resultó en niveles incrementados ($>10\%$) de tremor, boca seca, aumento del apetito, y ganancia de peso. Alteración para hablar también fue reportada comúnmente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproato, un incremento de $\geq 7\%$ desde la línea basal de peso corporal ocurrió en 17,4% de pacientes durante tratamiento agudo (hasta 6 semanas). Tratamiento de largo plazo con olanzapina (hasta 12 meses) para prevención de recurrencia en pacientes con

enfermedad bipolar fue asociado con un incremento de $\geq 7\%$ desde la línea basal de peso corporal en 39,9% de pacientes.

La siguiente tabla de efectos indeseables está basada en reportes de eventos adversos e investigaciones de laboratorio en estudios clínicos.

Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático

Común: Eosinofilia.

Alteraciones del metabolismo y nutrición

Muy común: Ganancia de peso

Común: Incremento del apetito. Niveles de glucosa elevados. Niveles de triglicéridos elevados.

Alteraciones del sistema nervioso

Muy común: Somnolencia.

Común: Mareos, acatisia, parkinsonismo, disquinesia.

Alteraciones cardiacas

Poco común: Bradicardia con o sin hipotensión o síncope, prolongación QT.

Alteraciones vasculares

Común: Hipotensión ortostática.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Alteraciones gastrointestinales

Común: Efectos anticolinérgicos transientes leves incluyendo constipación y boca seca.

Alteraciones hepatobiliares

Común: Elevaciones transientes, asintomáticas de transaminasas hepáticas (ALT, AST), especialmente en el tratamiento temprano.

Alteraciones de piel y tejido subcutáneo

Poco común: Reacción de fotosensibilidad.

Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración

Común: Astenia, edema.

Investigaciones

Muy común: Niveles de prolactina plasmática elevados, pero asociados a manifestaciones clínicas (ej. ginecomastia, galactorrea, y aumento de los senos) fueron raros. En la mayoría de los pacientes, los niveles retornaron a rangos normales sin cesación del tratamiento.

Poco común: Alta creatina fosfoquinasa.

La siguiente tabla de efectos indeseables esta basada en reportes espontáneos post-comercialización.

Alteraciones sanguíneas y del sistema linfático

~~Raro~~ **Poco común:** Leucopenia, **neutropenia.**

Ref: RF199386/10

Reg. ISP N° F-18499/11

Muy raro: Trombocitopenia, ~~neutropenia~~.

Alteraciones del sistema inmune

Muy raro: Reacción Alérgica (ej. reacción anafilactoide, angioedema, prurito o urticaria.)

Alteraciones del metabolismo y nutrición

Muy raro: Hiperglicemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma ha sido espontáneamente reportada muy raramente, incluyendo algunos casos fatales. Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipotermia.

Alteraciones del sistema nervioso

Raro: Convulsiones han sido reportadas a ocurrir raramente en pacientes tratados con olanzapina. En la mayoría de estos casos, una historia de convulsiones o factores de riesgo por convulsiones fueron reportados.

Muy raro: Casos reportados como Síndrome Neuroléptico Maligno (NMS) han sido recibidos en asociación con olanzapina. Parkinsonismo, distonía y disquinesia tardía han sido reportados muy raramente con olanzapina.

Síntomas agudos tales como sudor, insomnio, temblor, ansiedad, náusea, o vómitos han sido reportados muy raramente cuando olanzapina es detenida abruptamente.

Alteraciones cardíacas

Muy raro: ~~Prolongación QTc~~, Taquicardia/fibrilación ventricular y muerte súbita.

Poco común: Prolongación QTc, bradicardia.

Alteraciones vasculares

Muy raro: Tromboembolismo (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)

Alteraciones gastrointestinales

Muy raro: Pancreatitis.

Alteraciones hepatobiliares

Raro: Hepatitis (incluyendo hepatocelular, colestásico o herida hepática mixta).

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo

Muy raro: Rabdomiolisis

Alteraciones de la piel y de tejido subcutáneo

Raro: Rash.

Alteraciones renales y urinarias

Muy raro: Vacilación urinaria

Alteraciones sistema reproductivo y mamario

Muy raro: Priapismo.

Investigaciones

Transaminasas incrementadas.

Muy raro: Fosfatasa alcalina incrementada. ~~Bilirrubina total incrementada.~~

Raro: Bilirrubina total incrementada.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

12 Sobredosis

Signos y Síntomas

Síntomas muy comunes en sobredosis (>10% incidencia) incluye taquicardia, agitación/agresividad, dysarthria, síntomas extrapiramidales varios, y nivel reducido de conciencia en rango desde sedación a coma.

Otras secuelas medicamente significativas de sobredosis incluyen delirio, convulsión, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardiacas (< 2% de casos de sobredosis) y paro cardiopulmonar. Resultados fatales han sido reportados por sobredosis agudas tan bajas como 450mg pero sobrevivientes también han sido reportados siguiendo sobredosis aguda de 1.500mg.

Manejo de sobredosis

No hay un antídoto específico para olanzapina. La inducción de emesis no es recomendada. Procedimientos estándar para manejo de sobredosis pueden ser indicados (ej. lavado gástrico, administración de carbón activado). La administración concomitante de carbón activado fue usada para reducir la biodisponibilidad oral de olanzapina por 50 a 60%. **Se puede considerar la administración de un laxante conjuntamente con el carbón activado.**

Tratamiento sintomático y monitoreo de funciones de órganos vitales deberá ser instituida de acuerdo a la presentación clínica, incluyendo tratamiento de hipotensión y colapso circulatorio y soporte de función respiratoria. No usar epinefrina, dopamina, u otros agentes simpaticomiméticos con actividad beta-agonista ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión. Monitoreo cardiovascular es necesario para detectar posibles arritmias. Supervisión médica estrecha y monitoreo deberá continuar hasta la recuperación del paciente.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

13 Propiedades Farmacológicas

Es un agente antipsicótico atípico que pertenece a la clase de tienobenzodiazepinas. La designación química es 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina. La fórmula molecular es C₁₇H₂₀N₄S, con un peso molecular de 312.44.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de olanzapina, como con otros medicamentos que tienen eficacia en la Esquizofrenia, es desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia de este medicamento en esquizofrenia es mediado por una combinación de antagonismo dopamina y serotonina tipo 2 (5HT₂). El mecanismo de acción de olanzapina en el tratamiento de episodios maníacos agudos o mixtos asociados con desorden Bipolar I es desconocido.

Olanzapina se enlaza con alta afinidad a los siguientes receptores: serotonina 5HT_{2A/2C}, 5HT₆, (K_i=4, 11, y 5 nM, respectivamente), dopamina D₁₋₄ (K_i=11-31 nM), histamina

Ref: RF199386/10

Reg. ISP N° F-18499/11

H1 ($K_i=7$ nM), y receptores adrenérgicos α_1 ($K_i=19$ nM). Olanzapina es un antagonista con moderada afinidad de enlace por serotonina 5HT₃ ($K_i=57$ nM) y muscarínico M1-5 ($K_i=73, 96, 132, 32, \text{ y } 48$ nM, respectivamente). Olanzapina enlaza débilmente a GABAA, BZD, y receptores β adrenérgicos ($K_i>10$ μ M).

El antagonismo en otros receptores aparte de dopamina y 5HT₂ puede explicar algunos de los otros efectos terapéuticos y efectos colaterales de olanzapina.

El antagonismo de Olanzapina a receptores muscarínicos M1-5 puede explicar sus efectos semejantes a anticolinérgicos.

El antagonismo de Olanzapina a receptores de histamina H1 puede explicar la somnolencia observada con este activo.

El antagonismo de Olanzapina a receptores adrenérgicos α_1 puede explicar la hipotensión ortostática observada con este activo.

14 Propiedades Farmacocinéticas

La olanzapina es bien absorbida tras la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 5 a 8 horas. La absorción no se ve afectada por los alimentos. La biodisponibilidad oral absoluta en relación con la administración intravenosa, no se ha determinado.

Olanzapina es metabolizada en el hígado por vías conjugativa y oxidativa. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, el cual no traspasa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la formación de los metabolitos N-desmetil y 2-hidroximetil, ambos exhibieron significativamente menos actividad farmacológica in vivo que olanzapina en estudios con animales. La actividad farmacológica predominante es la de olanzapina patrón. Tras la administración oral, la vida media terminal de eliminación de olanzapina en sujetos sanos varía en función de la edad y el género.

En ancianos sanos (65 y más) versus sujetos de edad no avanzada, la vida media de eliminación fue prolongada (51,8 versus 33,8 horas) y el clearance fue reducido (17,5 versus 18,2 l/hr). La variabilidad farmacocinética observada en los ancianos se encuentra dentro del rango de los no ancianos. En 44 pacientes con esquizofrenia > 65 años de edad, la dosis de 5 a 20 mg/día no se asoció con ningún perfil distintivo de eventos adversos.

En mujeres versus hombres la vida media de eliminación fue algo más prolongada (36,7 versus 32,3 horas) y el clearance se redujo (18,9 versus 27,3 l/hr). Sin embargo, olanzapina (5-20 mg) demostró un perfil de seguridad comparable tanto en mujeres (n = 467) como varones (n = 869).

En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <10 ml/min) versus sujetos sanos, no hubo diferencias significativas en la vida media de eliminación (37,7 versus 32,4 horas) o el clearance (21,2 versus 25,0 l/hr). Un estudio de balance de masas demostró que aproximadamente el 57% de olanzapina radiomarcada aparecía en la orina, principalmente como metabolitos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

En pacientes fumadores con disfunción hepática moderada, la vida media de eliminación se prolongó (39,3 horas) y el clearance (18,0 l/hr) se redujo análogo a no fumadores sanos (48,8 horas y 14,1 l/hr, respectivamente).

En no fumadores versus sujetos fumadores (hombres y mujeres) la vida media de eliminación se prolongó (38,6 frente a 30,4 horas) y el clearance se redujo (18,6 versus 27,7 l/hr).

El clearance plasmático de olanzapina es menor en personas mayores versus jóvenes, en mujeres versus hombres, y en los no fumadores versus fumadores. Sin embargo, la magnitud de los efectos de la edad, el sexo, el tabaquismo o en el clearance de olanzapina y la vida media es pequeña en comparación con el conjunto de la variabilidad entre los individuos.

En un estudio a sujetos caucásicos, japoneses y chinos, no hubo diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre las tres poblaciones.

La unión a proteínas plasmáticas de olanzapina fue de alrededor del 93% sobre el rango de concentración de cerca de 7 hasta alrededor de 1000 ng/ml. Olanzapina se une principalmente a albúmina y α_1 -ácido-glicoproteína.

Almacenar a no más de 25° C, en el envase original en orden a protegerlo de la humedad.

Disponible en envases de 7 a 90 comprimidos

15 Licenciante

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Netherlands

Laboratorios Rider Ltda.
Placer 1348, Santiago.
Fono 4990800

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL