



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-07251478-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-07251478-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REVERTRIX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLANZAPINA 5mg – 10mg; aprobado por Certificado N° 51.232.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REVERTRIX / OLANZAPINA, Forma farmacéutica y concentración:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLANZAPINA 5mg – 10mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo 5 mg: IF-2022-75251718-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 5 mg UHE: IF-2022-75252119-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 10 mg: IF-2022-75252490-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 10 mg UHE: IF-2022-75252958-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-75253270-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-75253671-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N°51.232, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2019-07251478-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rp

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.09.15 11:22:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.15 11:22:29 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

**REVERTRIX®
OLANZAPINA 5 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Olanzapina	5,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	8,00 mg
Lactosa monohidrato	156,00 mg
Crospovidona	10,00 mg
Celulosa microcristalina	20,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Metilhidroxipropilcelulosa	3,055 mg
Polietilenglicol 8000	0,995 mg
Dióxido de titanio	2,075 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,61 mg
Talco	2,065 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Revertrix® se administra por vía oral.

PRESENTACION

10 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N° 51.232

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 N°519
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

Laboratorios Frasca S.R.L
Laboratorios Vicrofer
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Arcano S.A.

Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-07251478- RICHMOND - Rotulo 5 mg - Certificado N51.232

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.21 16:03:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.21 16:03:05 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

**REVERTRIX®
OLANZAPINA 5 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Olanzapina	5,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	8,00 mg
Lactosa monohidrato	156,00 mg
Crospovidona	10,00 mg
Celulosa microcristalina	20,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Metilhidroxipropilcelulosa	3,055 mg
Polietilenglicol 8000	0,995 mg
Dióxido de titanio	2,075 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,61 mg
Talco	2,065 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Revertrix® se administra por vía oral.

PRESENTACION

500 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N° 51.232

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 N°519
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

Laboratorios Frasca S.R.L
Laboratorios Vicrofer
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Arcano S.A.

**Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la
humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo
sáquelos del blíster al momento de usarlo.**

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y
no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones 1000 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-07251478- RICHMOND - Rotulo 5 mg UHE - Certificado N51.232.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.21 16:03:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.21 16:03:49 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

**REVERTRIX®
OLANZAPINA 10 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Olanzapina	10,00 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	16,00 mg
Lactosa monohidrato	312,00 mg
Crospovidona	20,00 mg
Celulosa microcristalina	40,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Metilhidroxipropilcelulosa	6,11 mg
Polietilenglicol 8000	1,99 mg
Dióxido de titanio	4,15 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,22 mg
Talco	4,13 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Revertrix® se administra por vía oral.

PRESENTACION

10 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N° 51.232

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 N°519
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

Laboratorios Frasca S.R.L
Laboratorios Vicrofer
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Arcano S.A.

**Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la
humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo
sáquelos del blíster al momento de usarlo.**

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y
no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 28 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-07251478- RICHMOND - Rotulo 10 mg - Certificado N51.232.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.21 16:04:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.21 16:04:33 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

**REVERTRIX®
OLANZAPINA 10 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Olanzapina	10,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	16,00 mg
Lactosa monohidrato	312,00 mg
Crospovidona	20,00 mg
Celulosa microcristalina	40,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Metilhidroxipropilcelulosa	6,11 mg
Polietilenglicol 8000	1,99 mg
Dióxido de titanio	4,15 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,22 mg
Talco	4,13 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Revertrix® se administra por vía oral.

PRESENTACION

500 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO N° 51.232

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 N°519
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

Laboratorios Frasca S.R.L
Laboratorios Vicrofer
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Arcano S.A.

Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones 1000 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-07251478- RICHMOND - Rotulo 10 mg UHE - Certificado N51.232

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.21 16:05:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.21 16:05:17 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**REVERTRIX®
OLANZAPINA 5 mg y 10 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Olanzapina	5,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	8,00 mg
Lactosa monohidrato	156,00 mg
Crospovidona	10,00 mg
Celulosa microcristalina	20,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Metilhidroxipropilcelulosa	3,055 mg
Polietilenglicol 8000	0,995 mg
Dióxido de titanio	2,075 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,61 mg
Talco	2,065 mg

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Olanzapina	10,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	16,00 mg
Lactosa monohidrato	312,00 mg
Crospovidona	20,00 mg
Celulosa microcristalina	40,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Metilhidroxipropilcelulosa	6,11 mg
Polietilenglicol 8000	1,99 mg
Dióxido de titanio	4,15 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,22 mg
Talco	4,13 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Antipsicótico atípico. Código ATC: N05AH03

INDICACIONES

Esquizofrenia (DSM-IV)

Olanzapina por vía oral está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia. Cuando se debe decidir entre tratamientos alternativos disponibles para adolescentes, el médico debe considerar el incremento potencial (en adolescentes comparados con adultos) de aumento de peso e hiperlipidemia.

El médico debe considerar el potencial de riesgo a largo plazo cuando se prescribe a adolescentes. En muchos casos esto puede llevar a considerar la prescripción de otras drogas previamente en adolescentes.

Trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos) (DSM-IV)

Monoterapia

Olanzapina está indicada para el tratamiento agudo de los episodios de manía o mixtos asociados con trastorno bipolar tipo I.

Cuando se debe decidir entre tratamientos alternativos disponibles para adolescentes, el médico debe considerar el potencial aumentado (en adolescentes comparados con adultos) de aumento de peso e hiperlipidemia.

El médico debe considerar el potencial de riesgo a largo plazo cuando se prescribe a adolescentes, y en muchos casos puede conducir a considerar la prescripción de otras drogas previamente en adolescentes.

Terapia adyuvante al litio o valproato

Olanzapina está indicada para el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar tipo I como adyuvante al litio o valproato.

Consideraciones especiales en el tratamiento de la esquizofrenia pediátrica y el trastorno bipolar tipo I

La esquizofrenia pediátrica y el trastorno bipolar tipo I son desordenes mentales serios: sin embargo, el diagnóstico puede ser desafiante. Para la esquizofrenia pediátrica, el perfil de síntomas puede ser variable, y para el trastorno bipolar tipo I, los pacientes pediátricos pueden tener patrones variables de periodicidad de manía o síntomas mixtos.

Se recomienda que la terapia para la esquizofrenia pediátrica y el trastorno bipolar tipo I sea iniciado sólo luego de una evaluación diagnóstica exhaustiva y teniendo en cuenta los riesgos asociados con la medicación usada para el tratamiento. El tratamiento, tanto para la esquizofrenia pediátrica como para el

trastorno bipolar tipo I, debe ser parte de un programa de tratamiento completo que incluya frecuentemente intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

ACCIÓN FARMACOLOGICA

Revetrix® ha demostrado ser bioequivalente al producto de referencia.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de olanzapina es desconocido. Se propuso que la eficacia de la droga en esquizofrenia es mediada a través de una combinación de antagonismo al receptor dopaminérgico y al receptor de serotonina tipo 2 (5-HT₂).

Se desconoce el mecanismo de acción de olanzapina en el tratamiento de episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar.

FARMACODINAMIA

Olanzapina se une 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 H₁ (K_i= 7 nM) y adrenérgico alfa₁ (K_i= 19 nM). Olanzapina es un antagonista con afinidad moderada para receptor 5HT₃ (K_i= 57 nM) y muscarínico M₁₋₅ (K_i= 73, 96, 132, 32 y 48 nM, respectivamente). Olanzapina se une débilmente al GABA_A, BZD y receptores beta adrenérgicos (K_i > 10 μM).

El antagonismo sobre otros receptores que no sean el serotoninérgicos y el dopaminérgico pueden explicar algunos de los otros efectos terapéuticos y adversos de olanzapina. El antagonismo de los receptores M₁₋₅ puede explicar sus efectos anticolinérgicos.

El antagonismo de los receptores H₁ puede explicar la somnolencia observada con esta droga. El antagonismo de los receptores alfa₁ puede explicar la hipotensión ortostática observada con esta droga.

FARMACOCINÉTICA

-Absorción

Administración oral, en monoterapia: Olanzapina es bien absorbida y alcanza concentraciones máximas en aproximadamente 6 horas luego de la dosis oral. Se elimina ampliamente por metabolismo de primer paso, con aproximadamente un 40% de la dosis metabolizada antes del alcanzar la circulación sistemática.

La alimentación no afecta la tasa o el grado de absorción de olanzapina. La administración junto con las comidas no afecta la velocidad o extensión de la absorción de olanzapina.

Olanzapina tiene una cinética lineal a lo largo del rango de dosis clínica. Su semivida oscila entre los 21 a 54 horas (media 30 horas) y el aclaramiento plasmático aparente oscila entre 12 a 47 l/h (media 25 l/h).

La administración de olanzapina una vez al día alcanza concentraciones en el estado estacionario en aproximadamente una semana que son de aproximadamente 2 veces las concentraciones luego de la dosis única.

Las concentraciones plasmáticas, semivida y aclaramiento de olanzapina pueden variar entre individuos en base a si son fumadores, su sexo y su edad.

-Distribución

Olanzapina se distribuye ampliamente a través del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1000 l. Se une en un 93% a las proteínas plasmáticas a lo largo del rango de concentraciones de 7 a 110 ng/ml, uniéndose principalmente a la albúmina y a la glicoproteína alfa 1 ácida.

-Metabolismo y eliminación

Luego de la dosis oral única de olanzapina radiomarcada con ¹⁴C, el 7% de la dosis de olanzapina fue recuperada en la orina como droga inalterada, indicando que la olanzapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 57% y el 30% de la dosis fue recuperada en orina y heces, respectivamente. En plasma, olanzapina totalizó solamente un 12% del AUC para la radioactividad total, indicando exposición significativa a los metabolitos.

Luego de las dosificaciones múltiples, los metabolitos circulantes principales fueron el 10N-glucurónido, presente en el estado estacionario en un 44% de la concentración de olanzapina y 4'- N- desmetil olanzapina, presente en el estado estacionario en el 31% de la concentración de olanzapina.

Ambos metabolitos pierden actividad farmacológica a las concentraciones observadas.

Los principales mecanismos metabólicos son la glucuronización directa y la oxidación mediada por citocromo P450 (CYP).

Los estudio *in vitro* sugieren que CYP 1 A2 y 2D6, y el sistema monooxigenasa que contiene flavina están involucrados en la oxidación de olanzapina. La oxidación mediada por CYP2D6 parecer ser un mecanismo metabólicos menor *in vivo*, debido que el aclaramiento de olanzapina no se reduce en los sujetos que son deficientes en esta enzima.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Debido a que olanzapina es altamente metabolizada antes de la excreción y sólo el 7% de la droga es excretada en forma inalterada, es improbable que la difusión renal sola tenga un impacto mayor en la farmacocinética de olanzapina. Las características farmacocinéticas de olanzapina fueron similares en pacientes con insuficiencia renal grave y sujetos normales, indicando que no se requiere el ajuste de dosis basado en el grado de insuficiencia renal.

Además, olanzapina no es removida por diálisis. No ha sido estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de los metabolitos.

Insuficiencia hepática

Aunque se espera que la presencia de la insuficiencia hepática reduzca el aclaramiento de olanzapina, un estudio del efecto de la función hepática alterada en sujetos (n=6) con cirrosis clínicamente importante (Child Pugh A y B) revelaron un pequeño efecto en la farmacocinética de olanzapina.

Pacientes ancianos

En un estudio que involucró 24 pacientes sanos, la semivida de eliminación de olanzapina fue de aproximadamente 1,5 veces mayor que en ancianos (≥ 65 años) que en pacientes no ancianos (< 65 años). Se debe tener cuidado en la dosificación de los ancianos especialmente si hay otros factores que pueden influir aditivamente al metabolismo de la droga y/o la sensibilidad farmacodinámica.

Sexo

El aclaramiento de olanzapina es aproximadamente un 30% menor en mujeres que en hombres. No hubo sin embargo, diferencias aparentes entre hombres y mujeres en la efectividad o efectos adversos. No se necesitan modificaciones de dosis basadas en el sexo.

Hábito de fumar

El aclaramiento de olanzapina es de aproximadamente un 40% más alto en fumadores que en no fumadores, aunque las modificaciones de dosis no se recomienda en forma rutinaria.

Raza

Estudios *in vivo* mostraron que las cantidades son similares entre japoneses, chinos y caucásicos, especialmente luego de la normalización de las diferencias de peso corporal. No se recomiendan, por lo tanto, modificaciones de dosis por raza.

Efectos combinados

Los efectos combinados de edad, hábito de fumar, sexo pueden conducir a diferencias farmacocinéticas sustanciales en las poblaciones. El aclaramiento en hombres jóvenes fumadores, por ejemplo puede ser 3 veces mayor que en las mujeres ancianas no fumadoras. La modificación de la dosis puede ser necesaria en pacientes que exhiben una combinación de factores que puede resultar en un metabolismo más lento de olanzapina.

Adolescentes (13 a 17 años)

En estudios clínicos, la mayoría de los adolescentes eran no fumadores y esta población tenía un menor peso corporal, lo que resultó en una exposición promedio a olanzapina aumentada en comparación a los adultos.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia

Adultos

Selección de dosis:

Olanzapina por vía oral debe ser administrada en un esquema de una vez al día independientemente de los alimentos, generalmente empezando con 5 a 10 mg al inicio, hasta alcanzar una dosis de 10 mg/día dentro de varios días.

Ajustes de dosis posteriores, si se indican, deben ocurrir generalmente a intervalos no menores a una semana, ya que el estado estacionario de olanzapina no se alcanzaría en aproximadamente una semana en un paciente típico. Cuando sean necesarios ajustes de dosis, se recomiendan aumentos o disminuciones de dosis de 5 mg por día.

La eficacia en la esquizofrenia fue demostrada en un rango de dosis de 10 a 15 mg /día en ensayos clínicos. Sin embargo, las dosis superiores a 10 mg/día no demostraron ser más eficaces que la dosis de 10 mg diarios.

Se recomienda un aumento a una dosis mayor que la dosis a alcanzar de 10 mg/día (esto es, a una dosis de 15 mg/día o mayor) sólo luego de la evaluación

clínica. Olanzapina no está indicada para ser usada en dosis superiores a 20 mg/día.

Dosificación en poblaciones especiales:

La dosis de inicio recomendada es de 5 mg en pacientes que están debilitados, que tienen predisposición a reacciones hipotensivas, en quienes de otra manera exhiben una combinación de factores que pueden resultar en un metabolismo más lento de olanzapina. (por ej. pacientes mujeres no fumadoras \geq 65 años de edad) o quienes puedan ser más sensibles farmacodinámicamente a olanzapina. Cuando esté indicado, el escalado de dosis debe ser realizado con cuidado en estos pacientes.

Tratamiento de mantenimiento

En un ensayo control contra placebo ha sido demostrada la efectividad de olanzapina, 10 mg/día a 20 mg/día, en mantener la respuesta al tratamiento en pacientes esquizofrénicos que han sido estables con olanzapina por aproximadamente 8 semanas y fueron luego seguidos por recaída.

El médico que elige usar olanzapina por mayores períodos debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga para cada paciente individual.

Adolescentes de 13 a 17 años

Selección de dosis

Olanzapina oral debe ser administrada en un esquema de una vez al día independientemente de los alimentos, con una dosis de inicio recomendada de 2,5 o 5 mg, hasta alcanzar una dosis de 10 mg/día.

La eficacia en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia fue demostrada basada en un rango de dosis flexible de 2,5 a 20 mg/día en ensayos clínicos, con una dosis modal media de 12,5 mg/día (dosis media de 11,1 mg/día).

Cuando los ajustes de dosis sean necesarios, se recomiendan aumentos o disminuciones de dosis de 2,5 o 5 mg por día. La seguridad y efectividad de dosis mayores a 20 mg/día no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

Tratamiento de mantenimiento

La eficacia de olanzapina para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en la población adolescente no ha sido evaluada sistemáticamente; sin embargo, la eficacia de mantenimiento puede ser extrapolada de los datos de adultos con pacientes a similitud con los parámetros farmacocinéticos en adultos y pacientes adolescentes de 13 a 17 años.

Por lo tanto, está recomendado generalmente que los pacientes respondedores continúen más allá de la respuesta aguda, pero a la dosis más baja necesaria

para mantener la remisión. Los pacientes debe ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos)

Adultos

Selección de dosis para monoterapia

Olanzapina oral debe ser administrada en un esquema de una vez al día independientemente de los alimentos, generalmente comenzando con 10 o 15 mg. Los ajustes de dosis, si están indicados, deben realizarse generalmente a intervalos no menores a 24 horas, reflejando los procedimientos en los ensayos clínicos controlados contra placebo. Cuando se necesita ajuste de dosis, están recomendados los aumentos/descensos de dosis de 5 mg por día.

La eficacia antimaniáca de corto plazo (3-4 semanas) fue demostrada en los ensayos clínicos en un rango de dosis de 5 mg a 20 mg/día. No ha sido evaluada en los ensayos clínicos la seguridad de las dosis mayores de 20 mg/día.

Monoterapia de mantenimiento

El beneficio de mantener a los pacientes bipolares de tipo I en monoterapia con olanzapina oral a una dosis de 5 a 20 mg/día, luego de alcanzar un estado respondedor durante una duración promedio de 2 semanas, fue demostrado en un ensayo clínico controlado.

El médico que elige usar olanzapina por periodos más extensos debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga para cada paciente.

Selección de dosis para tratamiento adyuvantes:

Cuando se administra como tratamiento adyuvante al litio o al valproato, la dosis de olanzapina oral debe comenzar generalmente con 10 mg una vez al día independientemente de los alimentos.

La eficacia antimaniáca fue demostrada en el rango de dosis de 5 mg a 20 mg/día en ensayos clínicos. No ha sido evaluada en ensayos clínicos la seguridad de las dosis mayores a 20 mg/día

Adolescentes de 13 a 17 años

Selección de dosis

Olanzapina oral debe ser administrada en un esquema de dosis de una vez al día independientemente de los alimentos, con una dosis de inicio recomendada de 2,5 o 5 mg, hasta alcanzar una dosis de 10 mg/día. La eficacia en adolescentes de 13 a 17 años con trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos) fue demostrada en base a un rango de dosis flexible de 2,5 a 20 mg/día

en ensayos clínicos, con una dosis modal media de 10,7 mg/día (dosis media de 8,9 mg/día).

Cuando los ajustes de dosis sean necesarios, se recomiendan aumentos o disminuciones de dosis de 2,5 o 5 mg por día.

No han sido evaluadas en ensayos clínicos la seguridad y efectividad de dosis mayores a 20 mg/día.

Tratamiento de mantenimiento

La eficacia de olanzapina para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos) en la población adolescente no ha sido evaluada sistemáticamente; sin embargo, la eficacia de mantenimiento puede ser extrapolada de los datos de adultos con pacientes a similitud con los parámetros farmacocinéticos en adultos y pacientes adolescentes de 13 a 17 años.

Por lo tanto está recomendado generalmente que los pacientes respondedores continúen más allá de la respuesta aguda, pero a la dosis más baja necesaria para mantener la remisión. Los pacientes debe ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
- Cuando se usa como adyuvante de litio o valproato, se deben consultar las contraindicaciones de estas dos drogas.

ADVERTENCIAS

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. El análisis de 17 ensayos clínicos controlados contra placebo (duración modal de 10 semanas), ampliamente en pacientes que toman antipsicóticos atípicos, reveló un riesgo de muerte en pacientes tratados con la droga de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. A lo largo del curso de los ensayos clínicos controlados típicos de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con la droga fue de aproximadamente 4,5 % comparado con la tasa de aproximadamente el 2,6 % en el grupo placebo.

Aunque las causas de muerte pueden variar, la mayoría de las muertes parecen ser cardiovasculares (por ej. falla cardíaca, muerte súbita) o infecciones (por ej. neumonía). Estudios observaciones sugieren que, en forma similar a drogas antipsicóticas atípicas, el tratamiento con drogas antipsicóticas convencionales pueden aumentar la mortalidad. El grado en que estos hallazgos de aumento de la mortalidad pueden ser atribuidos a las drogas antipsicóticas contrariamente a algunas características de los pacientes no está claro. Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

-Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Los eventos adversos cerebrovasculares (por ej. accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, que incluye muertes) fueron reportados en pacientes en ensayos clínicos de olanzapina en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia.

En ensayos clínicos controlados contra placebo, una incidencia mayor significativamente de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con olanzapina comparados con pacientes tratados con placebo. Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

-Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia y al trastorno bipolar tipo I, y debe realizarse supervisión estrecha a los pacientes con alto riesgo. La prescripción de olanzapina debe ser realizada para una pequeña cantidad de comprimidos consistente con el buen manejo de pacientes con el objeto de reducir el riesgo de sobredosificación.

-Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado síndrome neuroléptico maligno en asociación con la administración de drogas antipsicóticas, incluyendo olanzapina. Las manifestaciones clínicas del síndrome neuroléptico maligno son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir aumento de la creatininfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

-Reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se han reportado casos de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) tras la exposición a olanzapina.

Este síndrome puede presentarse con reacciones cutáneas (como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. El síndrome DRESS puede ser fatal. Se deberá discontinuar el uso de olanzapina si existen sospechas de dicho síndrome.

-Hiperglucemia

Los médicos deben considerar los riesgos y beneficios cuando se prescribe olanzapina a pacientes un diagnóstico establecido de diabetes mellitus, o que tienen niveles de glucosa sanguínea aumentada en el límite (en ayuno 100-126 mg/dl, postprandial 140-200 mg/dl).

Los pacientes que toman olanzapina deben ser monitoreados regularmente para evaluar si hay empeoramiento en los niveles de glucosa.

A los pacientes que inician un tratamiento con olanzapina se les debe realizar un test de glucosa sanguínea en ayuno al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados por síntomas de hiperglucemia que incluyan polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad.

Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizar un test de glucosa sanguínea en ayuno. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se discontinuó el antipsicótico atípico, sin embargo, algunos pacientes requieren la continuación de tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación de la droga sospechosa.

En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos incluida la olanzapina han sido reportados hiperglucemia, en algunos casos extremos y asociados con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte.

La evaluación de la relación entre los antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa es complicada debido a la posibilidad de un riesgo aumentado de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y el aumento de la incidencia de diabetes mellitus en la población general.

Los estudios epidemiológicos sugieren que hay un riesgo aumentado de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia emergente del tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Mientras los estimados de riesgo relativos son inconsistentes, la asociación entre antipsicóticos atípicos y aumento en los niveles plasmáticos parece caer en un continuo y olanzapina parece tener una asociación mayor que algunos antipsicóticos atípicos.

Los aumentos medios en la glucosa sanguínea han sido observados en pacientes tratados (exposición media de 9,2 meses) con olanzapina en ensayos clínicos con antipsicóticos en fase I. Este aumento medio de glucosa sérica (ayuno y posprandial) desde el nivel basal al promedio de las 2 concentraciones séricas más altas fue de 15,0 mg/dl.

En un estudio en voluntarios sanos, los sujetos que recibieron olanzapina (n=22) durante 3 semanas tuvieron un aumento promedio, comparado con el nivel basal de glucosa sanguínea en ayuno, de 2,3 mg/dl. Los sujetos tratados con placebo (N=19) tuvieron un aumento medio en la glucosa sanguínea en ayuno comparada al nivel basal de 0,34 mg/dl.

Olanzapina en monoterapia en adultos: En un análisis de 5 estudios con olanzapina en monoterapia en adultos, controlados contra placebo, con una duración del tratamiento medio de aproximadamente 3 semanas, olanzapina se asoció con un cambio medio mayor en los niveles de glucosa en ayuno comparados con placebo (2,76 mg/dl versus 0,17 mg/dl).

La diferencia en los cambios medios entre olanzapina y placebo fue mayor en pacientes con evidencia de desregulación de glucosa al estado basal (pacientes diagnosticados con diabetes mellitus o reacciones adversas relacionadas, pacientes tratados con agentes antidiabéticos, pacientes con un nivel de glucosa aleatorio al estado basal ≥ 200 mg/dl y/o al nivel de glucosa de ayuno basal ≥ 126 mg/dl).

Los pacientes tratados con olanzapina tuvieron un aumento de HbA_{1c} medio mayor desde el estado basal de 0,04% (exposición media de 21 días), comparados con una disminución del HbA_{1c} medio de 0,06% en los sujetos tratados con placebo (exposición media de 17 días).

En un análisis de 8 estudios controlados contra placebo (exposición media al

tratamiento de 4-5 semanas), 6,1 % de los sujetos tratados con olanzapina (N=855) tuvieron glucosuria emergente del tratamiento comparado al 2,8% de los sujetos tratados con placebo (N=599).

La Tabla 1 muestra los cambios a largo y corto plazo en los niveles de glucosa en ayuno de los estudios de olanzapina en monoterapia en adultos.

Tabla 1 - Cambios en los niveles de glucosa en ayuno para estudios de olanzapina en monoterapia en adultos

Analito de laboratorio	Cambios en la categoría (al menos una vez desde el estado basal)	Grupo de tratamiento	Exposición		Exposición	
			N	Pacientes	N	Pacientes
Glucosa en ayunas	Niveles normales a niveles altos (<100 mg/dl a \geq 126 mg/dl)	Olanzapina	543	2,2%	345	12,8%
		Placebo	293	3,4%	NA ^a	NA ^a
	Niveles basales limite a niveles altos (\geq 100 mg/dl y <126 mg/dl a \geq 126 mg/dl)	Olanzapina	178	17,4%	127	26,0%
		Placebo	96	11,5%	NA ^a	NA ^a

^a No aplicable

El cambio medio en la glucosa en ayuno para pacientes expuestos al menos a 48 semanas fue de 4,2 mg/dl (N=487). En análisis de pacientes que completaron 9-12 meses de olanzapina, el cambio medio en la glucosa en ayuno y posprandial continuaron aumentado a lo largo del tiempo.

Olanzapina en monoterapia en adolescentes

La seguridad y eficacia de olanzapina no han sido establecidas en pacientes menores a 13 años de edad. En un análisis de 3 estudios de monoterapia de olanzapina controlado contra placebo de pacientes adolescentes, que incluyen aquellos con esquizofrenia (6 semanas) o trastorno bipolar tipo I (episodios maniacos o mixtos) (3 semanas), olanzapina fue asociado con un cambio medio mayor desde el nivel basal en niveles de glucosa en ayuno comparado con placebo (2,68 mg/dl versus -2,59 mg/dl).

El cambio medio en glucosa en ayuno para adolescentes expuesto a al menos 24 semanas fue 3,1 mg/dl (N=121). La Tabla 2 muestra los cambios a corto y largo plazo en la glucosa en ayuno a partir de estudios de olanzapina en monoterapia en adolescentes.

Tabla 2 – Cambios en los niveles de glucosa en ayuno para estudios de olanzapina en monoterapia en adolescentes

Analito de laboratorio	Cambios en la categoría (al menos una vez) desde el estado basal	Grupo de tratamiento	Exposición de hasta 12 semanas		Exposición de al menos 24 semanas	
			N	Pacientes	N	Pacientes
Glucosa en ayunas	Niveles normales a niveles altos (<100 mg/dl a \geq 126 mg/dl)	Olanzapina	124	0%	108	0,9%
		Placebo	53	1,9%	NA ^a	NA ^a
	Niveles basales limite a niveles altos (\geq 100 mg/dl y <126 mg/dl a \geq 126 mg/dl)	Olanzapina	14	14,3%	13	23,1%
		Placebo	13	0%	NA ^a	NA ^a

^a No aplicable

-Dislipidemia

Se han observado alteraciones lipídicas indeseables con el uso de olanzapina. Se recomienda monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones de concentraciones lipídicas antes de comenzar y durante el tratamiento de pacientes con olanzapina.

Se han observado elevaciones de triglicéridos clínicamente significativas, a veces muy altas (>500 mg/dl) con el uso de olanzapina. Se han visto también leves incrementos de colesterol total con el uso de olanzapina

Olanzapina en monoterapia en adultos: En el análisis de 5 estudios controlados con placebo y olanzapina en monoterapia con tratamientos de hasta 12 semanas, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron incrementos desde la línea de base en la media en ayunas de colesterol, colesterol LDL y triglicéridos de 5,3 mg/dl, 3,0 mg/dl y 20,8 mg/dl respectivamente comparado a las disminuciones desde la línea de base en la media en ayunas de colesterol, colesterol LDL y triglicéridos de 6,1 mg/dl, 4,3 mg/dl y 10,7 mg/dl para el grupo placebo.

Los incrementos medios en valores de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) fueron mayores en pacientes sin evidencia de fallas en la regulación lipídica de base, donde se definió la desregulación lipídica en pacientes diagnosticados con dislipemias o reacciones adversas relacionadas, pacientes tratados con agentes reductores de niveles lipídicos, o pacientes con valores basales elevados.

En estudios a largo plazo (al menos 48 semanas), los pacientes tuvieron incrementos de los valores basales medios en ayunas de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos de 5,6 mg/dl, 2,5 mg/dl y 18,7 mg/dl, respectivamente, y un descenso medio del colesterol HDL en ayunas de 0,16 mg/dl.

En un análisis con pacientes que completaron 12 semanas de terapia, la media de colesterol total en condiciones que no son de ayuno no aumentó más luego de pasados 4-6 meses.

La proporción de pacientes que tuvieron cambios (al menos una vez) en colesterol total, colesterol LDL o triglicéridos desde normal o valores límite a valores altos, o cambios en el colesterol HDL de normal o valores límite a valores bajos, fue mayor en estudios a largo plazo (al menos 48 semanas) en comparación con estudios a corto plazo.

En estudios clínicos de fase 1, con duración superior a la media de 9,2 meses, el incremento medio de triglicéridos en pacientes tomando olanzapina fue de 40,5 mg/dl. El incremento medio del colesterol total fue de 9,4 mg/dl.

Olanzapina en monoterapia en adolescentes: La seguridad y eficacia de la olanzapina no ha sido establecida en pacientes menores de 13 años. En el análisis de 3 estudios controlados con placebo y olanzapina en monoterapia realizados en adolescentes, incluyendo aquellos con esquizofrenia (6 semanas) o trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos) (3 semanas), los adolescentes tratados con olanzapina tuvieron incrementos desde los valores basales en ayunas de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos de 12,9 mg/dl, 6,5 mg/dl y 28,4 mg/dl, respectivamente, comparado con el incremento desde los valores basales en ayunas del colesterol total y colesterol LDL de 1,3 mg/dl y 1,0 mg/dl y una disminución de triglicéridos de 1,1 mg/dl en los adolescentes tratados con placebo.

Para los niveles en ayunas del colesterol HDL no se observaron diferencias clínicamente significativas entre los adolescentes tratados con olanzapina y los adolescentes tratados con placebo.

En estudios a largo plazo (al menos 24 semanas), los adolescentes tuvieron incrementos en los valores basales en ayunas del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos de 5,5 mg/dl, 5,4 mg/dl y 20,5 mg/dl, respectivamente, y una media de disminución en ayunas del colesterol HDL de 4,5 mg/dl.

-Aumento de peso

Previamente a iniciar tratamiento con olanzapina se debe considerar el aumento de peso potencial. Los pacientes que estén bajo tratamiento con olanzapina deberán controlar su peso de manera regular.

-Olanzapina en monoterapia en adultos: En un análisis de 13 estudios de olanzapina en monoterapia controlada contra placebo, los pacientes tratados con olanzapina aumentaron un promedio de 2,6kg comparado con una pérdida de 0,3 kg promedio en pacientes tratados con placebo con una exposición media de 6 semanas; 22,2% de los pacientes tratados con olanzapina aumentaron al menos 7% de su peso basal, comparado con el 3% de los pacientes tratados con placebo, con una exposición media al evento de 8 semanas; 4,2 % de los pacientes tratados con olanzapina aumentaron al menos 15% de su peso basal, comparado al 0,3% de los pacientes tratados con placebo, con una exposición media al evento de 12 semanas.

Se observó aumento de peso clínicamente significativo a lo largo de todas las categorías de índice de masa corporal basal. Hubo discontinuación debido a aumento de peso en el 0,2% de los pacientes tratados con olanzapina y en el 0% de los pacientes tratados con placebo.

En estudios a largo plazo (al menos 48 semanas), el aumento de peso medio fue de 5,6 kg (exposición media de 573 días, N=2021). Los porcentajes de pacientes que aumentaron al menos 7%, 15%, ó 25% de su peso corporal basal con exposición a largo plazo fueron de 64%, 32% y 12% respectivamente, la discontinuación debido al aumento de peso ocurrió en el 0,4% de los pacientes tratados con olanzapina luego de al menos 48 semanas de exposición.

Se han observado diferencias entre los distintos grupos posológicos. En un estudio comparativo aleatorizado, doble ciego, a dosis fija de 8 semanas, se comparó el uso de 10 (n=199), 20 (n=200) y 40 (n=200) mg/día de olanzapina oral en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme; se observó una diferencia significativa entre las dosis de 10 mg/día y 40 mg/día comparando la media basal hasta el punto final para el aumento de peso (10 mg/día: 1,9 kg; 20 mg/día: 2,3 kg; 40 mg/día: 3 kg).

-Olanzapina en monoterapia en adolescentes: La seguridad y eficacia de olanzapina no han sido establecida en pacientes menores de 13 años. El aumento medio en el peso en adolescentes fue mayor que en adultos. En 4 ensayos clínicos controlados contra placebo, la discontinuación debido a aumento de peso ocurrió en el 1% de los pacientes tratados con olanzapina, comparado con el 0% de los pacientes tratados con placebo.

En estudios a largo plazo (al menos 24 semanas) el aumento de peso medio fue de 11,2 kg (exposición media de 201 días, N=179). Los porcentajes de adolescentes que aumentaron al menos 7%, 15% ó 25% de su peso corporal basal con exposición a largo plazo fueron de 89%, 55% y 29% respectivamente.

Entre los pacientes adolescentes, el aumento de peso medio por categoría de índice de masa corporal basal fue de 11,5 kg, 12,1 kg y 12,7 kg respectivamente, para normal (N=106), con sobrepeso (N=26) y obesos (N=17). La discontinuación debida al aumento de peso ocurrió en el 2,22% de los pacientes tratados con olanzapina luego de al menos 24 semanas de exposición.

-Discinesia tardía

En pacientes tratados con antipsicóticos puede desarrollarse un síndrome de movimientos discinéticos involuntarios potencialmente irreversible. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser más alta entre los ancianos, especialmente las mujeres, es imposible predecir qué pacientes tienen probabilidad de desarrollar el síndrome.

Se desconoce si los productos antipsicóticos se diferencian en su potencial de causar discinesia tardía.

El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible crece a medida que aumenta la duración del tratamiento de la dosis acumulativa total de las drogas antipsicóticas.

Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque mucho menos frecuentemente, luego de periodos de tratamiento relativamente breves a bajas dosis o puede incluso aumentar luego de la discontinuación del tratamiento.

No hay tratamiento para casos establecidos de discinesia tardía, aunque los síndromes pueden remitir, parcialmente o completamente si se retira el tratamiento antipsicótico.

El tratamiento antipsicótico en sí, sin embargo, puede suprimir (o parcialmente suprimir) los signos y síntomas del síndrome y por lo tanto puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática tiene sobre el curso a largo plazo.

Dadas estas consideraciones, olanzapina debe ser prescrita de manera que sea más probable minimizar la ocurrencia de discinesia tardía.

El tratamiento antipsicótico crónico debe reservarse generalmente para pacientes que sufren de una enfermedad crónica, de los que se sabe que responden a antipsicóticos y para quienes tratamientos igualmente efectivos pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o son no apropiados.

En pacientes que requieren tratamiento crónico, debe tenerse en cuenta la dosis más pequeña y la duración más corta del tratamiento que produce una

respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de tratamiento continuo debe ser reevaluada periódicamente.

Si los signos y síntomas de discinesia tardía aparecen en un paciente que recibe olanzapina, se debe considerar la discontinuación de la droga. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con olanzapina a pesar de la presencia de este síndrome.

-Hipotensión ortostática

Olanzapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareo, taquicardia, bradicardia y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo de titulación de la dosis inicial, reflejando probablemente sus propiedades antagonistas alfa 1 adrenérgicas.

Se ha presentado hipotensión ortostática en $\geq 20\%$ (1277/6030) de los pacientes adultos tratados con olanzapina, en base a un análisis de signos vitales en una base de datos con 41 estudios clínicos.

El riesgo de hipotensión ortostática y síncope pueden ser minimizado iniciando la terapia con 5 mg por día. Una titulación más gradual hacia la dosis requerida debería ser considerada si la hipotensión aparece.

Olanzapina debe ser usada con cuidado en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, falla cardíaca, o anormalidades de la conducción), enfermedades cerebrovasculares, y estados clínicos que pudieran predisponer a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicaciones antihipertensivos) donde la aparición de síncope, o hipotensión y/o bradicardia puede poner en mayor riesgo al paciente.

Se debe tener precaución en pacientes que recibieron tratamiento con otras drogas que tienen efectos que inducir hipotensión, bradicardia, depresión del sistema nervioso central o respiratorio.

-Caídas

La olanzapina puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que puede producir caídas y, en consecuencia, fracturas u otras injurias. Para pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que pudieran exacerbar estos efectos, se deberán completar evaluaciones de riesgo de caídas cuando se inicie la terapia antipsicótica y de manera regular en pacientes con tratamiento antipsicótico a largo plazo.

-Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Efecto de clase: En ensayos clínicos y/o en la experiencia posterior a la comercialización, los eventos de leucopenia /neutropenia fueron reportados

temporalmente relacionados con agentes antipsicóticos incluyendo olanzapina. Se ha reportado agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen recuento de glóbulos blancos bajo preexistente y antecedentes de neutropenia/leucopenia inducidas por drogas.

Los pacientes con antecedentes de recuento de glóbulos blancos bajo clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por drogas deben tener monitoreado su recuento sanguíneo completo frecuentemente durante los primeros meses de la terapia y se debe considerar discontinuar la droga al primer signo de una disminución clínicamente significativo del recuento de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causantes.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser monitoreados cuidadosamente por presencia de fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados rápidamente si aquellos síntomas o signos aparecen. Los pacientes con neutropenia grave (recuento de neutrófilos absoluto $< 1000/\text{mm}^3$) deben discontinuar olanzapina y controlar el recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

-Disfagia

La alteración en la motilidad esofágica y la aspiración han sido asociadas con el uso de drogas antipsicóticas. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer avanzado.

-Convulsiones

Durante el control previo a la comercialización, ocurrieron convulsiones en el 0,9% (22/2500) de los pacientes tratados con olanzapina. Olanzapina debe ser usada cuidadosamente en pacientes con antecedentes de convulsiones o estados clínicos que potencialmente disminuyan el umbral convulsivo, por ej. la enfermedad de Alzheimer. Los estados clínicos que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en una población de 65 años de edad o mayor.

-Potencial de falla cognitiva o motora

Una reacción adversa frecuentemente reportada asociada con el tratamiento con olanzapina es la somnolencia, que ocurrió con una incidencia del 26% en pacientes con olanzapina comparada con el 15% de pacientes con placebo. Esta reacción adversa también estaba relacionada con la dosis. La somnolencia llevó a discontinuación del tratamiento en el 0,4% (9/2500) de los pacientes previamente a la comercialización.

Debido a que olanzapina tiene potencial de alterar el juicio, el pensamiento o las aptitudes motoras, los pacientes deben ser advertidos acerca de operar

máquinas peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que haya una certeza razonable de que la terapia con olanzapina no los afecta.

-Regulación de la temperatura corporal

La disrupción de la capacidad del organismo de reducir la temperatura central ha sido atribuida a los antipsicóticos. Se debe tener cuidado cuando se prescribe olanzapina en pacientes que están experimentando estados clínicos que pueden contribuir a un aumento en la temperatura corporal central, por ej. ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, que reciben medicación concomitante con actividad anticolinérgica o están sufriendo deshidratación.

-Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada.

Olanzapina exhibe afinidad por el receptor muscarínico *in vitro*. En ensayos clínicos con olanzapina previos a la comercialización, esta fue asociada con constipación, sequedad de boca y taquicardia, todas reacciones posiblemente relacionadas con antagonismo colinérgico.

Tales reacciones adversas no fueron frecuentemente la base para la discontinuación de olanzapina, pero la droga debe ser usada con cuidado en pacientes con hipertrofia prostática clínicamente significativa, glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de íleo paralítico o condiciones relacionadas.

En 5 estudios controlados de olanzapina contra placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia (N=1184), se reportaron las siguientes reacciones adversas del tratamiento en pacientes tratados con olanzapina con una incidencia de al menos 2% y significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo: caídas, somnolencia, edema periférico, manera de andar anormal, incontinencia urinaria, letargo, aumento de peso, astenia, pirexia, neumonía, sequedad de boca y alucinaciones visuales.

La frecuencia de la discontinuación debida a las reacciones adversas fue mayor con olanzapina que con placebo (13% vs 7%). Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con olanzapina tienen mayor riesgo de muerte comparados con placebo. Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionado con demencia.

Olanzapina no ha sido evaluada o usada en ninguna cantidad apreciable en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización. Debido al riesgo de la hipotensión ortostática con olanzapina, se debe tener cuidado en pacientes cardíacos.

-Hiperprolactinemia

Al igual que otras drogas que antagonizan receptores dopaminérgicos D₂, olanzapina eleva los niveles de prolactina y la elevación persiste durante la administración crónica.

La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona GnRH hipotalámica, resultando en una secreción reducida de gonadotropina pituitaria. Esta, a su vez, puede inhibir la función reproductiva por inhibir la esteroidogénesis gonadal tanto en hombres como en mujeres.

Se reportaron galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia alta durante mucho tiempo cuando está asociada con hipogonadismo puede conducir a menor densidad ósea tanto en hombres y como mujeres.

Los experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son prolactina dependientes *in vitro*, un factor de importancia potencial si la prescripción de estas drogas está contemplada en una paciente con cáncer de mama previamente detectada.

Como es frecuente en otros compuestos que aumentan prolactina, fue observado un aumento en la neoplasia glandular mamaria en los estudios de carcinogénesis realizados con olanzapina en ratones y ratas.

Ni estudios clínicos ni epidemiólogos realizados al día de la fecha mostraron asociación entre la administración crónica de esta clase de droga y tumorigénesis en humanos; la evidencia disponible actualmente es considerada muy limitada para ser conclusiva.

En estudios clínicos controlados con placebo (hasta 12 semanas), cambios en las concentraciones de prolactina de normal a alta se observaron en 30% de los adultos tratados con olanzapina en comparación a 10,5% de los adultos tratados con placebo.

En un análisis de varios estudios clínicos que incluyó 8136 adultos tratados con olanzapina, las manifestaciones clínicas potencialmente asociadas incluyeron eventos de tipo menstrual¹ (2% [49/3240] de las mujeres), eventos relacionados con la función sexual² (2% [15/8136] de mujeres y hombres), y eventos relacionados con las mamas³ (0,7% [23/3240] de las mujeres, 0,2% [9/4896] de los hombres).

En estudios clínicos controlados con placebo de olanzapina en monoterapia en pacientes adolescentes (hasta 6 semanas) con esquizofrenia o trastorno bipolar tipo I, cambios en las concentraciones de prolactina de normal a alta

se observaron en 47% de los pacientes tratados con olanzapina en comparación a 7% de los pacientes tratados con placebo.

En un análisis de varios estudios clínicos que incluyó 454 adolescentes tratados con olanzapina, las manifestaciones clínicas potencialmente asociadas incluyeron eventos de tipo menstrual¹ (1% [2/168] de las mujeres), eventos relacionados con la función sexual² (0,7% [3/454] de mujeres y hombres), y eventos relacionados con las mamas³ (2% [3/168] de las mujeres, 2% [7/286] de los hombres).

¹ Basado en la búsqueda de los siguientes términos: amenorrea, hipomenorrea, retraso en la menstruación y oligomenorrea.

² Basado en la búsqueda de los siguientes términos: anorgasmia, eyaculación retardada, disfunción eréctil, libido disminuida, pérdida de libido, orgasmo anormal y disfunción sexual.

³ Basado en la búsqueda de los siguientes términos: secreción mamaria, agrandamiento o inflamación, galactorrea, ginecomastia y trastorno de la lactancia.

Se han observado diferencias entre los distintos grupos posológicos. En un estudio comparativo aleatorizado, doble ciego, a dosis fija de 8 semanas, se comparó el uso de 10 (n=199), 20 (n=200) y 40 (n=200) mg/día de olanzapina oral en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme; la incidencia de elevación de prolactina <24,2 ng/ml (mujeres) o <18,77 ng/ml (hombres) en cualquier momento durante el estudio (10 mg/ml: 31,2%; 20 mg/ml: 42,7%; 40 mg/ml: 61,1%) indican diferencias significativas entre 10 vs 40 mg/día y entre 20 vs 40 mg/día.

-Cambios en el ECG

En estudios de adultos y adolescentes agrupados no se observaron diferencias significativas entre los porcentajes de pacientes experimentando cambios potenciales en los parámetros del ECG, incluyendo los intervalos QT, QTc y PR en los grupos tratados y placebo.

Se asoció a la olanzapina a un incremento en la frecuencia cardíaca comparada con placebo (adultos: +2,4 latidos por minuto vs sin cambios respecto del placebo; adolescentes: +6,3 latidos por minuto vs -5,1 latidos por minuto con el placebo).

Este aumento en la frecuencia cardíaca puede estar relacionado al potencial de olanzapina por inducir cambios ortostáticos.

PRECAUCIONES

Interacciones con otras drogas y otras formas de interacción

Los riesgos de uso de olanzapina en combinación con otras drogas no han

sido evaluados extensivamente en estudios sistemáticos.

Drogas que afectan olanzapina

-Diazepam: La coadministración de diazepam con olanzapina potenció la hipotensión ortostática observada con olanzapina.

-Cimetidina y antiácidos: Dosis únicas de cimetidina (800 mg) o antiácidos que contienen aluminio y magnesio no afectaron la biodisponibilidad de olanzapina.

-Inductores del CYP1A2: La terapia con carbamazepina (200 mg dos veces al día) causa un aumento en aproximadamente el 50% en el aclaramiento de olanzapina. Es probable que este aumento se deba al hecho de que carbamazepina sea un potente inductor de la actividad de CYP1A2. Dosis diarias más altas de carbamazepina puede causar un aumento aún mayor en el aclaramiento de olanzapina.

-Alcohol: El etanol (dosis de 45 mg/70 kg) no tuvo un efecto sobre la farmacocinética de olanzapina. La coadministración de alcohol (esto es, etanol) con olanzapina potenció la hipotensión ortostática observada con olanzapina.

-Inhibidores de CYP1A2: *Fluvoxamina*: Fluvoxamina es un inhibidor CYP1A2, disminuye el aclaramiento de olanzapina. Esto resulta en un aumento medio en la $C_{máx}$ de olanzapina, luego de la administración de fluvoxamina, en un 54% en mujeres no fumadoras y en un 77% en hombres fumadores. El aumento medio en la AUC de olanzapina es de 52% y 108% respectivamente. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con fluvoxamina, debe considerarse la administración de dosis menores de olanzapina.

-Inhibidores de CYP2D6: *Fluoxetina*: Fluoxetina (60 mg en una única dosis o 60 mg por día durante 8 días) causa un pequeño (promedio 16%) aumento en la concentración máxima de olanzapina y una pequeño (promedio 16%) disminución en el aclaramiento de 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 en forma rutinaria la modificación de dosis.

-Warfarina: Warfarina (20 mg dosis única) no afectó la farmacocinética de olanzapina.

-Inductores de CYP1A2 o glururoniltransferasa: Omeprazol y rifampicina pueden causar un aumento en el aclaramiento de olanzapina.

-Carbón: La administración de carbón activado (1g) redujo la $C_{máx}$ y la AUC de olanzapina oral en aproximadamente el 60%. Debido a que las concentraciones máximas de olanzapina no se obtienen típicamente hasta aproximadamente las 6 horas, luego de la dosis, el carbón puede ser un tratamiento útil para la sobredosificación con olanzapina.

Drogas afectadas por olanzapina

-Drogas que actúan sobre el SNC: Dados los efectos principales en el SNC de olanzapina, se debe tener cuidado cuando se usa olanzapina en combinación con otras drogas que actúan centralmente y con alcohol.

-Agentes antihipertensivos: Olanzapina, debido a su potencial de inducir hipotensión, puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

-Levodopa y agonistas dopaminérgicos: Olanzapina puede antagonizar los efectos de levodopa y agonistas dopaminérgicos.

-Litio: Dosis múltiples de olanzapina (10 mg durante 8 días) no influyó la cinética del litio. Por lo tanto, la administración de olanzapina en forma concomitante no requiere el ajuste de dosis de litio.

-Valproato: Olanzapina (10 mg diarios durante 2 semanas) no afectó las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de valproato. Por lo tanto, la administración de olanzapina concomitante no requiere el ajuste de dosis de valproato.

-Efecto de olanzapina sobre las enzimas metabolizadoras de drogas: Estudios *in vitro* usando microsomas hepáticos humanos sugieren que olanzapina tiene un pequeño potencial de inhibir CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Por lo tanto, es poco probable que olanzapina causa interacciones de drogas importantes mediada por estas enzimas.

- Imipramina: Dosis únicas de olanzapina no afectaron la farmacocinética de imipramina ni a su metabolito activo Desipramina.

Warfarina: las dosis únicas de olanzapina no afectaron la farmacocinética de la Warfarina.

-Diazepam: Olanzapina no influyó en la farmacocinética de diazepam o de su metabolito activo N-desmetildiazepam. Sin embargo, diazepam coadministrado con olanzapina aumentó la hipotensión ortostática observada con cada una de las drogas administradas solas.

-Alcohol: Dosis múltiples de olanzapina no influyeron en la cinética del alcohol.

-Biperideno: Dosis múltiples de olanzapina no afectaron la cinética de Biperideno.

-Teofilina: Dosis múltiples de olanzapina no afectaron la farmacocinética de teofilina o sus metabolitos.

Interacción con ensayos de laboratorio

Se recomienda realizar ensayos de glucosa sanguínea en ayunas y del perfil lipídico al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

Olanzapina en monoterapia en adultos: Una evaluación de la experiencia previa a la comercialización de olanzapina reveló una asociación con aumentos asintomáticos en ALT, AST y GGT

Dentro de la base de datos previa a la comercialización, de aproximadamente 2400 pacientes adultos con un nivel basal de ALT \leq 90 UI/l, la incidencia del aumento de ALT a $>$ 200 UI/l fue de 2% (50/2381).

Ninguno de estos pacientes experimentó ictericia u otros síntomas atribuibles a insuficiencia hepática y la mayoría tuvo cambios transitorios que tendieron a normalizarse mientras el tratamiento con olanzapina continuó.

En estudios con olanzapina en monoterapia, controlados contra placebo en adultos, se observaron aumentos de ALT clínicamente significativos (cambios de $<$ 3 veces el límite superior normal LSN al estado basal hasta \geq 3 veces el LSN) en el 5% (77/1426) de los pacientes expuestos a olanzapina comparado con el 1% (10/1187) de pacientes expuestos al placebo.

Las elevaciones de ALT \geq 5 veces el LSN fueron observadas en el 2% (29/1438) de los pacientes tratados con olanzapina, comparado al 0,3% (4/1196) de los pacientes tratados con placebo. Los valores de ALT volvieron a ser normales o disminuyeron, al último seguimiento, en la mayoría de los pacientes que, o bien continuaron el tratamiento con olanzapina, o discontinuaron el tratamiento.

Ningún paciente con valores altos de ALT experimentaron ictericia, falla hepática o cumplieron con los criterios de la regla de Hy.

Se reportaron niveles elevados de GGT en $\geq 1\%$ (88/5245) de los pacientes adultos tratados con olanzapina oral, en base a un análisis de datos de laboratorio en una base de datos con 41 estudios clínicos.

Se debe tener cuidado en pacientes que tienen signos y síntomas de insuficiencia hepática, en pacientes que tienen estados clínicos preexistentes asociados con reserva funcional hepática limitada, y en pacientes que han sido tratados con drogas potencialmente hepatotóxicas.

La administración de olanzapina fue también asociada con aumentos en la prolactina sérica con un aumento asintomático del recuento de eosinófilos en el 0,3% de los pacientes, y con el aumento en la CPK.

Se reportaron niveles elevados de ácido úrico en $\geq 3\%$ (171/4641) de los pacientes adultos tratados con olanzapina oral, en base a un análisis de datos de laboratorio en una base de datos con 41 estudios clínicos.

Olanzapina en monoterapia en adolescentes: En ensayos clínicos controlados contra placebo de pacientes adolescentes con esquizofrenia o trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos) se observaron grandes frecuencias para los siguientes hallazgos emergentes del tratamiento, a cualquier tiempo, en los análisis de laboratorio comparados con el placebo: aumento de ALT ($\geq 3x$ LNS en pacientes con ALT al estado basal $3 x$ LNS), (12% vs 2%), aumento de AST (28% vs 4%), baja bilirrubina total (22% vs 7%), aumento de GGT (10% vs 1%) y prolactina elevada (47% vs 7%).

En estudios de olanzapina como monoterapia, controlados contra placebo, en adolescentes, fueron observados aumentos de ALT clínicamente significativos (cambios de <3 veces el LNS al estado basal hasta ≥ 3 veces el LNS) en el 12% (22/192) de los pacientes expuestos a olanzapina comparado con el 2% (2/109) de los pacientes expuestos a placebo.

Los aumentos de ALT ≥ 5 veces el LNS fueron observados en el 4% (8/192) de los pacientes tratados con olanzapina comparado con el 1% (1/109) de los pacientes tratados con placebo. Los valores de ALT se normalizaron o fueron disminuyendo en el último seguimiento en la mayoría de los pacientes que, o bien continuaron el tratamiento con olanzapina, o discontinuaron olanzapina.

Ningún paciente adolescente con valores elevados de ALT experimentó ictericia o falla hepática o alcanzó los criterios para la regla de Hy.

Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Toxicidad

En estudios en animales con olanzapina, los principales hallazgos hematológicos fueron citopenias periféricas reversibles en perros individuales dosificados a 10

mg/kg (17 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²), disminuciones relacionadas con la dosis en linfocitos y neutrófilos en ratones, y linfopenia en ratas.

Algunos perros tratados con 10 mg/kg desarrollaron neutropenia reversible y/o anemia hemolítica reversible entre 1 a 10 meses de tratamiento. Las disminuciones relacionadas con la dosis en linfocitos y neutrófilos se observaron en ratones a los que se les administró dosis de 10 mg/kg (igual a 2 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²) en estudios de 3 meses de duración.

En ratas que recibieron 22,5 mg/kg (11 veces la dosis diaria oral humana recomendada máxima expresada en mg/m²) durante 3 meses o 16 mg/kg (8 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²) por 6 a 12 meses ocurrió linfopenia no específica, consistente con la disminución del aumento de peso corporal.

No se encontró evidencia de citotoxicidad de la médula ósea en ninguna de las especies examinadas. Las médulas óseas fueron normocelulares o hipercelulares, indicando que las reducciones en las células sanguíneas circulantes ocurrieron probablemente debido a factores periféricos (no medulares).

Carcinogénesis

Los estudios de carcinogénesis oral fueron realizados en ratones y ratas. Olanzapina fue administrada a ratones en 2 estudios de 78 semanas a dosis de 3; 10; 30/20 mg/kg/día (equivalente a 0,8-5 veces la dosis humana máxima recomendada diaria en base a mg/m²) y 0,25; 2; 8 mg/kg/día (equivalente a 0,06-2 veces la dosis oral máxima recomendada humana diaria en base a mg/m²).

Las ratas fueron dosificadas durante 2 años a dosis de 0,25; 1; 2,5; 4 mg/kg/día (machos) y 0,25; 1; 4; 8 mg/kg/día (hembras) (equivalente a 0,13-2 y 0,13-4 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima en base a mg/m², respectivamente).

La incidencia de hemangiomas hepáticos y hemangiosarcomas aumentó significativamente en 1 estudio en ratones en hembras dosificadas a 8 mg/kg/día (2 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada como mg/m²).

Estos tumores no aumentaron en otro estudio en hembras de ratones dosificadas a 10 ó 30/20 mg/kg/día (2-5 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²); en este estudio, hubo pequeña incidencia de mortalidades tempranas en machos del grupo 30/20 mg/kg/día.

La incidencia de adenomas en las glándulas mamarias y adenocarcinomas aumentó significativamente en hembras de ratones dosificadas a ≥ 2 mg/kg/día y en hembras de ratas dosificadas a ≥ 4 mg/kg/día (0,5 y 2 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada como mg/m², respectivamente). Las drogas antipsicóticas demostraron elevar crónicamente la prolactina en roedores.

Los niveles de prolactina sérica no fueron medidos durante los estudios de carcinogénesis con olanzapina; sin embargo, las mediciones durante los estudios de toxicidad subcrónica mostraron que olanzapina elevó los niveles de prolactina sérica hasta 4 veces en ratas a la misma dosis usada en el estudio de carcinogénesis.

Se halló un aumento en los neoplasmas de las glándulas mamarias en roedores después de la administración crónica de otros antipsicóticos; ese aumento se considera mediado por la prolactina. Se desconoce la importancia del riesgo en humanos del hallazgo de que la prolactina medie tumores endócrinos en roedores.

Mutagénesis

No se encontró evidencia de genotoxicidad para olanzapina en el test de Ames, en el test del micronúcleo *in vivo* en ratones, el test de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, el test de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de ratas, test de inducción de mutación directa en células de linfoma de ratón, o test de intercambio de cromátidas hermanas *in vivo* en médula ósea de hámsters chinos.

Trastornos en la fertilidad

En un estudio de performance reproductivo y fertilidad en ratas, el desempeño de apareamiento de los machos, pero no la fertilidad, tuvo trastornos a una dosis de 22,4 mg/kg/día y la fertilidad de las hembras disminuyó a las dosis de 3 mg/kg/día (11 y 1,5 veces la dosis oral diario humana recomendada máxima expresada en mg/m², respectivamente).

La discontinuación del tratamiento con olanzapina revirtió los efectos del desempeño del apareamiento en los machos. En ratas hembras, el periodo precoital aumentó y el índice de apareamiento se redujo a 5 mg/kg/día (2,5 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²).

La etapa de diestro se prolongó y el estro se retrasó a 1,1 mg/kg/día (0,6 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²); por lo tanto, olanzapina puede producir un retraso en la ovulación.

Empleo en embarazo

Efectos teratogénicos: En estudios de reproducción orales en ratas a dosis de hasta 18 mg/kg/día y en conejos en dosis de hasta 30 mg/kg/día (9 a 30 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²), no se halló evidencia de teratogenicidad.

En un estudio de teratogenicidad oral en ratas, las reabsorciones tempranas y el aumento del número de fetos no viables fue observada a dosis de 18 mg/kg/día (9 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²). Se prolongó la gestación a 10 mg/kg/día (5 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²).

En un estudio teratogénico oral en conejos, la toxicidad fetal (manifestada como un aumento de resorciones y un descenso en el peso fetal) ocurrió a la dosis tóxica materna de 30 mg/kg/día (30 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²).

Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre es predictivo de la respuesta en seres humanos, esta droga debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo al feto.

La transferencia placentaria ocurre en crías de rata.

No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados con olanzapina en mujeres embarazadas. 7 embarazos fueron observados durante los ensayos clínicos con olanzapina, incluyendo 2 que resultaron en nacimientos normales, 1 resultó en una muerte neonatal debida a un defecto cardiovascular, 3 abortos terapéuticos y un aborto espontáneo.

Efectos no teratogénicos: Los neonatos expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo tienen riesgo elevado de sufrir síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia posteriores al parto.

Se han reportado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria, y trastornos de la alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones varían en severidad, mientras que en algunos casos los síntomas se vieron autolimitados, en otros casos los neonatos necesitaron los cuidados de la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Trabajo de parto y alumbramiento

El efecto de olanzapina en el trabajo de parto y alumbramiento en humanos es desconocido. La parición en ratas no fue afectada por olanzapina.

Empleo en lactancia

En un estudio en mujeres sanas lactantes, olanzapina fue excretada en la leche

humana. Se recomienda que las mujeres bajo tratamiento con olanzapina no den el pecho.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de olanzapina por vía oral en el tratamiento de la esquizofrenia y los episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar tipo I fueron establecidas en estudios de corto plazo en adolescentes (edad de 13 a 17 años).

El uso de olanzapina en adolescentes está sostenido por la evidencia de estudios adecuados y bien contralados de olanzapina en donde 268 adolescentes recibieron olanzapina en un rango de 2,5 a 20 mg/día. La dosis de inicio recomendada para adolescentes es más baja que aquella para adultos.

Comparados con pacientes de los ensayos clínicos realizados en adultos, los adolescentes tuvieron más probabilidad de aumentar de peso, experimentar mayor sedación y tener mayores aumentos en el colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, prolactina y aumento en las transaminasas hepáticas.

Cuando se debe decidir entre diferentes alternativas terapéuticas para adolescentes, los médicos deben considerar el potencial aumentado (en adolescentes comparado con adultos) para aumento de peso y dislipemia.

Los médicos deben considerar los riesgos potenciales a largo plazo cuando se prescribe a adolescentes y en muchos casos esto puede conducirlos a considerar prescribir otras drogas previamente.

No se establecieron la seguridad y efectividad en pacientes menores de 10 años de edad.

Empleo en ancianos

De los 2500 pacientes en estudios clínicos previos a la comercialización con olanzapina oral, el 11% (263) tenían 65 años o más. En pacientes con esquizofrenia no hubo indicio de diferente tolerabilidad de olanzapina en los ancianos comparado con pacientes más jóvenes. Los estudios en pacientes ancianos, con psicosis relacionada con demencia sugirieron que puede existir una tolerabilidad diferente en esta población en comparación con los pacientes más jóvenes con esquizofrenia.

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con olanzapina tienen un riesgo aumentado de muerte comparado con placebo. En estudios controlados contra placebo de olanzapina en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, hubo una gran incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (por ej. accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio) en pacientes tratados con olanzapina en comparación a los pacientes

tratados con placebo.

Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. Asimismo, la presencia de factores que puedan disminuir el aclaramiento farmacocinético o aumentar la respuesta farmacodinámica a olanzapina debe llevar a considerar el uso de una dosis inicio baja para pacientes ancianos.

REACCIONES ADVERSAS

De la experiencia de los ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser comparadas directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar o predecir las frecuencias observadas en la práctica.

Ensayos clínicos en adultos

La información que se encuentra más abajo para olanzapina deriva de una base de datos de ensayos clínicos para olanzapina consistente en 10.504 pacientes, ó 4765 años- pacientes de exposición a olanzapina oral.

Las condiciones y la duración del tratamiento con olanzapina variaron considerablemente a incluyeron (en categorías superpuestas), estudios abiertos, estudios doble ciego, pacientes ambulatorios e internados, estudios a dosis fija o con dosis titulada, y exposiciones a corto y largo plazo.

Las reacciones adversas fueron evaluadas al recolectar eventos adversos, resultados de exploraciones físicas, signos vitales, pesos, analitos de laboratorio, ECGs, radiografías de pecho y resultados de exámenes oftalmológicos.

Cierta proporción de los datos discutidos a continuación respecto de los resultados numéricos u objetivos de los parámetros de seguridad, como por ejemplo, reacciones adversas dosis dependientes, cambios en los signos vitales, aumento de peso, cambios de laboratorio, y cambios en el ECG se obtuvieron en estudios de pacientes con esquizofrenia y no se han duplicado para pacientes con trastorno bipolar tipo I.

Sin embargo, esta información es en general también aplicable al trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos).

Las reacciones adversas durante la exposición fueron obtenidas por reportes

espontáneos y registrados por los investigadores clínicos usando terminología de su propia elección.

En consecuencia, no es posible realizar una estimación significativa del porcentaje de individuos experimentando reacciones adversas sin antes agruparlas en categorías más pequeñas.

Las frecuencias establecidas de las reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa emergente de tratamiento de la clase enumerada.

Una reacción fue considerada emergente de tratamiento si ocurrió por la primera vez o empeoró mientras recibía la terapia posteriormente a la evaluación basal. Las reacciones reportadas no incluyeron aquellos términos de reacciones que fueron tan generales que no transmitían ninguna información.

Es importante enfatizar que, aunque las reacciones ocurrieron durante el tratamiento con olanzapina, no necesariamente fueron causadas por ella.

Incidencia de reacciones adversas en ensayos clínicos controlados contra placebo, de corto plazo y en combinación.

Los siguientes hallazgos están basados en ensayos clínicos previos a la comercialización de olanzapina oral para esquizofrenia, trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos), un ensayo clínico posterior de pacientes que tenían varios síntomas psiquiátricos en asociación con enfermedad de Alzheimer y ensayos clínicos en combinación previos a la comercialización.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en ensayos clínicos controlado contra placebo de corto plazo.

-Esquizofrenia: En general, no hubo diferencia en la incidencia de la discontinuación debido a reacciones adversas (5% para olanzapina oral vs 6% para placebo). Sin embargo las discontinuaciones debidas a aumentos en la enzima ALT fueron consideradas relacionadas con la droga (2% para olanzapina oral vs 0% para placebo).

-Trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos) en monoterapia: en general, no hubo diferencias en la incidencia de discontinuación debida a reacciones adversas (2% para olanzapina oral vs 2% para placebo).

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en ensayos clínicos de combinación de corto plazo.

-Trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos) como adyuvante al litio o al valproato: En un estudio de pacientes que estaban ya tolerando tanto litio

como valproato como monoterapia, las frecuencias de discontinuación debida a reacciones adversas fueron del 11% para la combinación de olanzapina oral con litio o valproato comparado con el 2% de los pacientes que permanecieron con litio o valproato en monoterapia. Las causas de las discontinuaciones con la combinación de olanzapina oral y litio o valproato que ocurrieron en más de un paciente fueron: somnolencia (3%) aumento de peso (1%) y edema periférico (1%).

Reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos controlados contra placebo

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente con el uso de olanzapina oral (incidencia del 5% o mayor) y no observadas a una incidencia equivalente entre pacientes tratados con placebo (incidencia de olanzapina al menos dos veces que aquella con placebo) fueron las enumeradas en la Tabla siguiente:

Tabla 3 - Reacciones adversas frecuentes emergentes del tratamiento asociadas con el uso de olanzapina oral en ensayos clínicos de 6 semanas-Esquizofrenia

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina (N=248)	Placebo (N=118)
Hipotensión postural	5	2
Constipación	9	3
Aumento de peso	6	1
Mareo	11	4
Alteración en la personalidad ^a	8	4
Acatisia	5	1

^a alteraciones en la personalidad es un término para designar comportamiento objetable no agresivo

Tabla 4 - Reacciones adversas frecuentes emergentes del tratamiento asociadas con el uso de olanzapina oral en ensayos clínicos de 3 y 4 semanas - Trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos)

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina (N=125)	Placebo (N=129)
Astenia	15	6
Sequedad de boca	22	7
Constipación	11	5
Dispepsia	11	5
Aumento del apetito	6	3
Somnolencia	35	13
Mareo	18	6
Temblor	6	2

Reacciones adversas dosis dependientes

Se han observado diferencia entre los diferentes grupos de pacientes

dosificados para reacciones adversas como fatiga, mareos, aumento de peso y elevación de prolactina.

En un estudio de 8 semanas, aleatorizado, doble ciego, a dosis fija que compara 10 (n=199), 20 (n=200) y 40 (n=200) mg/día de olanzapina oral en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno esquizofrenicoide, se observaron diferencias significativas en la incidencia de fatiga (10 mg/día: 1,5%; 20 mg/día: 2,1%; 40 mg/día: 6,6%) entre las dosis de 10 vs 40 y 20 vs 40 mg/día.

En la incidencia de mareos (10 mg/día: 2,6%; 20 mg/día: 1,6%; 40 mg/día: 6,6%) se observaron diferencias significativas entre las dosis de 20 vs 40 mg/día. Las diferencias entre grupos también se observaron para el aumento de peso y la elevación de prolactina.

La Tabla 5 exhibe la relación con la dosis que tuvieron otras reacciones adversas usando datos de un ensayo clínico de esquizofrenia que involucró rangos de dosis fijas de olanzapina oral.

La Tabla enumera el porcentaje de pacientes con reacciones adversas emergentes del tratamiento para los 3 grupos de rangos de dosis fija y placebo. Los datos fueron analizados usando el test de Cochran-Armitage, excluyendo el grupo placebo y la Tabla incluye sólo aquellas reacciones adversas para las cuales hubo una tendencia.

Tabla 5 - Porcentaje de pacientes de un ensayo clínico de esquizofrenia con reacciones adversas emergentes de tratamiento de 3 grupos de rango de dosis y placebo

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento			
	Placebo (N=68)	Olanzapina 5 ±2,5 mg/día (N=65)	Placebo 10 ±2,5 mg/día (N=64)	Olanzapina 15 ±2,5 mg/día (n=69)
Astenia	15	8	9	20
Sequedad de boca	4	3	5	13
Náusea	9	0	2	9
Somnolencia	16	20	30	39
Temblor	3	0	5	7

Reacciones adversas que ocurren con una incidencia del 2% o más entre pacientes tratados con olanzapina oral en ensayos clínicos de corto plazo controlados contra placebo

La Tabla siguiente enumera la incidencia de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que participaron en la fase aguda de ensayos clínico controlados contra placebo tratados con olanzapina oral (dosis ≥ 2,5 mg/día) y con incidencia mayor que el placebo.

Tabla 6 - Reacciones adversas emergentes de tratamiento: incidencia en ensayos clínicos controlados contra placebo, a corto plazo con olanzapina oral.

Sistema corporal/reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina (N=532)	Placebo (N=294)
Organismo como un todo		
Daño 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
Apetito aumento	3	2
Sistema hemático y linfático		
Equimosis	5	3
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento de peso	5	3
Edema periférico	3	1
Sistema musculoesquelético		
Dolor de extremidades (que no sean en las articulaciones)	5	3
Dolor en la articulaciones	5	3
Sistema nervioso		
Somnolencia	29	13
Insomnio	12	11
Mareo	11	4
Manera de andar anormal	6	1
Temblor	4	3
Acatisia	3	2
Hipertonía	3	2
Falla en las articulaciones	2	1
Sistema respiratorio		
Rinitis	7	6
Aumento de tos	6	3
Faringitis	4	3
Sensaciones especiales		
Ambliopía	3	2
Sistema urogenital		
Incontinencia urinaria	2	1

Infección del tracto urinario	2	1
-------------------------------	---	---

Reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos a corto plazo de olanzapina oral como adyuvante de litio o valproato.

En ensayos clínicos controlados de olanzapina adyuvante de litio o valproato contra placebo en trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos), las reacciones adversas más frecuentemente observadas asociadas con la combinación de olanzapina y litio o valproato (incidencia de $\geq 5\%$ y al menos dos veces placebo) fueron:

Tabla 7 - Reacciones adversas frecuentes emergentes del tratamiento asociadas con el uso de olanzapina oral adjuntas a litio o valproato en ensayos clínicos de 6 semanas - Trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos)

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina con litio o valproato (N=229)	Placebo con litio o valproato (N=115)
Sequedad de boca	32	9
Aumento de peso	26	7
Aumento de peso	24	8
Mareo	14	7
Dolor de espalda	8	4
Constipación	8	4
Trastorno en el discurso	7	1
Aumento de salivación	6	2
Amnesia	5	2
Parestesia	5	2

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o mayor entre pacientes tratados con olanzapina oral en ensayos clínicos a corto plazo de olanzapina como adyuvante de litio o valproato.

La Tabla 8 enumera la incidencia, de las reacciones adversas emergentes de tratamiento que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que participaron en la fase aguda de ensayos clínicos de combinación controlados contra placebo, tratados con la combinación de olanzapina (dosis \geq 5mg/día) y litio o valproato y con incidencia mayor que el litio o valproato administrados a solas.

Tabla 8- Reacciones adversas de tratamiento: incidencia en ensayos clínicos controlados contra placebo, en el corto plazo, de olanzapina oral como adyuvante de litio o valproato

Sistema corporal/reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina (N=532)	Placebo (N=294)
Organismo como un todo		
Astenia	18	13
Dolor de espalda	8	4
Daño accidental	4	2
Dolor de pecho	3	2
Sistema cardiovascular		
Hipertensión	2	1
Sistema digestivo		
Sequedad bucal	32	9
Aumento de apetito	24	8
Sed	10	6
Constipación	8	4
Salivación aumentada	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
Trastorno en el discurso	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 apéndices		
Sudoración	3	1
Acné	2	0
Sequedad de piel	2	0
Sentidos especiales		
Ambliopía	9	5
Visión anormal	2	0
Sistema urogenital		
Dismenorrea ^a	2	0
Vaginitis	2	0

^a denominador usado para mujeres solamente (olanzapina, N=128; placebo N= 51)

Hallazgos adicionales observados en ensayos clínicos

Dependencia de la dosis de reacciones adversas en ensayos clínicos controlados contra placebo en el corto plazo

Síntomas extrapiramidales:

Los síntomas extrapiramidales emergentes de los tratamientos evaluados por incidencia de escala en un rango de dosis fijo, en un ensayo clínico controlado de 6 semanas contra placebo de olanzapina oral en fase aguda de esquizofrenia reportaron porcentajes similares de parkinsonismo a diferentes concentraciones de olanzapina respecto del placebo (placebo:15%; 5 ±2,5 mg/día: 14%; 10 ±2,5 mg/día: 12% y 15 ±2,5 mg/día: 14%); sin embargo la acatisia fue menor para olanzapina 5 ±2,5 mg/día y 10 ±2,5 mg/día (placebo:23%; 5 ±2,5 mg/día: 16%; 10 ±2,5 mg/día: 19% y 15 ±2,5 mg/día: 27%).

La Tabla 9 enumera los porcentajes de pacientes con síntomas extrapiramidales emergentes de tratamiento a partir de las reacciones adversas reportadas espontáneamente durante la terapia aguda en el mismo ensayo clínico controlado que comparaba olanzapina en 3 dosis fijas con placebo en el tratamiento de esquizofrenia en un ensayo clínico de 6 semanas.

Tabla 9 - Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento en un ensayo clínico controlado contra placebo en un rango de dosis fijo de olanzapina oral en esquizofrenia- fase aguda

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento			
	Placebo (N=68)	Olanzapina 5 ±2,5 mg/día (N=65)	Placebo 10 ±2,5 mg/día (N=64)	Olanzapina 15 ±2,5 mg/día (N=69)
Eventos distónicos ^a	1	3	2	3
Eventos de parkinsonismo ^b	10	8	14	20
Eventos de acatisia ^c	1	5	11	10
Eventos discinéticos ^d	4	0	2	2
Eventos residuales ^e	1	2	5	2
Cualquier evento extrapiramidal	16	15	25	32

^a pacientes con los siguiente términos fueron enumerados en esta categoría: distonía, espasmo generalizo, rigidez de cuello, crisis oculogírica, opistótonos, tortícolis

^b pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: aquinesia, rigidez en rueda dentada, síndrome extrapiramidal, hipertonia, hipoquinesia, facies de mascara, temblor

^c pacientes con los siguiente términos fueron enumerados en esta categoría: acatisia, hiperquinesia

^d pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: síndrome buccoglosal, coreoatetosis, discinesia, discinesia tardía

^e pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: trastorno del movimiento, mioclono, tics

La Tabla 10 enumera el porcentaje de pacientes adolescentes con síntomas extrapiramidales emergente del tratamiento como fueron evaluados por reacciones adversas reportadas espontáneamente durante la terapia aguda (rango de dosis: 2,5 a 20 mg/día).

Tabla 10 - Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento evaluados por la incidencia de reacciones adversas en ensayos clínico controlados contra placebo de olanzapina oral en esquizofrenia y trastorno bipolar tipo I -Adolescentes

Categorías	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Placebo (N=89)	Olanzapina (N=179)
Eventos distónicos	0	1
Eventos de parkinsonismo	2	1
Eventos de acatisia	4	6
Eventos discinéticos	0	1
Eventos no específicos	0	4
Cualquier evento extrapiramidal	6	10

Distonía, efecto de clase

En individuos susceptibles pueden sufrir durante los primeros días de tratamiento síntomas de distonía, y contracciones anormales prolongadas de grupos musculares. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de músculos del cuello, a veces progresando a rigidez de la garganta, dificultad al tragar, dificultad en la respiración, y/o protusión de la lengua.

Mientras estos síntomas pueden ocurrir a bajas dosis, la frecuencia y severidad son mayores con alta potencia y a altas dosis de la primera generación de

drogas antipsicóticas.

En general, un alto riesgo de distonía aguda puede ser observada en hombres y en grupos de edades más jóvenes que recibieron antipsicóticos; sin embargo, los eventos de distonía han sido reportados infrecuentemente (< 1%) con el uso de olanzapina.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de ensayos clínicos de olanzapina oral.

Las reacciones se clasifican por sistema de órganos usando las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes que ocurren en al menos 1/100 de los pacientes; reacciones adversa infrecuentes que ocurren en 1/100 a 1/1000 de los pacientes, reacciones raras que ocurren en menos de 1/1000 de los pacientes.

-Cuerpo como un todo: Infrecuentes: escalofríos, edema facial, reacción de foto sensibilidad, intento de suicidio; raras: escalofríos y fiebre, efecto resaca, muerte súbita ¹

-Sistema cardiovascular: Infrecuentes: accidente cerebrovascular, vasodilatación.

-Sistema digestivo: Infrecuentes: Distensión abdominal, náuseas y vómitos, edema de lengua; raras: íleo, obstrucción intestinal, hígado graso.

-Sistema hematológico y linfático: Infrecuentes: Trombocitopenia

-Trastornos metabólicos y nutricionales: Infrecuentes: aumento de fosfatasa alcalina, bilirrubinemia, hipoproteinemia.

-Sistema musculo esquelético: Raras: osteoporosis

-Sistema nervioso: Infrecuentes: ataxia, disartria, disminución de la libido, estupor; raras: coma

-Sistema respiratorio: Infrecuentes: epistaxis; raras: edema pulmonar

-Piel y apéndices: Infrecuentes: alopecia.

-Sentidos especiales: Infrecuentes: anormalidad de acomodación, ojo seco; Raras: midriasis.

-Sistema urogenital: Infrecuente: amenorrea ², dolor de pecho, menstruación disminuida, impotencia ², menstruación aumentada², menorragia², metrorragia²,

poliuria², frecuencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, falla en la orina.

¹ estos términos representan eventos adversos serios pero no cumplen la definición de reacciones adversas. Están incluidas aquí debido a su gravedad

² ajustado para cada sexo.

Ensayos clínicos en pacientes adolescentes (edad 13 a 17 años)

Reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos controlados contra placebo, a corto plazo con olanzapina oral.

Las reacciones adversas en pacientes adolescentes con olanzapina oral (dosis $\geq 2,5$ mg) reportadas con una incidencia del 5% o más y reportadas al menos dos veces la frecuencia con pacientes tratados con placebo se enumeran en la Tabla 11.

Tabla 11 - Reacciones adversas emergentes del tratamiento con incidencia $\geq 5\%$ entre adolescentes (13-17 años de edad con esquizofrenia o trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos))

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento			
	Ensayos clínicos de 6 semanas % de pacientes con esquizofrenia		Ensayos clínicos de 3 semanas % de pacientes bipolares	
	Olanzapina (N=72)	Placebo (N=35)	Olanzapina (N=107)	Placebo (N=54)
Sedación ^a	39	9	48	9
Aumento de peso	31	9	29	4
Cefalea	17	6	17	17
Aumento del apetito	17	9	29	4
Mareo	8	3	7	2
Dolor abdominal ^b	6	3	6	7
Dolor en las extremidades	6	3	5	0
Fatiga	3	3	14	6
Sequedad de boca	4	0	7	0

^a pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: hipersomnía, Letargo, sedación, somnolencia

^b pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más entre pacientes tratados con olanzapina oral en ensayos clínicos controlados contra placebo en corto plazo (3-6 semanas).

Las reacciones adversas en pacientes adolescentes tratados con olanzapina oral (dosis $\geq 2,5$ mg/) reportados con una incidencia del 2% o más y mayores que las ocurridas con placebo se enumeran en la Tabla 12.

Tabla 12 - Reacciones adversas emergentes del tratamiento en pacientes con una incidencia ≥ 2 % entre adolescentes (13- 17 años). Incidencia combinada de ensayos clínicos controlados contra placebo a corto plazo de esquizofrenia o trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos).

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina (N=179)	Placebo (N=89)
Sedación ^a	44	9
Aumento de peso	30	6
Aumento de apetito	24	6
Cefalea	17	12
Fatiga	9	4
Mareo	7	2
Sequedad de boca	6	0
Dolor en las extremidades	5	1
Constipación	4	0
Nasofaringitis	4	2
Diarrea	3	0
Inquietud	3	2
Aumento de enzimas del hígado ^b	8	1
Dispepsia	3	1
Epistaxis	3	0
Infección del tracto respiratorio	3	2
Sinusitis	3	0
Artralgia	2	0
Rigidez musculo esquelética	2	0

^a pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: hipersomnia, letargo, sedación, somnolencia

^b los términos alanina aminotransferasa (ALT) , aspartato aminotransferasa (AST) y enzimas hepáticas fueron combinadas bajo enzimas del hígado

^c pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: infección del tracto respiratorio bajo, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio alto, infección viral del tracto respiratorio alto.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de olanzapina. Como estas reacciones adversas se reportan de manera voluntaria de una población de tamaño desconocido, es difícil estimar su frecuencia o evaluar una relación causal con la exposición a la droga.

Reacción alérgica (por ej. reacción anafilactoidea, angioedema, prurito o urticaria), injuria hepática colestásica o mixta, coma diabético, cetoacidosis diabética, reacción de discontinuación (diaforesis, náuseas o vómitos), reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, hepatitis, ictericia, neutropenia, pancreatitis, priapismo, erupción, síndrome de las piernas inquietas, rabdomiolisis, tartamudeo y eventos tromboembólicos (que incluyen embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda). Se han reportado niveles aleatorios de colesterol ≥ 240 mg/dl y niveles de triglicéridos aleatorios de ≥ 1000 mg/dl.

Abuso y dependencia

En estudios diseñados prospectivamente para evaluar la potencialidad del abuso y la dependencia, olanzapina mostró tener efectos depresivos agudos en el SNC pero no así potencial abuso o dependencia física en ratas a las que se les administró dosis orales de hasta 15 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima (20 mg) y en monos Rhesus a los que se les administró dosis orales de hasta 8 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m².

Olanzapina no ha sido estudiada sistemáticamente en humanos por su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Mientras que en los ensayos clínicos no reveló ninguna tendencia de comportamiento de búsqueda de droga, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir, sobre la base de esta experiencia limitada, el grado en que se puede generar mal uso de una droga que activa el SNC, ser desviada y/o con posibilidad de abuso una vez comercializada.

En consecuencia, se debe evaluar a los pacientes por presencia de antecedentes de abuso de drogas, y tales pacientes deben ser observados estrechamente por signos de mal uso o abuso de olanzapina (por ej. el desarrollo de tolerancia, aumento en las dosis, comportamiento de búsqueda de droga).

SOBREDOSIFICACION

En ensayos clínicos que involucraron más de 3100 pacientes y/o sujetos sanos, la sobredosificación accidental o intencional aguda de olanzapina fue identificada en 67 pacientes. En el paciente que ingirió la mayor cantidad identificada, 300 mg, los síntomas reportados fueron mareos y discurso incoordinado.

En el limitado número de pacientes que fueron evaluados en hospitales, incluyendo el paciente que tomó 300 mg, no hubo observaciones que indicaran un cambio adverso en los análisis de laboratorio o en el ECG. Los signos vitales

fueron generalmente normales dentro los límites normales luego de las sobredosificación.

En informes posteriores a la comercialización acerca de sobredosificación con olanzapina sola, los síntomas fueron reportados en la mayoría de los casos. En los pacientes sintomáticos, los síntomas con $\geq 10\%$ de incidencia incluyeron agitación/agresividad, disartria, taquicardia, varios síntomas extrapiramidales y niveles reducidos de conciencia que oscilaron desde sedación hasta coma.

Entre los síntomas menos comúnmente reportados estuvieron las siguientes reacciones potencialmente serias: aspiración, paro cardiopulmonar, arritmias cardiacas (tales como taquicardia supraventricular y 1 paciente que experimentó paro sinusal con reanudación espontánea del ritmo normal), delirio, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión/bloqueo respiratorio, convulsión, hipertensión e hipotensión.

Se han recibido reportes fatales en asociación con sobredosificación de olanzapina sola. En un caso de muerte, la cantidad de olanzapina ingerida en forma aguda fue reportada como relación posible en la cantidad baja de 450 mg de olanzapina oral; sin embargo, en otro caso, un paciente reportó haber sobrevivido a una ingestión aguda de olanzapina de aproximadamente 2 mg de olanzapina oral.

Manejo de la sobredosificación

Debe considerarse la posibilidad de que en la sobredosificación estén involucradas muchas drogas. En caso de sobredosificación aguda, se debe establecer y mantener una adecuada oxigenación y ventilación de las vías aéreas, incluso intubación.

Debe considerarse el lavado gástrico (luego de la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La administración de carbón activado (1g) redujo el $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de olanzapina oral en aproximadamente un 60%. Los niveles de olanzapina máximos no se obtienen hasta aproximadamente 6 horas luego de la dosificación, el carbón activado puede ser un tratamiento útil para la sobredosificación con olanzapina.

La posibilidad de obnubilación, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y cuello luego de sobredosificación puede crear un riesgo de aspiración con emesis inducida. El monitoreo cardiovascular debe comenzar inmediatamente y debe incluir monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

No hay antídoto específico para olanzapina. Por lo tanto, deben iniciarse las medidas de soporte apropiadas. La hipotensión y el shock circulatorio deben ser tratados con medidas apropiadas tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos.

No usar epinefrina, dopamina u otros simpaticomiméticos con actividad beta agonista ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en la instalación de bloqueo alfa inducido por olanzapina. Se debe realizar supervisión médica y monitoreo estrechos hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIONES

Revertrix® 5mg: Envases conteniendo 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Revertrix® 10mg: Envases conteniendo 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas.”*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N°51.232

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 N°519
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Frasca S.R.L
Laboratorios Vicrofer
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Arcano S.A.

Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

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

“Fecha de revisión última.....”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-07251478- RICHMOND - prospectos - Certificado N51.232

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.21 16:05:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.21 16:05:49 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**REVERTRIX®
OLANZAPINA 5 mg y 10 mg
Comprimidos Recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Olanzapina	5,00 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	8,00 mg
Lactosa monohidrato	156,00 mg
Crospovidona	10,00 mg
Celulosa microcristalina	20,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Metilhidroxipropilcelulosa	3,055 mg
Polietilenglicol 8000	0,995 mg
Dióxido de titanio	2,075 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,61 mg
Talco	2,065 mg

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Olanzapina	10,00 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	16,00 mg
Lactosa monohidrato	312,00 mg
Crospovidona	20,00 mg
Celulosa microcristalina	40,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Metilhidroxipropilcelulosa	6,11 mg
Polietilenglicol 8000	1,99 mg
Dióxido de titanio	4,15 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,22 mg
Talco	4,13 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar Revertrix®, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el diálogo con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Revertrix® debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.

1. ¿QUÉ ES REVERTRIX® Y PARA QUE SE UTILIZA?

Revertrix® es un medicamento de venta bajo receta archivada para el tratamiento de:

- Esquizofrenia en personas de 13 años o mayores.
- Trastorno bipolar, incluidos:
 - ✓ Episodios maníacos o mixtos que se producen en el trastorno bipolar de tipo I en personas de 13 años o mayores.
 - ✓ Episodios maníacos o mixtos que se producen en el trastorno bipolar de tipo I, cuando se utiliza junto con litio o valproato en adultos.
 - ✓ Tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar de tipo I en adultos

2. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR REVERTRIX® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

Revertrix® puede no ser el medicamento apropiado para Ud. Antes de tomar Revertrix® avise a su médico si tiene o ha tenido:

- Problemas cardíacos
- Convulsiones
- Diabetes o niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia)
- Niveles sanguíneos elevados de colesterol o triglicéridos
- Problemas hepáticos
- Presión sanguínea elevada o disminuida



Laboratorios
RICHMOND

REVERTRIX®

- Accidentes cerebrovasculares o ataques isquémicos transitorios
- Enfermedad de Alzheimer
- Glaucoma de ángulo estrecho
- Próstata agrandada (en hombres)
- Obstrucción intestinal
- Cáncer de mama
- Pensamientos suicidas o quiere hacerse daño
- Alguna otra condición médica

Si Ud. está embarazada o dando de mamar avise a su médico.

Haga saber a su médico si se ejercita vigorosamente o frecuenta lugares cálidos.

Si Ud. tiene ideas o pensamientos de suicidio o de querer lastimarse, comuníquese con su médico o acuda a una guardia de inmediato.

¿Puedo tomar Revertrix® con otros medicamentos?

Avise a su médico qué medicamentos toma, incluyendo los de venta bajo receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos herbales. Revertrix® puede interactuar con otros medicamentos y no funcionar adecuadamente, o causar efectos secundarios graves.

Su médico puede decirle si es seguro tomar Revertrix® junto a otros medicamentos. No comience a tomar o detenga la toma de cualquier medicamento mientras esté tomando Revertrix® sin antes consultar con su médico.

3. ¿CÓMO DEBO TOMAR REVERTRIX®?

- Tome Revertrix® exactamente como se lo hubiera indicado su médico. Su médico puede necesitar cambiar (ajustar) la dosis de Revertrix® hasta que sea adecuada para Ud.
- Si se saltea una dosis de Revertrix®, tome la dosis tan pronto como se dé cuenta. Si fuera cerca del horario de la toma de su próxima dosis, simplemente no realice la toma olvidada y tome la siguiente dosis en su horario habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis faltante.

- **Para prevenir efectos adversos serios, no deje de tomar Revertrix® de forma repentina. Si necesita dejar de tomar Revertrix®, su médico le indicará la forma segura de dejar de hacerlo.**
- **Si toma demasiado Revertrix®, llame a su médico o centro de intoxicaciones o acuda a una guardia médica.**
- Revertrix® puede ser tomado con o sin comida.
- Revertrix® suele tomarse en una única dosis diaria.
- Llame a su médico si no cree que esté mejorando o tiene dudas acerca de su condición mientras toma Revertrix®.

¿Qué debería evitar cuando esté tomando Revertrix®?

- Revertrix® puede causar somnolencia y puede afectar su habilidad de tomar decisiones, pensar con claridad o reaccionar rápidamente. No debería conducir, operar maquinaria pesada o realizar otras actividades peligrosas hasta no saber cómo le afecta Revertrix®.
- Evite el consumo de alcohol mientras tome Revertrix®. Tomar alcohol mientras toma Revertrix® puede causarle mayor somnolencia que si toma Revertrix® solo.

4. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER REVERTRIX®?

- **Disminución en la presión sanguínea cuando cambia la posición, con síntomas de mareo, latidos cardíacos acelerados o lentos o desmayo.**
- **Dificultad al tragar, que puede hacer que la comida o la bebida llegue a sus pulmones.**
- **Convulsiones: Comuníquese a su médico si tiene una convulsión durante su tratamiento con Revertrix®.**
- **Problemas con el control de la temperatura corporal:** Puede sentir mucho calor por ejemplo, cuando se ejercite vigorosamente o cuando permanezca en una zona muy calurosa. Es importante que tome mucha

agua para evitar deshidratarse. Comuníquese con su médico de inmediato si se siente gravemente enfermo y tiene alguno de los siguientes síntomas de deshidratación: sudoración excesiva o falta de sudoración, sequedad de boca, sentirse muy acalorado, sentirse sediento, no poder orinar.

- **Tartamudeo**

Los efectos adversos comunes de Revertrix® incluyen: Falta de energía, sequedad de boca, aumento de apetito, somnolencia, temblores, heces duras o deposiciones infrecuentes, mareos, cambios de comportamiento o agitación.

Otros efectos adversos comunes en adolescentes (de 13 a 17 años de edad) incluyen: Dolor de cabeza, dolor en la zona del estómago (abdomen), dolor de brazos o piernas o cansancio. Los adolescentes experimentan mayores incrementos en sus niveles de prolactina, enzimas hepáticas y somnolencia, en comparación a los adultos.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de **Revertrix®**, para más información hable con su médico.

Usted puede experimentar cualquiera de estos síntomas y/o condiciones. En caso de que empiece a experimentar algunos de estos efectos adversos debe informarle a su médico lo antes posible.

Si usted está preocupado por alguno de los efectos adversos, consulte su médico y/o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si tiene cualquiera de los efectos secundarios, hable con su médico. Esto incluye posibles efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Bioequivalencia

Revetrix® ha demostrado ser bioequivalente al producto de referencia.

5. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR REVERTRIX®?

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15°C y 30°C.

6. PRESENTACIONES

Revertrix® 5mg: Envases conteniendo 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Revertrix® 10mg: Envases conteniendo 10, 14, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas.”*

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 o bien comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N° 51.232

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 N°519
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:
Laboratorios Frasca S.R.L
Laboratorios Vicrofer
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Arcano S.A.

Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

“Fecha de última revisión...”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-07251478- RICHMOND - inf pacientes - Certificado N51.232

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.21 16:06:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.21 16:06:24 -03:00