

Olanzapina

Ethical

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

Olanzapina 5 mg y 10 mg, respectivamente
Excipientes, c.s.

PROPIEDADES

Es un agente antipsicótico que demuestra poseer un perfil farmacológico amplio en un número de sistemas de receptores. En los estudios preclínicos mostró afinidad por los siguientes receptores: serotonina 5-HT_{2A/C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; muscarínicos M₁₋₅; al adrenérgico e histamina H₁. Los estudios animales sobre el comportamiento realizados con esta sustancia indican un antagonismo colinérgico y con 5-HT y dopamina, consistente con el perfil de unión de los receptores.

Demostró una mayor afinidad in vitro hacia los receptores de serotonina 5-HT₂, así como una mayor actividad in vivo hacia la serotonina 5-HT₂ comparada con la afinidad y la actividad hacia los receptores D₂ de la dopamina. Los estudios electrofisiológicos demostraron que redujo selectivamente la excitación de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), mientras que tenía un escaso efecto sobre las vías estriadas (A9) involucradas en la función motora.

En un ensayo indicativo de actividad antipsicótica redujo la respuesta de anulación condicionada a dosis inferiores a las que producen catalepsia, efecto indicativo de reacciones motoras secundarias. A diferencia de otros agentes antipsicóticos, aumenta la respuesta a un ensayo "ansiolítico".

FARMACOCINETICA

Se absorbe bien después de su administración oral alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre las 5 y 8 horas. La absorción no se modifica con los alimentos.

En estudios sobre dosis en los que se administraron dosis entre 1 a 20 mg las concentraciones plasmáticas fueron lineales y proporcionales a las dosis. Se metaboliza en el hígado a través de vías de conjugación y de oxidación. El metabolito circulante más importante es el 10-N-glucorónido que teóricamente no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Las isoformas CYP1A₂ y CYP2D₆ del citocromo P-450 contribuyen a la formación de los metabolitos N-desmetil y 2-hidroxi metil.

En los estudios animales ambos metabolitos manifiestan una actividad farmacológica in vivo significativamente menor que la sustancia activa. La actividad farmacológica predominante es de la olanzapina original.

Después de la administración oral a sujetos sanos, la semivida de eliminación terminal media fue de 33 horas (21 a 54 horas para los percentiles de 2 a 95) y el aclaramiento plasmático medio de esta sustancia fue de 26 l/hora (12 a 47 l/hora para los percentiles de 5 a 95).

La farmacocinética varió según las características de ser fumador, del sexo y de la edad. A pesar de que el hábito de fumar, el sexo y en menor medida la edad, pueden afectar el aclaramiento y la semivida de esta sustancia, el grado de importancia de dichos factores aislados es pequeño en comparación con la variabilidad general entre los individuos.

No hubo una diferencia significativa entre la semivida de eliminación media ni en el aclaramiento plasmático entre pacientes con la función renal comparado con pacientes con una función renal normal. Aproximadamente un 57% de esta sustancia radiomarcada se excreta por la orina, principalmente en forma de metabolitos.

Los pacientes fumadores con disfunción hepática leve presentaron una reducción en el aclaramiento comparable a los sujetos no fumadores sin disfunción hepática. La unión a las proteínas plasmáticas de alrededor de un 93% en el rango de concentraciones de aproximadamente 1,000 ng/mL.

Se une fundamentalmente a la albúmina y la glicoproteína-ácida- α 1.

TOXICOLOGIA

Basándose en los resultados obtenidos en los estudios en ratas y en ratones, se concluyó que esta sustancia no es carcinogénica, mutagénica ni teratogénica.

INFORMACION CLINICA

INDICACIONES

Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de otras psicosis en las que son predominantes los síntomas positivos (ilusiones, alucinaciones, trastornos en el pensamiento, hostilidad y desconfianza) y/o síntomas negativos (disminución afectiva, aislamiento emocional y social, pobreza del lenguaje).

Mejora también los síntomas afectivos secundarios frecuentemente asociados con la esquizofrenia y con otras alteraciones relacionadas. Con un tratamiento continuado, es eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica de aquellos pacientes que muestran una respuesta inicial al mismo.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad conocida a algunos de los ingredientes del producto.

EFFECTOS INDESEABLES

Las únicas reacciones adversas frecuentes (>10%) asociadas con el uso de esta sustancia que aparecieron en los ensayos clínicos, fueron somnolencia y aumento de peso. Las concentraciones plasmáticas de prolactina se elevaron en un 34% de los pacientes tratados con este medicamento, pero dichas elevaciones fueron leves y transitorias (punto final medio inferior a los límites superiores de los normales) y con una diferencia no estadísticamente significativa con respecto al placebo. Las manifestaciones clínicas asociadas (ginecomastia, galactorrea y aumento del tamaño de la mama) fueron poco frecuentes. En la mayoría de los pacientes los niveles volvieron a rangos normales sin necesidad de suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas ocasionales (1-10%) asociadas con su uso en los ensayos clínicos incluyeron vértigos, acatisia, aumento del apetito, edema periférico, hipotensión ortostática, sequedad de boca y estreñimiento. Las elevaciones transitorias y asintomáticas de las transaminasas hepáticas ALAT/SGPT y ASAT/SGOT fueron ocasionales. La eosinofilia asintomática se observó ocasionalmente.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pruebas de función hepática: Ocasionalmente se han observado elevaciones transitorias y asintomáticas de las transaminasas hepáticas TGP y TGO, especialmente en fases tempranas del tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes con elevaciones de TGO y/o TGP con signos y síntomas de lesión hepática, en pacientes con condiciones preexistentes asociadas con reserva hepática funcional limitada y en pacientes que estén siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. En caso de elevación de TGO y/o TGP durante el tratamiento, se debe realizar seguimiento y considerarse una reducción de la dosis.

Convulsiones: Se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes que tienen antecedentes de convulsiones, o que están sujetos a factores que pueden disminuir el umbral convulsivo. Actividad anticolinérgica: La experiencia adquirida durante los estudios clínicos mostró una baja incidencia de efectos anticolinérgicos. Sin embargo, dado que la experiencia clínica con esta sustancia en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución al prescribirla en pacientes con hipertrofia de próstata, íleo paralítico, glaucoma de ángulo estrecho o condiciones similares. Antagonismo dopaminérgico: Muestra in vitro un antagonismo frente a la dopamina, por lo que en teoría, puede antagonizar los efectos de la levodopa, de los agonistas dopaminérgicos, así como de otros agentes antipsicóticos. Actividad general sobre el SNC: Dado los efectos primarios de esta sustancia sobre el SNC, se debe tener precaución adicional cuando se toma en combinación con otros fármacos de acción central, incluyendo alcohol. Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria: Se debe aconsejar a los pacientes que extremen las medidas de precaución al manejar maquinaria, incluyendo vehículos de motor, mientras están en tratamiento con este medicamento, ya que éste puede producir somnolencia. Síndrome neuroléptico maligno (SNM): El SNM, un síndrome potencialmente fatal, se asocia con medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmias cardíacas). Discinesia tardía (DT): En estudios comparativos con haloperidol con una duración mayor de 6 semanas, se asoció con una incidencia estadísticamente significativamente menor de discinesia derivada del tratamiento. Sin embargo, debido a que el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a los medicamentos antipsicóticos por largo plazo, se debe considerar la reducción de la dosis o la

COMPRIMIDOS

ANTIPsicOTICO

suspensión del tratamiento en caso de que aparezcan signos o síntomas de discinesia tardía en un paciente. Estos síntomas pueden empeorar con el tiempo o incluso aparecer después de la suspensión del tratamiento.

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

No existen estudios adecuados ni bien controlados sobre su utilización en las mujeres gestantes. Las pacientes deben ser advertidas para que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o si tienen intención de quedarse mientras están en tratamiento con esta sustancia. Debido a la limitada experiencia en humanos este fármaco sólo se debe utilizar durante el embarazo cuando los posibles beneficios justifiquen el posible riesgo para el feto. Se excretó en la leche de las ratas tratadas. No se sabe si se produce secreción a través de la leche humana. Se debe aconsejar a las pacientes en tratamiento con esta sustancia no amamantar a sus hijos.

INTERACCIONES

Su metabolismo puede verse afectado por inhibidores o inductores de las isoformas del citocromo P-450, específicamente la actividad del CYP1A₂. El aclaramiento aumenta en los fumadores o en el caso de coadministración de carbamazepina.

Se sabe que el hábito de fumar y la terapia de carbamazepina son inductores de la actividad del CYP2A₂. Los conocidos potentes inhibidores de la actividad del CYP1A₂ pueden disminuir el aclaramiento de esta sustancia. No es un inhibidor potente de la actividad del CYP1A₂. No altera la farmacocinética de la teofilina, un fármaco metabolizado fundamentalmente por el CYP1A₂.

Durante los ensayos clínicos se administraron los siguientes fármacos con dosis únicas de esta sustancia no apreciándose una inhibición del metabolismo: imipramina o su metabolito desipramina (CYP2D₆, CYP3A, CYP1A₂), warfarina (CYP2C₁₉), teofilina (CYP1A₂) o diazepam (CYP3A₄, CYP2C₁₉). Tampoco presentó interacción con el litio ni con el biperiden.

Las concentraciones en sus niveles constantes no tuvieron efecto en la farmacocinética del etanol. Sin embargo, si el etanol se ingiere junto con esta sustancia pueden ocurrir efectos farmacológicos aditivos, como un aumento en la sedación.

La biodisponibilidad oral no se vio afectada por una dosis única de un antiácido conteniendo aluminio y magnesio ni por la cimetidina. La administración concomitante de carbón activado redujo la biodisponibilidad oral en un 50% a un 60%.

La absorción no se ve afectada por los alimentos.

En estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos mostró un escaso potencial de inhibición en las isoformas CYP1A₂, CYP2C₉, CYP2D₆ y CYP3A del citocromo P-450.

SOBREDOSIS

Los síntomas que más frecuentemente se reportan con la sobredosis de esta sustancia incluyen taquicardia, agitación/agresividad, disartria, diversos síntomas extrapiramidales y disminución en los niveles de conciencia que van de la sedación al coma.

Otras secuelas de importancia médica de la sobredosis incluyen delirio, convulsiones, probable síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas y falla cardiopulmonar.

No hay un antídoto específico. No se recomienda la inducción del vómito. Los procedimientos estándar para el manejo de la sobredosis pueden estar indicados (lavado gástrico, administración de carbón activado).

El tratamiento sintomático y el monitoreo de la función de los órganos vitales deben ser instituidos de acuerdo con la presentación clínica, incluyendo el tratamiento del colapso circulatorio y la hipotensión y el soporte de la función respiratoria. No se deben utilizar epinefrina, dopamina ni otros agentes simpaticomiméticos con acción β -agonista dado que la estimulación β puede empeorar la hipotensión.

USO Y DOSIS

La dosis inicial recomendada es de 10 mg administrados una vez al día. Se puede administrar independientemente de las comidas dado que su absorción no se afecta por los alimentos. El rango de dosis es de 5 mg a 20 mg al día. La dosis diaria se debe ajustar en función de la situación clínica del paciente. Se recomienda no aumentar la dosis por encima de la dosis de rutina de 10 mg antes de realizar una evaluación clínica adecuada.

En pacientes geriátricos el tratamiento se puede iniciar con una dosis inferior, 5 mg diarios, si la situación clínica lo justifica. La dosis inicial de 5 mg puede ser necesaria en pacientes con alteraciones renales graves o alteración hepática moderada. El tratamiento también se puede iniciar con una dosis baja en aquellos pacientes que presenten una combinación de factores (sexo femenino, edad geriátrica, no fumador) que puedan disminuir el metabolismo de esta sustancia. No se ha estudiado en pacientes menores de 18 años de edad.

VIA DE ADMINISTRACION

Oral.

Antes de consumir este o cualquier otro medicamento, debe siempre consultar a su médico.

En caso de un marcado efecto secundario, sea este por sobredosis o reacción particular, acuda inmediatamente a su médico.

INFORMACION FARMACEUTICA

DURACION DE ESTABILIDAD

Verificar fecha de vencimiento señalada en el envase.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU CONSERVACION

Conservar a una temperatura menor o igual a los 30°C, proteger de la luz.

PRESENTACION

Caja conteniendo 3 tirillas de 10 comprimidos.

NOTA IMPORTANTE

Este producto se encuentra envasado y protegido en una adecuada y rigurosa laminación, especialmente diseñada para evitar su exposición con la luz y humedad, descartando además que por descuidos involuntarios los niños puedan acceder al mismo.

NUMEROS DE REGISTRO SANITARIO

Comprimidos de 5 mg: RM2020-0955

Comprimidos de 10 mg: RM2020-0945

Registro Industrial No. 14109

Venta por receta médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

**Fabricado por Ethical Pharmaceutical, S.R.L.
de República Dominicana.**

Doc. No.: YDP5150

Rev.: A

Aprob. por: Gte. Desarrollo de Productos / Gte. Mercado

Ethical

P100802