ENOLEX®
OLANZAPINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada - Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto x 5,0 mg, contiene: OLANZAPINA 5,000 mg. Excipientes: Lactosa monohidrata 15,000 mg, croposidona 20,000 mg, tacosa 158,000 mg, hidroxipropilcelulosa 2,000 mg, esteárato de magnesio 2,000 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 1,560 mg, polietilenglicol 6000 1,500 mg, dióxido de titanio 1,800 mg, talco 0,840 mg, povidona K30 0,300 mg.

Cada comprimido recubierto x 10,0 mg, contiene: OLANZAPINA 10,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 20,000 mg, croposidona 40,000 mg, lactosa 116,000 mg, hidroxipropilcelulosa 4,000 mg, esteárato de magnesio 4,000 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 3,120 mg, polietilenglicol 6000 3,000 mg, dióxido de titanio 3,600 mg, talco 1,680 mg, povidona K30 0,600 mg.

Actividad terapéutica: antipsicótico.
Código ATC: N05AH03

Indicaciones

Esquizofrenia (DSM IV): la olanzapina se utiliza para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de otras psicosis que presentan síntomas positivos (por ej. delirios, alucinaciones, trastorno del pensamiento, hostilidad y suspicacia, entre otros) y/o síntomas negativos (por ej. aislamiento emocional y social, pobreza del lenguaje). La olanzapina también mejora los síntomas afectivos secundarios comúnmente asociados con la esquizofrenia (por ej. depresión y ansiedad). En pacientes con esquizofrenia que han logrado una mejoría clínica mientras continúan recibiendo una terapia antipsicótica durante el período de estabilización, el riesgo de recaída disminuye si el tratamiento bipolar Tipo I (episodios maníacos o mixtos) (DSM IV): la olanzapina también está indicada (en combinación con litio o valproato) para el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos asociados con trastornos bipolar Tipo I, con o sin rasgos psicóticos y con o sin curso cíclico rápido en los pacientes que no respondan adecuadamente a la monoterapia y para la prevención de la recurrencia en pacientes con desorden bipolar Tipo I que han respondido a la olanzapina, en un episodio maníaco o mixto agudo, ya sea como monoterapia o en combinación.

Acción Farmacológica: la olanzapina es un antipsicótico con una amplia actividad farmacológica sobre de varios receptores neurotransmisores. Exhibe una fuerte afinidad por receptores de dopamina, serotonina y de otros por los siguientes receptores serotoninérgicos 5-HT2A/2C, 5HT6 (Ki = 4 y 5 nM, respectivamente), dopaminérgicos D1-4 (Ki = 11 nM para receptores D4), muscarínicos M1-5 (Ki = 1,9 nM para receptores M3), histamínicos H1 (Ki = 0,4 nM) y receptores alfa-1 adrenérgicos (Ki = 19 nM), y menor afinidad por receptores GABA-A (Ki = 73, 96, 132, 30 y 48 nM respectivamente).
La olanzapina presenta afinidades por los receptores GABAA1/BZD y β adrenérgicos (Ki>10μM).
Los estudios conductuales realizados con olanzapina en animales indican un antagonismo 5HT, dopaminérgico y colinérgico de potencia variable. La actividad 5HT2 y dopaminérgica D2 de la olanzapina se ha demostrado en receptor aislamiento cerebral. La olanzapina es un potente antagonista de los receptores 5HT2 así como también activa serotoninérgica 5HT1a que D2 in vivo. Los estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina reduj selectiva la frecuencia de disparo de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (A10) y en la sustancia negra (A9) vías del cuerpo estriado (A9) involucradas en la función motora. La olanzapina disminuye la respuesta evasiva condicionada, una conducta predictiva de actividad antipsicótica en humanos, sin producir catalepsia, un efecto indicador de efectos colaterales motores. A diferencia de algunos otros antipsicóticos, la olanzapina aumenta la conducta de exploración en ratas.
Igual que con otros antipsicóticos, se desconoce el mecanismo por el cual la olanzapina ejerce su efecto terapéutico. No obstante, se ha propuesto que la eficacia de este fármaco en la esquizofrenia está mediada a través de una combinación de antagonismo de receptores serotoninérgicos 5HT2 (Ki = 4 nM) y dopaminérgicos D2 (Ki = 11 nM). El mecanismo de acción de la olanzapina en el tratamiento de los episodios maníacos agudos asociados con el trastorno bipolar Tipo I no está establecido.
La olanzapina presenta una afinidad por los receptores muscarínicos de la colinergia que predicen que podrían producir efectos anticolinérgicos con otros receptores distintos a dopamina y 5HT2. La olanzapina antagoniza con receptores muscarínicos M1 y M2 (Ki = 1,9 y 2,5 nM) y exhibe menor afinidad por receptores muscarínicos M3 y los receptores histamínicos H1 explica la sonnolencia que se observa con este fármaco. Su antagonismo con los receptores adrenérgicos alfa-1 adrenérgicos que se observa con este fármaco puede explicar

Farmacocinética: la olanzapina es bien tolerada luego de la administración oral y alcanza concentraciones máximas en plasma entre 5 y 8 horas. La absorción no es afectada por el alimento. La olanzapina exhibe farmacocinética lineal que se administration dosis entre 1 y 20 mg, las concentraciones plasmáticas de olanzapina fluctúan linealmente proporcionales a la dosis administrada. La farmacocinética de la olanzapina no está influenciada por el ritmo circadiano. El principal metabolito circulante es 10-N-glucuronido, el cual no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los estudios realizados en ratas y ratones con dosis de olanzapina marcada indican que no se espera que el metabolito que presentan una actividad farmacológica sea menos significativo inferior a la de la olanzapina en ensayos con animales.
La actividad farmacológica predominante proviene de la olanzapina madre.
Luego de la administración oral de olanzapina a sujetos sanos, la vida media de eliminación promedio fue de 33 horas (rango de 21 a 54 horas) y el clearance total del plasma promedio fue de 25 litros/hora (rango de 12 a 18 litros/hora) en pacientes (n = 6 ó 9). La farmacocinética de la olanzapina varía de acuerdo al sexo, edad y el hábito de fumar. La siguiente tabla resume los cambios:

Características del paciente	Vida media (horas)	Clearance plasmático (L/hora)
No fumador	36,6	18,6
Fumador	32,8	27,7
Anciano (mayor a 65 años)	51,8	17,5
Femenino	36,7	18,9

Aunque el hábito de fumar, el sexo y en menor grado la edad pueden afectar el clearance de la vida media de la olanzapina, la magnitud del impacto de estos factores es pequeña en comparación con la variabilidad entre individuos de los parámetros farmacocinéticos. Por lo tanto, no se recomienda ajuste de dosis en pacientes de la categoría en cuanto a sexo, edad o hábito de fumar en ausencia de otros factores clínicos.
Aproximadamente el 57% de la olanzapina radioactiva es excretada en orina, principalmente como metabolitos. Luego de la administración de 14C-olanzapina marcada en forma oral, se ha detectado 18% de la dosis inicial en la orina. El fármaco es excretado sin cambio alguno, es improbable que la disfunción renal pe se produzca un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina. Los metabolitos de olanzapina 4'-N-glucuronido y 2-metil-4-amino-benzoico pacientes con deficiencia renal grave y en individuos normales, lo que indica que no se requieren ajustes de la dosis en pacientes con disfunción renal. La farmacocinética de la olanzapina no fue afectada por la hemodiálisis o la disfunción renal en individuos normales.
Aunque es posible que la existencia de disfunción hepática reduzca la depuración de olanzapina, un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de la olanzapina en 6 pacientes con cirrosis alcohólica (clasificación de Child-Pugh) reveló un efecto poco importante en la farmacocinética de la olanzapina.
Los ancianos sanos de ambos sexos tienen una depuración de olanzapina reducida en promedio en un 32% en sujetos no fumadores y en un 16% en fumadores. La vida media de eliminación de la olanzapina fue de aproximadamente 1,5 veces más en ancianos (mayores de 65 años) que en los sujetos de menor edad, pero el efecto de la edad no afectó la farmacocinética de la olanzapina en ancianos.
No hubo diferencia en la farmacocinética en pacientes caucásicos, japoneses y chinos. El estado de la isoforma CYP2D6 no afectó la farmacocinética de la olanzapina.

Posología y Modo de administración

- Esquizofrenia y trastornos bipolares: la dosis inicial recomendada para olanzapina es de 10 mg/día, administrada en la dosis única diaria independientemente de las comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos.
La posología diaria puede ser ajustada posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 5 a 20 mg/día. Se recomienda que los ajustes de dosis se realicen en intervalos de 2 días o más.
Se recomienda que la dosis de inicio de 10 mg/día, se ajuste a dosis diarias de 10 mg/día sea efectuado sólo después de una adecuada evaluación clínica.
En esta indicación, la dosis de mantenimiento por vía oral de olanzapina fue demostrada en ensayos clínicos controlados de 6 semanas de duración. La efectividad del tratamiento de mantenimiento en pacientes que respondieron inicialmente a la terapia aguda fue demostrada en un ensayo de retiro controlado en pacientes estabilizados (DSM IV). En consecuencia, el médico que elija usar olanzapina por períodos prolongados, deberá reevaluar periódicamente los beneficios de la droga para el paciente individual.
- Manía aguda asociada con trastorno bipolar Tipo I: la dosis inicial recomendada para olanzapina es de 15 mg administrada una vez al día como monoterapia o de 10 mg administradas una vez al día en terapia combinada con litio o valproato. Se recomienda que la dosis de olanzapina y la dosis adicional de la combinada que se ajuste en incrementos de 5 mg/día en pacientes clínicamente que requieran dosis adicionales. Aunque la prevalencia de efectos adversos parece ser dosis dependiente, la dosis máxima recomendada para el tratamiento de los episodios maníacos agudos asociados con el trastorno bipolar Tipo I es de 20 mg/día.
- Prevención de recurrencia en pacientes con trastorno bipolar Tipo I que han respondido adecuadamente a la olanzapina en un episodio maníaco o mixto agudo: en la dosis que se ajustó en pacientes que han respondido adecuadamente a la terapia con antipsicótico después de recuperarse del desorden, es necesario considerar la continuación de la terapia con antipsicótico después de recuperarse del desorden, es necesario considerar la continuación de la terapia con antipsicótico para pacientes que han logrado una mejoría clínica. Pacientes que se que han logrado una mejoría clínica con olanzapina, pueden ser elegibles para continuar con olanzapina.
Disponeta tenthi: los pacientes tratados con antipsicóticos pueden desarrollar un síndrome que incluye movimientos disquinéticos anormales en la lengua, cara, boca, mandíbula, tronco y extremidades. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre personas de edad avanzada, especialmente mujeres, es imposible fijar en los cálculos de prevalencia. Es imposible saber si el antipsicótico afecta a la aparición del síndrome en pacientes que requieren tratamiento. Es imposible saber si el tratamiento con antipsicótico afecta o no a la aparición del síndrome en pacientes que requieren tratamiento. En estudios clínicos comparativos con clorpaptina por vía oral, de un año de duración o menos, la olanzapina estuvo asociada de forma estadísticamente significativa a un número de casos de disquinesia significativamente menor. Se cree que el riesgo de padecer disquinesia tardía y la probabilidad de que esta se vuelva irreversible son mayores a aumente la duración del tratamiento y a medida que se administran dosis acumulativas de antipsicóticos. Sin embargo, el síndrome puede presentarse, aunque con mucho menos frecuencia, después de períodos relativamente cortos de tratamiento a dosis bajas. Es recomendable que el tratamiento con antipsicótico no se prolongue en pacientes sintomas de disquinesia tardía en cuanto a que no existen medicamentos que se sepa que producen el síndrome, los síntomas pueden deteriorarse temporalmente o incluso surgir después de la administración del tratamiento. No existe información sobre la reversibilidad del síndrome en pacientes que reciben tratamiento crónico, se debe buscar la reversión, ya sea parcial o totalmente, si se suspende el tratamiento con antipsicótico. No obstante, el tratamiento con antipsicótico puede ocasionar un deterioro del síndrome en pacientes que reciben tratamiento crónico, no se puede ennmarcar el riesgo de ocasionar el síndrome en pacientes que reciben la prescripción de los síntomas en el curso del síndrome a largo plazo.
Teniendo en cuenta lo anterior, la olanzapina se debe recetar de tal manera que se reduzca la aparición de disquinesia tardía en la medida de lo posible. El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse en general para pacientes que, en base a un análisis completo de los beneficios y los riesgos, parezcan padecer una enfermedad crónica que haya causado o que se cree que es probable que vaya a causar un deterioro del tratamiento, que sirvan a sus intereses o que sea de interés para la sociedad, o en casos en que no haya otra alternativa terapéutica o clínicamente apropiada. Cuando se requiera un tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más baja y el menor duración de tratamiento que logre una respuesta clínica satisfactoria. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.
Mortalidad incrementada en pacientes ancianos con psicosis relacionadas con Demencia: los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas y antipsicóticas atípicas tienen un mayor riesgo de muerte. El análisis de 17 estudios controlados con placebo (de duración promedio de 10 semanas) en los cuales la mayoría de los pacientes tomaban drogas atípicas, se halló un riesgo de muerte de 1,6 a 1,7 veces mayor en los pacientes que tomaban drogas atípicas, en comparación con los pacientes que tomaron placebo. Durante un período de 10 semanas de tratamiento, la tasa de muerte en los pacientes tratados con drogas atípicas era del 3,5%, en comparación con la tasa del 2,6% de los pacientes del grupo placebo. La mayoría de las muertes parecían ser de naturaleza cardiovascular (por ej. insuficiencia cardíaca, muerte súbita, hipertensión) o infecciosa (por ej. neumonía). No parecen estar relacionadas con el tratamiento con olanzapina.
Los estudios epidemiológicos realizados en ancianos con Demencia Cerebrovasculares potenciales, tales como hipertensión, diabetes y tabaquismo, también parecen estar asociados con el riesgo de muerte. La medicación concomitante con diuréticos, incluyendo diuréticos de asa, parecía estar asociada con un riesgo de muerte en pacientes con Demencia, mientras que los factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes, tabaquismo y fibrilación auricular.
La olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionadas con Demencia.
Los médicos que prescriban la olanzapina deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o que sean susceptibles a sufrir cuadros potenciadores de convulsiones. Reservarse la terapia con olanzapina en pacientes de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina.
Rabos hematológicos: en ensayos clínicos y farmacológicos, se debería tener precaución en pacientes con leucopenia por cualquier causa; en pacientes con antecedentes de depresión/toxicidad de la médula ósea inducida por drogas y en pacientes con mielosupresión de etiología desconocida. Se recomienda suspender el tratamiento con olanzapina en pacientes que presentan neutropenia clínicamente significativa. Se debe considerar el cese del tratamiento con olanzapina, con número significativo de pacientes con neutropenia o historia de agranulocitosis relacionada con olanzapina, hasta que se confirme la recuperación.
Hipotensión ortostática: la olanzapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con marareo, taquicardia y, en ancianos, con riesgo de desmayo, en pacientes con riesgo de sufrir hipotensión ortostática, se recomienda precaución. Debido a que existen antecedentes antagonistas adrenérgicos que pueden producir hipotensión ortostática, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto o isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, o anormalidad de la conducción), enfermedad cerebrovascular, etc. Se recomienda precaución en los pacientes a hipotensión.
Hiperprolactinemia: al igual que con otros fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, la olanzapina aumenta los niveles de prolactina, y durante la administración crónica de este fármaco persiste en pacientes susceptibles.
Trastornos cognitivos y motores: aunque la olanzapina demostró ser comúnmente que el uso de olanzapina fue la somnolencia; esta se presentó con una incidencia del 26% en los pacientes que recibieron olanzapina, en comparación con 15% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó que el cese del tratamiento estaba relacionado con la dosis. Puesto que la olanzapina tiene el potencial de deterior el juicio, el raciocinio o las habilidades motoras, se debería tener precaución en pacientes que realicen actividades que requieran mucha atención, hasta estar seguros de que la olanzapina no afecta a dichas actividades en forma adversa.
Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a los agentes antipsicóticos la capacidad de alterar la termorregulación del ser humano, se recomienda tener precaución cuando se prescriba olanzapina en pacientes que tengan condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura normal del cuerpo, por ejemplo, ejercicios agotadores, exposición a calor extremo, tratamiento con medicamentos con actividad anticolinérgica, o deshidratación.
Tabaquismo: en el caso de agentes antipsicóticos ha estado asociado a disminución esofágica y a aspiración. La olanzapina y otros agentes antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de sufrir neumonía por aspiración.
Actividad anticolinérgica: la experiencia durante los trabajos clínicos reveló una baja incidencia de eventos anticolinérgicos. No obstante, como la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedad concomitante es limitada, se recomienda precaución en el caso de prescribir a pacientes con hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico, glaucoma de ángulo estrecho y afecciones similares.
Suicidio: la posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia y al trastorno bipolar, y toda terapia farmacológica debe ir acompañada de una vigilancia estricta de los pacientes de alto riesgo. El médico debe recetar la menor cantidad posible de comprimidos que sea necesaria para el buen manejo del paciente, con el fin de reducir la sobredosis potencial.
Lactosa: los comprimidos de olanzapina contienen lactosa.
Antagonismo dopaminérgico: debido a que la olanzapina exhibe antagonismo dopaminérgico in vitro, podría esperarse que la olanzapina ejerza antagonismo dopaminérgico. Sin se recomienda el uso de olanzapina en el tratamiento de psicosis asociada a agonistas dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson. En ensayos clínicos con pacientes con Parkinson, la olanzapina empeoró el temblor de la enfermedad de Parkinson, se informó el empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y las alucinaciones fueron comunicadas en forma habitual. Se debe evitar el empleo de olanzapina en pacientes con Parkinson a menos que el beneficio potencial de la droga supere el riesgo de sufrir deterioro sintomático (agonistas dopaminérgicos) antes de comenzar el estudio y permanecer con la misma dosis y medicación a lo largo del estudio.
Sedimento: olanzapina 2,5 mg/día no tuvo efecto en la sedimentación de los pacientes.
Actividad sobre el SNC en general: debido los efectos principales de la olanzapina sobre el SNC, se debería tener precaución cuando se prescriba olanzapina en combinación con otras drogas de acción central.
Durante el tratamiento: se informó que el uso de olanzapina, con otros medicamentos de acción central, se asocia a algunas semanas. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente durante este período.
Retiro: en los estudios clínicos, la olanzapina no estuvo asociada a un síndrome de abstinencia en pacientes OT absolutos. Sólo 8 de los 1.685 pacientes tuvieron síntomas del intervalo QTc en varias ocasiones. Sin embargo, al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se prescribe olanzapina con fármacos que aumenta el intervalo QTc, especialmente en ancianos.

Interacciones medicamentosas

Efectos de otros fármacos sobre la olanzapina
Fluvoxamina: el fluvoxamina es un inhibidor del CYP1A2, afectado por inhibidores o inductores de las isoformas del citocromo P450, especialmente la actividad del CYP1A2. El clearance de la olanzapina fue incrementado por el tabaco y la fluvoxamina, un inhibidor del CYP1A2 conocido. Luego de la administración de 100 mg de fluvoxamina, inhibidores de la actividad del CYP1A2 causan diferencias en el clearance de olanzapina, se cree que es un inhibidor de la actividad del CYP1A2. La farmacocinética de la teofilina, una droga que es metabolizada principalmente por el CYP1A2, no se afectada por la olanzapina. Dado que otras enzimas del citocromo P450 CYP1A2 a glucuronil transferasa, tales como omeprazol y rifampicina, pueden causar un aumento en la depuración de olanzapina, es posible que la CYP1A2 no sea la enzima predominante involucrada en la depuración de droga. Se cree que la olanzapina es metabolizada por diversas vías metabólicas, la inducción de la actividad de una vía metabólica individual puede aumentar la depuración de olanzapina. Por lo tanto, tal vez sea necesario considerar un aumento de la dosis grave inducción metabólica de olanzapina por otro medicamento.
Carbón vegetal: la administración de carbón vegetal activado (1 g) redujo la Cmax y el área bajo la curva (ABC) de olanzapina en un alrededor de 60% y 50%, respectivamente. Se espera que el carbón vegetal afecte menos, sólo ligeramente hasta una 6 horas después de tomada la dosis, el carbón activado puede ser un tratamiento útil para la sobredosis de olanzapina.
Cimetidina y antiácidos: la administración de dosis únicas de cimetidina (800 mg) o de antiácidos con aluminio y magnesio no afectó la biodisponibilidad oral de la olanzapina.
Carbamazepina: la terapia con carbamazepina (200 mg dos veces por día) aumenta un 50% la depuración de olanzapina. Es probable que este aumento se deba al hecho de que la carbamazepina es un inductor potente de la actividad del CYP1A2 y/o CYP3A4 y/o glucuronil transferasa, enzimas que participan en la depuración de olanzapina.
Etanol: el etanol (dosis única de 45 mg/70 kg) no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la olanzapina. Sin embargo, efectos farmacodinámicos aditivos entre olanzapina y alcohol fueron probados en pacientes que ingirieron juntos con olanzapina.
Lorazepam: la olanzapina (dosis única de 60 mg) 6 60 mg/día durante 8 días) produce un pequeño aumento (media del 16%) en la eliminación de clearazepina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad entre los individuos de los parámetros de la farmacocinética de lorazepam, por lo tanto, no se recomienda ajuste de la dosis.
Fluvoxamina: la fluvoxamina, un inhibidor del citocromo CYP1A2, disminuye la depuración de olanzapina. Esto produce un aumento promedio en el valor de la concentración de olanzapina de hasta un 52% en los hombres fumadores luego de tomar fluvoxamina. El aumento promedio en el área bajo la curva (ABC) de la olanzapina es del 77% en los hombres no fumadores luego de tomar fluvoxamina. Se recomienda dosis más bajas de olanzapina que estén recomendadas habitualmente para pacientes que reciben fluvoxamina.
Warfarina: la warfarina (dosis única de 20 mg) no afectó la farmacocinética de la olanzapina. La absorción de la olanzapina no se afectada por la warfarina.

Efectos de la olanzapina sobre otros fármacos
Diazepam: la olanzapina (dosis única de 30 mg) no afectó la farmacocinética de la olanzapina.
Fluoxetina: la olanzapina, un inhibidor del citocromo CYP1A2, disminuye la depuración de olanzapina. Esto produce un aumento promedio en el valor de la concentración de olanzapina de hasta un 16% en los hombres fumadores luego de tomar fluoxetina. El aumento promedio en el área bajo la curva (ABC) de la olanzapina es del 16% en los hombres no fumadores luego de tomar fluoxetina. Se recomienda dosis más bajas de olanzapina que estén recomendadas habitualmente para pacientes que reciben fluoxetina.
Warfarina: la warfarina (dosis única de 20 mg) no afectó la farmacocinética de la olanzapina. La absorción de la olanzapina no se afectada por la warfarina.

Efectos de la olanzapina sobre otros fármacos
Levodopa y agonistas de dopamina: en ensayos clínicos hepáticos humanos sugieren que la olanzapina tiene poco potencial para inhibir el CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4 en forma clínicamente relevante. Los ensayos farmacológicos produjeron interacciones farmacológicas clínicamente significativas mediadas por estas enzimas.
Litio: el uso de dosis multiples (600 mg/día durante 8 días) de litio no afectó la farmacocinética de la olanzapina. Por lo tanto, la administración concomitante de olanzapina no requiere ajustes de la dosis del litio.
Valproato: en una serie de estudios in vitro de la olanzapina, los resultados de los estudios revelaron que la olanzapina tiene un bajo potencial para inhibir la glucuronidación, vía metabólica principal del valproato. Se cree que es improbable que la olanzapina afecte la farmacocinética del valproato. Se cree que es improbable que el valproato afecte la farmacocinética de la olanzapina, teniendo en cuenta los estudios farmacocinéticos clínicos. Por lo tanto, la administración concomitante de olanzapina no necesita ajustes de la dosis de valproato.
Lorazepam: la administración de olanzapina (2 mg/día durante 8 días) no afectó la farmacocinética intramuscular inyectable (5 mg) no afectó de manera significativa la farmacocinética de la olanzapina, el lorazepam no conjugado no afectó la farmacocinética de la olanzapina, el lorazepam conjugado tiene un leve efecto sobre la farmacocinética de la olanzapina, pero se cree que es improbable que esta interacción sea clínicamente significativa.
Otros: la administración de dosis únicas de olanzapina no afectó la farmacocinética de la imipramina o de su metabolito activo desipramina o de la sertralina o de su metabolito activo desmetilsertralina, no afectó la cinética del dextrano y su metabolito activo N-desmetildextrano ni del etanol o del bupéridono. No obstante, la administración de olanzapina y fluoxetina produjo un aumento estadísticamente significativo en la cinética de dos dosis de olanzapina. La administración de dosis multiples de olanzapina no afectó la farmacocinética de la teofilina ni de la warfarina.
La olanzapina tiene una actividad antagonista en muchos receptores, por lo tanto, los pacientes que reciben tratamiento con medicamentos que disminuyen la presión sanguínea por mecanismos diferentes al antagonismo α-1 adrenérgico.
Embarazo: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados con olanzapina en mujeres embarazadas. Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo olanzapina) durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de padecer, debido a la limitada experiencia con humanos, esta droga debería utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Lactancia: en un estudio farmacocinético en ratas lactantes, se tiene en cuenta que la olanzapina era excretada en la leche materna. La media de exposición del infante (mg/kg) en estado constante fue estimada en un 2% de la dosis de la madre (mg/kg). Se recomienda que las madres que recibieron olanzapina no amamanten bajo ningún tratamiento con olanzapina.
Trabajo de parto y parto: la olanzapina no afectó el parto en las ratas. Se desconoce el efecto de la olanzapina en el trabajo de parto y el parto en humanos.
Uso en niños y adolescentes: la seguridad y la efectividad de la olanzapina en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas. No hay datos disponibles para la población hasta los 15 años inclusive de edad datos clínicos por ancianos.
Uso en pacientes de edad avanzada: el 11% (263) de los 2500 pacientes que participaron en estudios clínicos de premercadeo con olanzapina tenían 65 años de edad o más, y aproximadamente el 1% (23 pacientes) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias de eficacia en la población de pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes. Estudios en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia han sugerido que en esta población podría haber un perfil de tolerabilidad totalmente diferente en comparación con pacientes más jóvenes, no se ha establecido la significación de esta información para el tratamiento con drogas y antipsicóticos atípicos que tienen un perfil de tolerabilidad totalmente diferente en comparación con pacientes más jóvenes. Se ha observado que la olanzapina tiene un perfil de tolerabilidad en pacientes de edad avanzada que en este población podría haber un perfil de tolerabilidad totalmente diferente en comparación con pacientes más jóvenes. Se ha observado que la olanzapina tiene un perfil de tolerabilidad en pacientes de edad avanzada que en este estudio fue aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionadas con demencia.
La presencia de factores que pueden modificar los efectos farmacocinéticos de la olanzapina deberían dar lugar a la consideración de una dosis inicial más baja para cualquier paciente de edad avanzada.
Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal grave, se recomienda que la olanzapina puede causar sonnolencia, se debe advertir a los pacientes acerca del riesgo de manipulaciones peligrosas, incluidos los vehículos a motor.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad y toxicidad animal
Carcinogénesis: sobre la base de los resultados de los estudios con administración oral en ratones y ratas, se llegó a la conclusión de que la olanzapina no es carcinogénica. Sólo se observó un aumento en la incidencia de adenocarcinoma mamario en ratas y ratones hembras. Este es un tumor endócrino común entre los roedores tratados con agentes dopaminérgicos de potencia variable de larga duración.
Mutagenicidad: la olanzapina no fue mutagénica o clastogénica en todas las pruebas realizadas de cuatro clases: pruebas de mutación bacteriana y pruebas in vitro e in vivo (estos últimos con administración oral) con mamíferos.
La olanzapina no tuvo efectos genotóxicos. La selección adicional de metabolitos de la olanzapina no fue necesaria. Los cortos mostraron fuerte afectados en dosis de 1,1 mg/kg (3 veces la dosis máxima administrada en humanos) y no parecieron ser reproductivo fuerte mediados en ratas y ratones (2 veces la dosis máxima administrada en humanos). En la progenie de ratas tratadas con olanzapina, se observaron demoras en el desarrollo

total y disminuciones transitorias en los niveles de actividad de la progenie. En los estudios de olanzapina en animales, los principales efectos hematológicos fueron: citopenias periféricas ocasionales en perros a los que se administró altas dosis de olanzapina (24 a 80 mg/kg, 6 a 20 veces la dosis máxima administrada en humanos), efectos dosis-dependiente en ratones, y trifoyena secundaria a un estado nutricional comprometido en ratas. Unos pocos perros mostraron anemia (de 1 a 3 de 8 perros en 3 estudios), pero no se observó anemia en ratones o ratas. Se observaron anemia hemolítica secundaria en ratones y trifoyena secundaria en ratas. Los efectos sobre los leucocitos en cada especie involucraron células sanguíneas circulantes y no hubo evidencia de citotoxicidad de médula ósea en ninguna de las especies.
Toxicidad aguda (una sola dosis): los signos de toxicidad oral en roedores fueron características de los agentes antipsicóticos y consistieron en actividad disminuida, ataxia, temblor y convulsiones. La muerte se produjo en dosis de peso. Los dosis promedio letales para ratones machos y hembras fueron de 210 y 175 mg/kg (aprox. 140 veces los perros tolerarían una dosis oral única hasta 100 mg/kg sin mortalidad. Los signos clínicos incluyeron sedación, ataxia, temblores, aumento de la frecuencia cardíaca, disfunción respiratoria, ritmos cardíacos anormales, y dosis orales únicas de hasta 100 mg/kg provocaron postración y, con dosis más elevadas, semi-inconciencia.
Toxicidad hematológica: en cada especie, se hallaron efectos sobre parámetros hematológicos, incluyendo reducciones dosis-dependiente en los leucocitos circulantes en ratones y reducciones no específicas de leucocitos en ratas y perros. Se observó anemia en ratones y ratas, pero no se observó anemia en perros. Se observaron reversibles, trombocitopenia, y reticulocitosis en ratas tratadas con 8 a 16 veces la dosis máxima administrada en humanos. La citopenia (ABC) en 12 a 15 veces superior a la observada en un hombre que recibe una dosis de 12 mg). En perros citopenias, no se observaron efecto no dosis-dependiente sobre las células progenitoras y proliferativas en la médula ósea.
Toxicidad reproductiva: la olanzapina no tuvo efectos teratogénicos. La sedación (disminución del peso corporal) y letalidad en las crías de ratas hembras tratadas con dosis de 1,1 mg/kg (3 veces la dosis máxima utilizada en humanos) y en las crías de ratas tratadas con olanzapina durante el parto que recibieron 3 mg/kg (9 veces la dosis máxima utilizada en humanos). En la progenie de ratas tratadas con olanzapina, se observaron demoras del desarrollo y disminuciones transitorias en los niveles de actividad.

Abuso y dependencia
Dependencia física y psicológica: en estudios diseñados prospectivamente para determinar el potencial de abuso y dependencia, la olanzapina demostró tener efectos depresores agudos del SNC pero potencial escaso o nulo de producir dependencia física o psicológica. Se observó que la olanzapina no tiene efecto de tipo opiáceo en ratones dado en sensibilidad (30 mg) y motivos mesa que ocurren dosis dosis-dependiente. Se cree que la droga máxima recomendada en seres humanos sobre una base de mg/m2. La olanzapina no ha sido estudiada sistemáticamente en seres humanos para determinar su potencial de abuso. Sin embargo, se observó que en los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia adictiva, estas observaciones no fueron sistemáticas y por lo tanto, no es posible extrapolar el grado en que el uso de olanzapina podría conducir a su mal uso, abuso o adicción en la práctica clínica. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente respecto de antecedentes de abuso de fármacos, y dichos pacientes deberán ser observados cuidadosamente para determinar signos de uso erróneo, abuso o adicción, por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos en las dosis, conducta adictiva.

Reacciones adversas
La tabla siguiente enumera la frecuencia de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en 2% o más de los pacientes tratados con olanzapina oral en dosis > 2,5 mg/día y con una incidencia mayor que el placebo, quienes participaron en la fase aguda de estudios controlados con placebo.

Tabla
Reacciones adversas emergentes del tratamiento: incidencia en estudios clínicos de corta duración controlados con placebo con olanzapina oral

	Porcentaje de Pacientes con eventos comunicados	
Sistema Corporal / Reacciones Adversas	**Olanzapina (N=532)**	**Placebo (N=394)**
Cuerpo total		
Lesión accidental	12	8
Astenia	6	2
Fatiga	6	2
Lumbalgia	3	1
Dolor	2	0
Sistema Cardiovascular		
Hipotensión postural	3	1
Taquicardia	3	1
Hipertensión	2	1
Sistema Digestivo		
Boca seca	9	5
Constipación	9	4
Dispepsia	3	1
Vomitos	4	3
Hiperexia	2	1
Sistema Hemolítico		
Eosinofilia	5	3
Desórdenes metabólicos y nutricionales		
Edema periférico	5	3
Sistema Musculoesquelético		
Dolor en extremidades (no articular)	5	3
De los artículos	5	3
Sistema Nervioso		
Somnolencia	29	13
Insomnio	12	5
Vertigos	11	4
Mancha anormal	5	2
Temblor	4	3
Acatisia	3	1
Hipertonía	3	2
Trastornos en el habla	3	1

Frecuentes (>10%): los eventos adversos más frecuentes asociados al uso de olanzapina en los ensayos clínicos con pacientes adultos fueron somnolencia y aumento de peso. Los niveles plasmáticos de prolactina aumentaron en el 34% de los pacientes tratados con olanzapina pero estos cambios fueron de naturaleza moderada y no parecieron estar asociados con ningún efecto clínico limite superior normal y no fue estadísticamente significativa (la diferencia con el placebo) y las manifestaciones clínicas asociadas fueron mínimas. Se observaron cambios en los niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa (GGT) en pacientes tratados con olanzapina.
Ocasionales (<10% y ≥1%): los efectos no deseados ocasionales asociados con el uso de olanzapina en los trabajos clínicos fueron manos, pulsaciones, aumento de apetito, aumento de la sudoración, hipotensión ortostática, constipación y sequedad bucal. Ocasionalmente se observó eosinofilia sintomática.
Excepcionalmente se observaron aumentos asintomáticos transitorios de las transaminasas hepáticas ALT y AST. Ocasionalmente se he observado en los ensayos clínicos niveles de glucemia ≥200 mg/dl en cualquier momento del estudio en pacientes sin evidencia de diabetes mellitus en el momento del estudio. Se informó de un caso de diabetes que presentaron cetoacidosis y coma en un paciente de 64 años. La belleza.
En estudios clínicos con adultos de hasta 12 semanas de duración, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron un incremento promedio de 2 mg/dl, en sus valores de triglicéridos en ayunas comparado con los pacientes del gr