



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

OLANZAPINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos. Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas.

Código ATC: N05AH03.

3.1. Farmacodinamia

La olanzapina es un antipsicótico atípico derivado de la tienobenzodiazepina.

Aunque no se conoce con precisión su modo de acción, se cree que podría ser debido a su actividad antagonista de los receptores de dopamina tipos 1 a 4 (D1-4) y de serotonina tipo 2 (5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}), tipo 3 (5-HT₃) y tipo 6 (5-HT₆).

Se ha evidenciado también antagonismo de receptores alfa-1 adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos H₁ que podría contribuir al efecto terapéutico del fármaco, así como a la ocurrencia de algunas reacciones adversas.

Su afinidad por otros receptores a nivel central (como: beta-adrenérgicos, benzodiazepínicos o de ácido gamma-aminobutírico) es de escasa magnitud.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración por vía oral la olanzapina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y genera niveles séricos máximos en 6 horas que alcanzan el estado estable en 7 días con la dosificación continua. Sin embargo, su biodisponibilidad se reduce un 40% por metabolismo hepático de primer paso. Los alimentos no afectan la absorción.

Distribución.

Se distribuye ampliamente en el organismo. Exhibe un volumen de distribución de alrededor de 1000 L y se une a proteínas plasmáticas en un 93%. Difunde a la leche materna y atraviesa la placenta.

Biotransformación y eliminación

Se metaboliza en el hígado por glucuronidación y oxidación vía citocromo P-450 (mediante CYP1A2, principalmente, y CYP2D6 en menor grado) a productos con poca o nula actividad farmacológica que se excretan en un 57% por la orina, junto a un 7%





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

de olanzapina intacta) y 30% con las heces. Su vida media de eliminación se ubica en un rango entre 21 y 54 horas.

Insuficiencia renal / hepática

En pacientes con enfermedad renal y/o hepática (cirrosis) la farmacocinética no sufre alteraciones clínicamente importantes.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La vida media de eliminación en este grupo etario se incrementa hasta 1,5 veces.

La depuración o aclaramiento de la olanzapina en mujeres es un 30% menor que en los hombres y en pacientes fumadores se incrementa en un 40% frente a lo observado en los no-fumadores.

Aunque dicho factores (el sexo y el hábito de fumar), sumados a la edad del paciente, individualmente no modifican de manera significativa la respuesta terapéutica a la olanzapina, su presencia combinada en un mismo paciente podría conducir en algunos casos a la necesidad de un ajuste de dosificación.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones de ambos sexos expuestos por más de año y medio a dosis diarias de olanzapina hasta 2 veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) mostraron una incidencia elevada de hemangiomas y hemangiosarcomas hepáticos en los ratones hembras y de tumores mamarios en las hembras de ambas especies.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayos *in vivo* de micronúcleos de ratón y de intercambio de cromátidas hermanas en médula ósea de hámster chino, y ensayos *in vitro* de anomalías cromosómicas en células ováricas de hámster chino, de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata, de mutación directa en células de linfoma de ratón y test de Ames) resultaron negativas.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos hembras gestantes sometidas durante la organogénesis a dosis diarias de olanzapina equivalentes a 9 y 30 veces, respectivamente, la DMRH no revelaron teratogenicidad, pero hubo evidencias de embriotoxicidad (reabsorción embrionaria).

Los ensayos de fertilidad en ratas de ambos sexos con dosis de olanzapina equivalentes a 0,6 veces la DMRH reportaron irregularidades del ciclo estral en las hembras y consecuente reducción de la capacidad reproductiva. En los machos, la sedación causada por el fármaco afectó la conducta de apareamiento y el rendimiento reproductivo, pero no la fertilidad. En ambos casos (hembras y machos) el efecto revirtió al suspender la olanzapina.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

4. INDICACIONES

Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y otras psicosis.

Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar tipo I (como monoterapia o en combinación con litio o ácido valproico).

Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar tipo I (como monoterapia) en pacientes que hayan respondido a la olanzapina durante el episodio maníaco.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día y, en caso necesario, incrementos de 5 mg/día a intervalos semanales hasta lograr la respuesta deseada.

5.2. Dosis máxima

20 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se recomienda iniciar con la dosis más baja del rango posológico (5 mg/día) y ajustar lenta y gradualmente según respuesta y tolerancia individual de cada paciente.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas o comprimidos recubiertos: Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas.

Tabletas orodispersables o de disolución rápida: Colocar la tableta en la boca sobre la lengua, esperar hasta su disolución total con la saliva y tragar. Puede ingerirse también con agua, con o sin las comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Eosinofilia, leucopenia, neutropenia,
Raras: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento de peso.

Frecuentes: Apetito incrementado, aumentos de glucemia, glucosuria, aumentos de colesterol, aumentos de triglicéridos.

Poco frecuentes: Desarrollo o exacerbación de diabetes (ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo fatalidades).

Raras: Hipotermia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia.

Frecuentes: Mareo, acatisia, parkinson, disquinesia.

Poco frecuentes: Convulsiones, distonía (incluyendo crisis oculogíricas), amnesia, disquinesia tardía, disartria, tartamudez, síndrome de piernas inquietas.

Raras: Síndrome neuroléptico maligno, síntomas de abstinencia.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Bradicardia, prolongación del intervalo QT.

Raras: Taquicardia/fibrilación ventricular, muerte súbita.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipotensión ortostática.

Poco frecuentes: Tromboembolismo (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Efectos anticolinérgicos transitorios (incluyendo estreñimiento y boca seca).

Poco frecuentes: Hipersalivación, distensión abdominal.

Raras: Pancreatitis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de transaminasas (en especial al inicio del tratamiento).

Raras: Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción.

Poco frecuentes: Fotosensibilidad, alopecia.

Frecuencia no conocida: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia.

Raras: Rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para iniciar la micción.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia no conocida: Síndrome de abstinencia en neonatos.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Disfunción eréctil, disminución de la libido (en hombres y mujeres).

Poco frecuentes: Amenorrea, ginecomastia (en hombres y mujeres), galactorrea (en mujeres).

Raras: Priapismo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga, pirexia, edema.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Aumento de prolactina.

Frecuentes: Aumento de fosfatasa alcalina, aumento de ácido úrico, aumento de creatinfosfoquinasa.

Poco frecuentes: Aumento de bilirrubina total.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los inhibidores potentes de CYP1A2 (como: fluvoxamina) podrían reducir el metabolismo de la olanzapina y, como resultado, elevar sus concentraciones séricas y el consecuente riesgo de reacciones adversas. Inductores de CYP1A2 (como: omeprazol, carbamazepina, rifampicina y el tabaco o hábito de fumar), por el contrario, podrían reducir los niveles séricos de olanzapina y comprometer su eficacia terapéutica.

La administración conjunta de olanzapina y medicamentos con actividad depresora del sistema nervioso central (como diazepam) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor aditivo y dar lugar a sedación e hipotensión ortostática.

La olanzapina podría antagonizar el efecto de la levodopa y agonistas dopaminérgicos.

La co-administración de olanzapina y medicamentos antihipertensivos podría incrementar el efecto hipotensor.

El uso combinado de olanzapina y medicamentos que causan prolongación del intervalo QT podría (como efecto aditivo) incrementar el riesgo en tal sentido.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El uso de olanzapina en pacientes geriátricos con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia no es recomendable debido a un incremento significativo de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular en ellos.

Dado que en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluida la olanzapina, se han reportado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, algunos con desenlace mortal, el producto debe usarse con precaución extrema en pacientes diabéticos o con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes. Se recomienda en ellos, además, la determinación periódica de la glucemia y especial atención a eventuales manifestaciones sugestivas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad).

Debido al riesgo de leucopenia/neutropenia vinculado al tratamiento con olanzapina, se recomienda usar con precaución en pacientes con recuentos bajos de leucocitos





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes que reciben medicamentos con potencial para provocar dichas discrasias; en pacientes con un historial de depresión medular inducida por fármacos o por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se recomienda en tales casos control periódico de la cuenta blanca y suspender la medicación al primer signo de deficiencia.

Como el uso de antipsicóticos en general se ha asociado a la posibilidad de un síndrome neuroléptico maligno (SNM), durante el tratamiento con olanzapina se debe prestar especial atención a la aparición de signos y/o síntomas que hagan sospechar su presencia y, si ello ocurre, suspender la medicación. Las manifestaciones clínicas del SNM incluyen: hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones de consciencia, inestabilidad autonómica (alteraciones del pulso o la presión arterial, taquicardia, diaforesis y/o trastornos del ritmo cardíaco), incrementos de creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca o trastornos de conducción), enfermedad cerebrovascular y condiciones que predisponen a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y terapia con medicamentos antihipertensivos).

Dado que la olanzapina se ha vinculado a la posibilidad de prolongación del intervalo QT, se recomienda usar con precaución en pacientes con factores de riesgo de dicha complicación, como: edad avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia no controladas, prolongación congénita del QT o que reciben medicamentos que producen esa reacción.

Debido a los reportes de elevación asintomática de transaminasas hepáticas (ALT y AST) durante tratamientos con olanzapina, se recomienda usar con precaución y vigilancia estrecha en pacientes con disfunción hepática pre-existente o que reciben medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Si durante el seguimiento los controles de función hepática muestran resultados anormales, se debe suspender la medicación.

La olanzapina ha demostrado afinidad *in vitro* por receptores muscarínicos y su uso en estudios clínicos se ha asociado con constipación, boca seca y taquicardia, reacciones posiblemente debidas a un antagonismo colinérgico. Por ello, se recomienda precaución al usar el producto en pacientes con afecciones que podrían agravarse como resultado de un efecto anticolinérgico, como: hipertrofia prostática, íleo paralítico, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Dado que se han reportado convulsiones con la administración de olanzapina, se recomienda usar con precaución en pacientes con epilepsia, antecedentes convulsivos o condiciones que reducen el umbral convulsivo (como el uso concomitante de medicamentos con ese potencial o la demencia tipo Alzheimer).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debido al potencial de la olanzapina para provocar dislipidemias, se recomienda vigilancia clínica y control frecuente de los lípidos sanguíneos en todos los pacientes. Como sucede con otros antagonistas del receptor D2 de dopamina, la olanzapina puede elevar los niveles séricos de prolactina y conducir con ello a una reducción (reversible) de la fertilidad en mujeres con edad reproductiva.

La suspensión abrupta del tratamiento con olanzapina ha provocado en raras ocasiones reacciones de abstinencia o retirada que incluyen: náuseas y/o vómitos, sudoración, insomnio, temblor y ansiedad. Para minimizar el riesgo en tal sentido se recomienda, siempre que sea posible, el retiro lento y gradual del producto.

La olanzapina puede provocar mareos y somnolencia, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto a objeto de que tomen las previsiones pertinentes. Ante la posibilidad de un efecto depresor aditivo, se debe advertir a los pacientes la inconveniencia del consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con olanzapina.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha observado teratogenicidad en los ensayos experimentales con olanzapina y existen reportes de su uso en mujeres embarazadas sin evidencia de daños fetales, no se dispone de estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en tales circunstancias. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable. Su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad.

En caso de justificarse su uso, se debe tener en cuenta que en neonatos expuestos a antipsicóticos (incluida la olanzapina) durante el tercer trimestre del embarazo se han reportado reacciones extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que incluyen: agitación, hipotonía, hipertonía, temblor, disquinesia tardía, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de alimentación. Aunque algunos neonatos se recuperaron en horas o días sin necesidad de tratamiento, otros requirieron hospitalización prolongada.

8.3. Lactancia

Dado que la olanzapina se excreta en la leche materna y que se han reportado efectos adversos (sedación, irritabilidad, síntomas extrapiramidales y trastornos de alimentación) en infantes cuyas madres tomaron el fármaco durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la olanzapina o a los excipientes de la formulación.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En pacientes con sobredosis de olanzapina se han reportado: mareos, taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales, trastornos del habla, reducción del nivel de conciencia (desde sedación hasta coma), delirio, convulsiones, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas y paro cardiopulmonar. Se han descrito fatalidades.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente se recomienda lavado gástrico (evitar la emesis) más carbón activado y catártico salina, seguido por tratamiento sintomático y de soporte con vigilancia constante de la función respiratoria y cardiovascular.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento. Este producto puede causar mareo y somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir vehículos u operar maquinarias.

Durante el tratamiento no ingiera bebidas alcohólicas.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda o interrumpa el tratamiento sin el consentimiento del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2022



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

