ENOLEX®
OLANZAPINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada - Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto x 5,0 mg, contiene: OLANZAPINA 5,000 mg. Excipientes: Celusa microcristalina 15.000 mg, croposidona 20.000 mg, lactosa 158,000 mg, hidroxipropilcelulosa 2.000 mg, esferasto de magnesio 2.000 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 1,580 mg, polietilenglicol 600 1,500 mg, talco 6,000 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 30.000 mg, croposidona 40.000 mg, lactosa 316,000 mg, hidroxipropilcelulosa 4.000 mg, esferasto de magnesio 4.000 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 3,120 mg, polietilenglicol 6000 3.000 mg, bióxido de titanio 3,600 mg, talco 1,680 mg, povidona K30 0,600 mg.

Acción 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 recelo) y/o síntomas negativos (por ej. aplanamiento afectivo, retracción emocional y social, pobreza del lenguaje). La olanzapina también mejora los síntomas afectivos secundarios comprobados asociados con la esquizofrenia. En pacientes con predominio de síntomas negativos y que experimentan una recaída de la esquizofrenia, continúan siendo válidas las recomendaciones para la terapia de mantenimiento.
Trastorno bipolar Tipo I (episodios maníacos o mixtos) (DSM IV): la olanzapina también está indicada (en combinación con litio o valproato) para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos en pacientes con trastorno bipolar Tipo I, con o sin rasgos psicóticos y con o sin curso cíclico rápido en los pacientes que no responden 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 sistemas receptores. Los estudios farmacológicos demostraron que la olanzapina actúa sobre el SNC en por lo menos dos siguientes receptores serotoninérgicos 5-HT2A/2C, 5HT3 (Ki = 9 y 5 nM, respectivamente), dopaminérgicos D1-4 (Ki = 31-76 nM), muscarínicos M1-5 (Ki = 1,9-25 nM), y adrenérgicos alfa 1 (Ki = 19 nM). La olanzapina ejerce un efecto antagonista sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT3 (Ki = 57 nM), histamínicos H1 (Ki = 7 nM), receptores GABA (Ki = 73, 96, 132, 30 y 48 nM respectivamente).
La olanzapina tiene mayores afinidades con los receptores GABA41BD2 y β adrenérgicos (Ki>10μM).
Los estudios conductuales realizados con olanzapina en animales indicaron un antagonismo 5HT, dopaminérgico y muscarínico central, consistente con los perfiles de unión a receptores. La olanzapina demostró un bloqueo de receptor serotoninérgico 5HT2 (ED50 = 0,08 mg/kg), 3D, así como también un bloqueo receptor adrenérgico 5HT3 (ED50 = 1,7 mg/kg). Los estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina redujo selectivamente la actividad neuronal del sistema mesolímbico (ED50 = 0,5 mg/kg) sin afectar la actividad del sistema nigroestriatal. Los estudios del cuerpo estriado (AR) involucradas en la función motora. La olanzapina disminuye la respuesta evasiva condicionada, una conducta predictiva de actividad antipsicótica en humanos. La olanzapina demostró un efecto indicador de efectos colaterales motores. A diferencia de algunos otros antipsicóticos, la olanzapina aumenta la actividad de ansiedad en humanos.
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 hs (rango: 21 a 54 hs) y el clearance total en plasma (CL/F) fue de aproximadamente 25 l/h (rango: 12 a 47 l/h) en sujetos (Ttfuera jos pacientes) a 65). La farmacocinética de la olanzapina varía de acuerdo al sexo, edad y el hábito de fumar. La siguiente tabla resume los resultados:

Características del paciente	Vida media (horas)	Clearance plasmático (L/hora)
No fumador	38,6	18,6
Fumador	32,4	27,7
Hombre	34,7	18,9
Mujer	30,9	18,9
Anciano (mayor a 65 años)	51,8	17,5
Adulto	32,4	27,7

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 la farmacocinética de olanzapina, que no se ve afectada por la edad en pacientes ancianos sanos. La farmacocinética de la olanzapina no está comprometida en pacientes con insuficiencia renal severa.
Aproximadamente el 57% de la olanzapina radioactiva es excretada en orina, principalmente como metabolitos. Después de una dosis oral marcada, el 30% de la olanzapina administrada es recuperada en la orina como duoticlo-nil. En las fórmacos es excretado sin cambio alguno, es improbable que la disfunción renal pen se produzca un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina. La farmacocinética de olanzapina no está comprometida en 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. La disfunción renal es improbable que afecte el clearance de olanzapina.
Aunque es posible que la existencia de disfunción hepática reduzca la depuración de olanzapina, un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de la olanzapina indicó que la depuración de la olanzapina (según la clasificación de Childs Pugh) revelo un efecto poco importante en la farmacocinética de la olanzapina.
Después de la administración oral de una dosis única de olanzapina marcada a pacientes fumadores sanos sujetos no fumadores y en pacientes con cirrosis de grado leve a moderado, la depuración de la olanzapina fue de aproximadamente el 80% en el grado de concentraciones de aproximadamente 7 a cual 1.000 ng/ml.
La combinación de olanzapina y fluoxetina en una dosis única en pacientes sanos no fumadores puede causar diferentes farmacocinéticas en las publicaciones. La depuración en hombres jóvenes fumadores, por ejemplo, puede ser tres veces mayor que en los hombres de edad avanzada no fumadores. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes ancianos sea pacientes con una combinación de factores que enlentecen el metabolismo de la olanzapina *(ver Posología y Modo de Administración)*.
La farmacocinética de la olanzapina en niños y adolescentes es similar a la de los adultos.
No hubo diferencia en la farmacocinética en pacientes caucásicos, japoneses y chinos. El estado de la isoforma CYP2D6 no afectó la farmacocinética.

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 el ajuste de la dosis por encima de la dosis diaria habitual de 10 mg/día sea efectuado sólo después de una adecuada evaluación clínica.
En esta indicación, la dosis de mantenimiento de olanzapina oral de comprimidos recubiertos en pacientes clínicos controlados de 6 semanas de duración. La efectividad del tratamiento de mantenimiento en pacientes que respondieron a la droga durante la fase inicial de tratamiento, fue demostrada en un estudio controlado con placebo (controlado).
En consecuencia, el médico que elija usar olanzapina por períodos prolongados, deberá reevaluar periódicamente el beneficio del tratamiento con olanzapina.
- Manía aguda moderada a severa en trastorno bipolar: 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. La dosis posterior debe ser ajustada 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 el ajuste de la dosis por encima de la dosis diaria habitual de 15 mg/día sea efectuado sólo después de una adecuada evaluación clínica. Se recomienda que el ajuste de la dosis tome lugar a intervalos de 24 horas. En esta indicación, la eficacia de olanzapina como monoterapia ha sido investigada hasta por 4 semanas y en terapia combinada hasta por 12 semanas en estudios controlados con placebo.
- Prevención de recurrencia en pacientes con trastorno bipolar Tipo I que han respondido adecuadamente a la olanzapina en un episodio maníaco o mixto: en pacientes que hayan respondido a olanzapina, la dosis en pacientes que han venido recibiendo olanzapina para el tratamiento de manía aguda debían inicialmente continuarse con 10 mg/día de olanzapina. Se recomienda que el ajuste de la dosis para el ataque de manía o mixto sea efectuado en base a la dosis inicial y ajustada en un rango de 10 mg/día en base a la respuesta clínica. Se recomienda que el ajuste posteriormente de acuerdo con el estado clínico individual dentro de un rango de 5 mg a 20 mg por día. La olanzapina puede ser administrada independientemente de las comidas ya que su absorción no es afectada por los alimentos. El médico que decide usar ENOLEX por períodos prolongados, deberá revisar periódicamente la utilidad de la droga en cada paciente.
- Consideraciones para la dosis: se recomienda que los clínicos consideren una dosis inicial menor de 5 mg/día en pacientes geriátricos cuando los factores clínicos lo justifiquen. También puede considerarse una dosis inicial menor de 5 mg/día en pacientes que presentan factores que enlentecen el metabolismo farmacéutico. Se debe considerar una dosis inicial más baja en pacientes que presentan una combinación de factores (sexo femenino, ancianos, no fumadores, hipotiroidismo, antecedentes de familia de reacciones adversas a drogas) en los que el estudiado en pacientes menores de 18 años de edad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la droga.

Advertencias y Precauciones

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): el SNM es una afección potencialmente fatal asociada con el uso de antipsicóticos, incluyendo la olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y cardiopatía). Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiolisis) y insuficiencia renal (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.
El diagnóstico de SNM es de difícil realización con este síndrome es complicada. Para poder hacer el diagnóstico, es importante excluir aquellos casos en los que el cuadro clínico presenta síntomas de enfermedad médica grave (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales no tratados o tratados inadecuadamente. Otras consideraciones clínicas significativas para el diagnóstico de SNM incluyen signos de toxicidad anticolinérgica central, insolación, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central.
El tratamiento de SNM incluye el cese de todos los antipsicóticos y otras drogas no esenciales para el cuidado clínico intensivo y monitoreo médico y tratamiento de patologías concurrentes. Se recomienda que el tratamiento farmacológico de la dopamina agonista, relajantes musculares y tratamientos específicos para la enfermedad del SNM, si es necesario considerarse una vez que se ha evaluado el estado médico del paciente.
Disquinesia tardía: los pacientes tratados con antipsicóticos pueden desarrollar un síndrome que incluye movimientos disquinéticos potencialmente irreversibles, involuntarios y rítmicos, que se presentan en pacientes que tienen mayor edad, especialmente mujeres, es imposible fijar en los cálculos de prevalencia de síntomas disquinéticos en pacientes que reciben antipsicóticos. Si es posible, se recomienda que los pacientes que requieren tratamiento crónico con antipsicóticos sean seleccionados de acuerdo con los factores de riesgo. En estudios clínicos comparativos con olanzapina que vía oral, de un año de duración o menos, la olanzapina estuvo asociada de forma estadísticamente significativa a un riesgo menor de desarrollar síntomas de disquinesia tardía. Se cree que el riesgo de padecer disquinesia tardía y la probabilidad de que esta se vuelva irreversible son mayores a medida que el tratamiento se prolonga y/o 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. El síndrome puede también estar enmascarado cuando el paciente recibe otros antipsicóticos o cuando el paciente recibe otras drogas que suprimen los síntomas de disquinesia tardía. Si los síntomas pueden deteriorarse temporalmente o incluso surgir después de la administración del tratamiento. No existe ningún tratamiento conocido para la disquinesia tardía. Se recomienda que los pacientes deban ser monitoreados periódicamente la aparición de disquinesia tardía. El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse en general para pacientes (o) que parecen ser crónicos, idiopáticos, que generalmente responden a drogas de la clase. En los pacientes que requieren una dosis inicial más baja para cualquier paciente de edad avanzada.
Hipotensión ortostática: la olanzapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, desmayos. Se recomienda que se tome en consideración el riesgo de hipotensión ortostática cuando se prescriban medicamentos que se sabe que producen hipotensión, en pacientes que también reciben olanzapina, en pacientes que presentan una enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto o isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, o anormalidad de la conducción), enfermedad cerebrovascular, deshidratación y hipovolemia, entre otros factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes, tabaquismo y filiación auricular.
La olanzapina no está indicada para el tratamiento de la hipotensión ortostática.
Convulsiones: en ensayos clínicos, la olanzapina debería utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o que sean susceptibles a sufrir ataques de convulsiones. Raramente se ha informado de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina.
Fallos hematológicos: se sabe que los antipsicóticos, 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 que pacientes con hipoleucitosis o leucopenia, en pacientes con antecedentes de mielosupresión medicamentosa de etiología desconocida, un número significativo de pacientes con neutropenia o historia de agranulocitosis relacionada con clozapina, recibirían clozapina de elección