

015/CNFV/DFV/DNFD

23 de enero de 2015

Para: **Profesionales sanitarios**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

OLANZAPINA Y AUMENTO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y OBESIDAD

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA HA RECIBIDO 42 NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A OLANZAPINA QUE INVOLUCRARON INCREMENTO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL, SOBREPESO Y OBESIDAD, POR TAL RAZÓN CONSIDERAMOS PERTINENTE PRESENTARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La olanzapina es un antipsicótico de segunda generación (atípico) prescrito para el tratamiento de esquizofrenia y episodios maníacos moderados o severos. Es bien conocido que olanzapina y otros antipsicóticos pueden causar efectos adversos metabólicos como el incremento de peso que da lugar al sobrepeso y la obesidad, una creciente preocupación debido a las comorbilidades tales como la diabetes¹.

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla, que se utiliza frecuentemente para identificar el estado nutricional como bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad. Se calcula dividiendo el peso de la persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (Kg/m²)².

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, los pacientes con un IMC ≥ 25 son catalogados como sobrepeso, mientras que los pacientes con un IMC ≥ 30 son clasificados como obesos². Tanto el sobrepeso como la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud³.

Durante la fase de postcomercialización y en los estudios clínicos, se ha observado un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías de IMC. Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), se observó de forma muy frecuente (22.2%) un aumento $\geq 7\%$ del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4.2%) un aumento $\geq 15\%$ del mismo y de forma poco frecuente (0.8%) un aumento $\geq 25\%$. También se observó de forma muy frecuente un aumento $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ y $\geq 25\%$ del nivel basal de peso corporal (64.4%, 31.7% y 12.3 %, respectivamente) en pacientes con exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)⁴.

Un número de mecanismos potenciales para la disfunción metabólica inducida por los antipsicóticos de segunda generación han emergido durante los últimos años. En particular, los sistemas de neurotransmisores histaminérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos son considerados altamente implicados en la ganancia de peso asociados a los antipsicóticos de segunda generación¹.

Los estudios llevados a cabo por Weston-Green *et al* (2012), han descrito algunos mecanismos propuestos para la ganancia de peso inducido por olanzapina a través de la interacción entre los sistemas de proopiomelanocortina (POMC), neuropéptido Y (NPY), el receptor canabinoide-1 (CB-1) y el ácido gamma-aminobutírico (GABA)¹.

- A. Condición Normal:** El esquema N° 1 (A), ilustra bajo condiciones normales, la transmisión sináptica inhibitoria a la neurona de POMC modulada por los sistemas NPY, canabinoides y gabaérgicos. (1) Los endocannabinoides son liberados desde las neuronas postsinápticas de POMC y retrógradamente activan los receptores CB-1 localizados en la neurona gabaérgica (2). El GABA es sintetizado a partir del aminoácido glutamato por acción de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico

(GAD) (3), sin embargo, las subunidades de la proteína G acopladas al receptor CB-1, inhiben la apertura de los canales de calcio (4), lo que reduce la liberación vesicular de GABA desde la terminal presináptica a la neurona de POMC (5), desinhibiendo POMC (6). Un número de neuronas del NPY co-expresan GABA y pueden inhibir la neurona de POMC. Estas neuronas del NPY y del péptido relacionado a Agouti (AgRp) hacen sinapsis con la neurona de POMC y puede regular la actividad celular de POMC (7)¹.

La activación de las neuronas que expresan POMC en el Núcleo Arcuato del hipotálamo, promueve la liberación de la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH), la cual activa los receptores de melanocortina de tipo 4 (MC4R), provocando la supresión de la ingesta de alimentos⁵.

B. Tratamiento con olanzapina: La figura N°1 (B), muestra los posibles mecanismos que contribuyen a la ganancia de peso durante el tratamiento con olanzapina. (1) Tras el tratamiento con olanzapina se incrementa la expresión del mRNA de GAD, lo que potencia la producción de GABA, mientras que (2) disminuye la densidad de los receptores CB-1, debido a la activación de los canales de calcio (3), lo que permite la liberación vesicular de GABA (4). El efecto combinado puede ser incrementado por la producción y liberación de GABA. (5) Olanzapina incrementa la expresión del mRNA del NPY (neuropéptido que aumenta el apetito), el cual puede inhibir la activación de POMC (6). Por lo tanto, se reduce la densidad del receptor CB-1 y aumenta la expresión del mRNA de GAD y del NPY, lo que puede contribuir a la supresión de POMC (7). POMC es un importante péptido anorexígeno (que disminuye el apetito), que al estar inhibido de manera prolongada durante el tratamiento con olanzapina puede conducir a un incremento de peso corporal y efectos adversos sobre la obesidad¹.

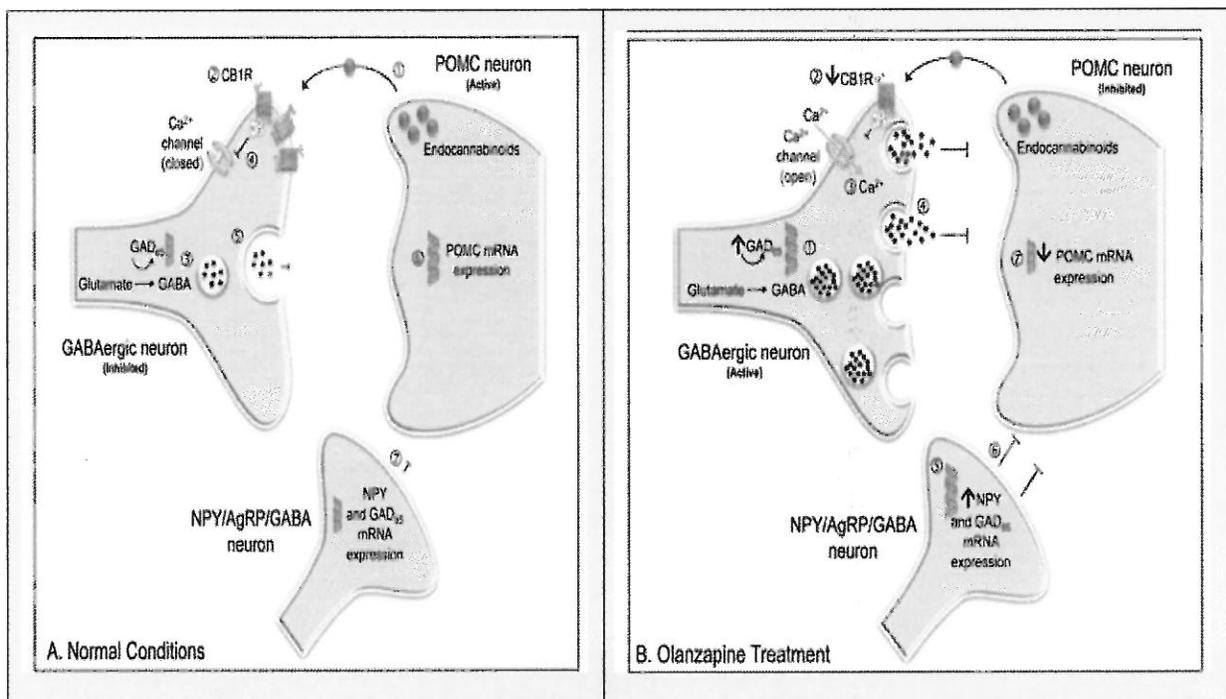


Figura N°1. mecanismos propuestos para la ganancia de peso inducido por olanzapina a través de la interacción entre los sistemas de proopiomelanocortina (POMC), neuropéptido Y (NPY), el receptor canabinoide-1 (CB-1) y el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Tomado de Weston-Green *et al.* 2012.

Situación en Panamá

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados veinte productos farmacéuticos cuyo principio activo es olanzapina, mientras que existen ocho productos en trámite de registro sanitario (Tabla N° 1).

Tabla N°1. Medicamentos registrados y en trámite cuyo principio activo es olanzapina

Nombre comercial	Registro Sanitario	Fabricante
Telorzan 10 mg tabletas recubiertas	71899 Exp. 22/01/2019	Gutis Ltda., de Costa Rica
Zyprexa 10 mg/vial polvo liofilizado para solución inyectable IM	71028 Exp. 13/09/2018	Patheon Italia S. P. A., de Italia; acond. sec.: Lilly, S. A. de España
Olzapin FT 5 mg comprimidos de disolución bucal	86483 Exp. 18/02/2019	Laboratorios Andromaco S. A. de Chile; Titular: bajo licencia de Dr. Reddy's Laboratories Ltda, de India
Olzapin FT 10 mg comprimidos de disolución bucal	86484 Exp. 18/02/2019	Laboratorios Andromaco S. A. de Chile; Titular: bajo licencia de Dr. Reddy's Laboratories Ltda, de India
Olankline 10 mg tabletas recubiertas	84552 Exp. 01/07/2018	Dr. Reddy's Laboratories Limited, de India
Olankline 5 mg tabletas	84524	Dr. Reddy's Laboratories Limited, de India

recubiertas	Exp. 28/06/2018	
Prolanz 10 mg tabletas recubiertas	66949 Exp. 24/08/2017	Procaps, S. A. de Colombia
Olanzapina Cinfa 10 mg comprimidos	83194 Exp. 14/12/2017	Laboratorios Cinfa, S. A. de España
Zelta 10 (10 mg) tabletas recubiertas	55926 Exp. 31/10/2018	Laboratorios Bussie, S. A. de Colombia
Olanzapina 10 mg tabletas recubiertas	87628 Exp. 18/07/2019	Laboratorios La Santé, S. A. de Colombia
Olanzapina Maxihealth 10 (10 mg) tabletas recubiertas	83341 Exp. 16/01/2018	Aurochem Pharmaceuticals (I) PVT. Ltd., de India
Apo-olanzapina 10 mg tabletas	82428 Exp. 06/09/2017	Apotex, Inc., de Panamá; acond. prim.: Protein, S. A. de C. V. de México; Acond. Sec.: Apotex Panamá, S. A. de Panamá.
Apo-olanzapina 5 mg tabletas	82353 Exp. 31/08/2017	Apotex, Inc., de Panamá; acond. prim.: Protein, S. A. de C. V. de México; Acond. Sec.: Apotex Panamá, S. A. de Panamá.
Zyprexa Zydis 5 mg tabletas dispersables	74587 Exp. 13/07/2015	Catalent U.K. Swindon Zydis Limited, de Inglaterra; Acond. Sec.: Lilly, S. A. de España.
Zyprexa Zydis 10 mg tabletas dispersables	74588 Exp. 13/07/2015	Catalent U.K. Swindon Zydis Limited, de Inglaterra; Acond. Sec.: Lilly, S. A. de España.
Zyprexa 5 mg comprimidos recubiertos	75177 Exp. 08/09/2015	Lilly del Caribe, Inc., de Puerto Rico; Acond. Prim.: Eli Lilly Compañía de México, S. A. de C. V. de México.
Zyprexa 10 mg comprimidos recubiertos	75182 Exp. 08/09/2015	Lilly del Caribe, Inc., de Puerto Rico; Acond. Prim.: Eli Lilly Compañía de México, S. A. de C. V. de México.
Olanzapina Medley 10 mg comprimidos recubiertos	79021 Exp. 30/08/2016	Sanofi-Aventis de Colombia, S. A. de Colombia; Titular: Winthrop Pharmaceuticals de Colombia, S. A. de Colombia.
Zapinax 10 (10 mg) comprimidos recubiertos	80651 Exp. 23/02/2017	Medipan, S. A., de Panamá
Olanzapina Tagore 10 mg comprimidos recubiertos	84967 Exp. 21/08/2018	Actavis LTD., de Malta; Titular: Actavis Group PTC ehf. De Islandia
Olanzapina 10 mg tabletas recubiertas	Trámite de Registro Sanitario	Pharmathen, S. A. para Solton Group Corp., de Grecia
Olanzapina Medley 5 mg comprimidos recubiertos	Trámite de Registro Sanitario	Sanofi-Aventis de Colombia, S. A. de Colombia para Winthrop Pharmaceuticals de Colombia, S. A. de Colombia.
Olanzapina 5 mg comprimidos recubiertos con película	Trámite de Registro Sanitario	Laboratorios Lesvi S.L. de España
Olexar-(10 mg) tabletas	Trámite de Registro Sanitario	Cipla LTD, de India
Zyprexa Zydis 5 mg tabletas dispersables	Confección de Registro Sanitario	Catalent U.K. Swindon Zydis Limited, de Inglaterra; Acond. Sec.: Lilly, S. A. de España.; Titular: Lilly, S.A. de España
Zyprexa Zydis 10 mg tabletas dispersables	Confección de Registro Sanitario	Catalent U.K. Swindon Zydis Limited, de Inglaterra; Acond. Sec.: Lilly, S. A. de España.; Titular: Lilly, S.A. de España
Olanzapina/10 mg/tabletas dispersables	Trámite de Registro Sanitario	Torrent Pharmaceuticals LTD., de India
Olanzapina 10 mg comprimidos recubiertos	Trámite de Registro Sanitario	Laboratorios Lesvi S.L. de España

Fuente: Base de datos del Departamento de Registro Sanitario y otros Productos para la Salud Humana. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. 14/01/2015.

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recomendaciones para el profesional de la salud:

- ❖ **Monitoree periódicamente el peso de los pacientes bajo tratamiento con olanzapina.**
- ❖ **De ser necesario se deberá establecer una plan de dieta o considerar la posibilidad de remitir sus pacientes a un nutricionista.**
- ❖ **Reporte sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa**

Recomendaciones para los pacientes:

- ❖ ***Pésese regularmente y registre su peso para que el médico valore la necesidad de someterle a una dieta o le remita a un nutricionista.***
- ❖ ***Siga estrictamente el plan de dieta diseñado por su médico o nutricionista.***
- ❖ ***Haga regularmente ejercicio.***
- ❖ ***Reporte sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa***

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad de medicamentos y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes de información consultadas:

1. Weston-Green, K., Huang, X. y Deng Ch. 2012. Alterations to melanocortinergic, GABAergic and cannabinoid neurotransmission associated with olanzapine-induced weight gain. PLoS ONE. Vol. 7(3): 1-12.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
3. Jameson, J. et al. 2007. Harrison Endocrinología. McGraw-Hill-Interamericana de España, S. A. U. Madrid. 571 páginas.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000287/WC500055611.pdf
5. Delgado, T. 2013. Glutamate and GABA in appetite regulation. Frontiers in Endocrinology. Vol.4 (103): 1-8.
6. Expediente de notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas al principio activo olanzapina.

-----última línea-----MD

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa