

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

OLANZAPINA PAMOATO
(ZYPADHERA® / LILLY)

Presentación	Grupo terapéutico
CN 665787 Vial polvo 210mg E/1 PVL= 149,26 € CN 665788 Vial polvo 300mg E/1 PVL= 224 € CN 665789 Vial polvo 405mg E/1 PVL= 287,86 € USO HOSPITALARIO.	N05AH ANTIPSICÓTICOS: DIAZEPINAS, OXAZEPINAS, TIAZEPINAS Y OXEPINAS
Excipientes	Naturaleza del recipiente
Disolvente: Croscarmelosa sódica Manitol, Polisorbato 80, API, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (ajuste del pH)	Polvo Vial: vidrio de Tipo I. Tapón de bromobutilo con sello color óxido. Disolvente vial: Vial de vidrio de Tipo I. Tapón de butilo con sello púrpura
Período de validez	Estabilidad
2 años	TER 24h a 20-25°C
Solicitado por	Dra. Pino (Adjunta Servicio Psiquiatría)
Fecha solicitud	08/06/2011
Fecha autorización en España	09/06/2010
Intercambio terapéutico por/de	

Estructura y mecanismo de acción

Olanzapina es un antipsicótico del grupo de las benzodiazepinas, relacionada estructuralmente con quetiapina y clozapina. La afinidad en el bloqueo de los receptores de la serotonina cerebral (5HT₂) es elevada, más moderada frente a los receptores D₁ y D₂ de la dopamina y baja frente a los colinérgicos muscarínicos, alfa₁-adrenérgicos y de histamina H₁. La olanzapina mejora significativamente los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia¹⁻⁵. La formulación de la

olanzapina de acción prolongada (OAP) consta de la sal de olanzapina y ácido pamóico suspendida en un vehículo acuoso para administración IM².

Indicaciones y posología

Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con esquizofrenia suficientemente estabilizados durante el tratamiento agudo con olanzapina oral. La posología recomendada está en función de la dosis oral estable administrada al paciente²:

Dosis diana de olanzapina oral	Dosis inicial recomendada de Zypadhera	Dosis de mantenimiento después de 2 meses de tratamiento con Zypadhera
10 mg/día	210 mg/2 semanas ó 405 mg/4 semanas	150 mg/2 semanas ó 300 mg/4 semanas
15 mg/día	300 mg/2 semanas	210 mg/2 semanas ó 405 mg/4 semanas
20 mg/día	300 mg/2 semanas	300 mg/2 semanas

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

El medicamento se administra exclusivamente por vía IM. No está recomendada la combinación entre vía oral e IM, sólo en casos clínicamente indicados se tendrá en cuenta que la dosis combinada procedente de ambas formulaciones no debería superar la correspondiente a dosis máxima oral de olanzapina de 20 mg/día².

Pacientes ≥ 65 años: No se han realizado estudios en este tipo de pacientes. En caso de requerirse clínicamente, sólo se utilizará si hay establecido un régimen posológico eficaz y bien tolerado con olanzapina oral, y en este caso se valorará una dosis inicial inferior a 150mg /4 semanas. No se recomienda comenzar el tratamiento con OAP en pacientes > 75 años^{1,2}.

Insuficiencia renal y/o hepática: Sólo se debe utilizar cuando se haya establecido un régimen posológico eficaz y bien tolerado con olanzapina oral, y en este caso se debe considerar una dosis inicial menor (150mg /4 semanas). Esta misma dosis es la aconsejada en caso de IH moderada (cirrosis, Child-Pugh Clase A o B)^{1,2}.

Población pediátrica: No se recomienda su uso en menores de 18 años².

Farmacocinética

Se absorbe ampliamente tras la administración IM. El paso a la circulación sistémica es prolongado sobre un periodo de semanas o meses, de modo que la concentración máxima se alcanza a los 3-4 días tras la inyección. En algún estudio se observa que se obtiene la concentración estacionaria tras la tercera inyección. Se distribuye rápidamente por todo el organismo y se une a proteínas plasmáticas en un 93%. Se metaboliza ampliamente por vía hepática, mediante glucuronidación y oxidación por el citocromo P-450. Los metabolitos inactivos y la olanzapina inalterada se elimina fundamentalmente por orina y heces. La vida media de eliminación es de

aproximadamente 26 días, comparado con las 29 h de la administración oral¹⁻⁵.

Efectos adversos

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia son: aumento de peso, somnolencia, niveles de prolactina elevados, también de colesterol, glucosa y triglicéridos, mareo, acatisia, discinesia, hipotensión ortostática, estreñimiento^{1,3-5}.

Análisis de la evidencia disponible

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más graves que implica un elevado coste de tratamiento. En los pacientes con esquizofrenia o desórdenes psicoafectivos, la falta de adherencia al tratamiento habitual constituye un factor de riesgo importante de recaídas y rehospitalización, con los consiguientes inconvenientes para el paciente y para el hospital, además del incremento en el gasto. Se estima un 80% de recaídas si el paciente interrumpe el tratamiento durante 2 años. Los medicamentos con formulación depot surgen con objeto de paliar este inconveniente, y entre ellos el utilizado con mayor frecuencia hasta el momento es Risperdal® Consta (risperidona)^{6,7}.

La eficacia de olanzapina de acción prolongada (OAP) en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia fue evaluada en un estudio aleatorizado, doble-ciego, con control activo de 24 semanas, cuyo objetivo era prevenir las exacerbaciones psicóticas, comparando directamente el cambio de tratamiento oral a liberación prolongada respecto al oral utilizado previamente. Los pacientes que cumplían los criterios de estabilización clínica previa con olanzapina oral durante 4 semanas consecutivas, se incluyeron en la aleatorización a uno de los siguientes brazos: una de las tres dosis terapéuticas de OAP, consistentes en 150mg/2 semanas (dosis baja:300mg/mes), 405mg/4 semanas (media:405mg/mes) o

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

300mg/2 semanas (alta:600mg/mes); una dosis subterapéutica usada como placebo (45mg/4 semanas) o mantenimiento de la dosis oral estabilizada. No se permitió la administración de ningún antipsicótico oral. El estudio se diseñó para determinar no inferioridad respecto a una de las variables principales: tasa de exacerbación psicótica.

En la tabla se indican los resultados de la evolución de la enfermedad desde el valor basal hasta las 24 semanas, indicando mejoras similares entre las dosis media y alta y la olanzapina oral:

Table IV. Efficacy of intramuscularly administered olanzapine long-acting injection (OLAI) in the maintenance treatment of schizophrenia. Summary of results from a 24-wk, randomized, double-blind, multicentre study that compared various OLAI dosages with continuation of oral olanzapine (OLZ) in outpatients with schizophrenia previously stabilized on OLZ^{a(31)}

Dosage	No. of pts	Mean change ^b from baseline to endpoint ^c after 24 wk of treatment [baseline]					Exacerbation ^d rate ^e (% of pts)
		PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	BPRS-T	CGI-S	
OLAI 45 mg q4w ^f	144 ^g	7.2 ^{††} [57.8 ^{‡§}]	3.0 ^{††} [11.6]	0.5 ^{††} [16.9 [§]]	4.6 ^{††} [13.4]	0.3 ^{††} [3.2]	31
OLAI 150 mg q2w	140	2.7 ^{†††} [54.3]	1.3 ^{†††} [11.2]	-0.1 [*] [15.8]	2.3 ^{†††} [11.5]	0.1 [*] [3.1]	16
OLAI 405 mg q4w	316	-0.1 ^{†††} [55.1]	0.6 ^{†††} [11.1]	-0.7 [*] [15.9]	0.3 ^{†††} [12.1]	0 ^{†††} [3.0 [*]]	10
OLAI 300 mg q2w	140 ^h	-2.2 ^{†††} [56.8 [§]]	0.2 ^{††} [11.1]	-1.0 ^{††} [16.7 [§]]	-1.0 ^{†††} [12.8]	0 ^{†††} [3.0 [*]]	5
OLZ 10-20 mg/day ⁱ	322	-2.5 ^{††} [56.1]	-0.2 ^{††} [11.2]	-1.1 ^{††} [16.7 [§]]	-1.1 ^{††} [12.5]	-0.1 ^{††} [3.0 [*]]	7

a 10-20 mg/day; for 4-8 wk prior to randomization (baseline).

b Negative score indicates improvement.

c Last observation carried forward.

d Defined as: (i) an increase of any BPRS positive symptom item to a score >4, with an absolute increase ≥2 for the specific item since randomization; (ii) an increase of any BPRS positive symptom item to a score >4, with an absolute increase ≥4 on the positive symptom subscale since randomization; or (iii) hospitalization as the result of worsening of positive psychotic symptoms.

e Co-primary endpoint.

f Subtherapeutic dosage used in lieu of placebo.

g Except CGI-S (n=143).

h Except CGI-S (n=139).

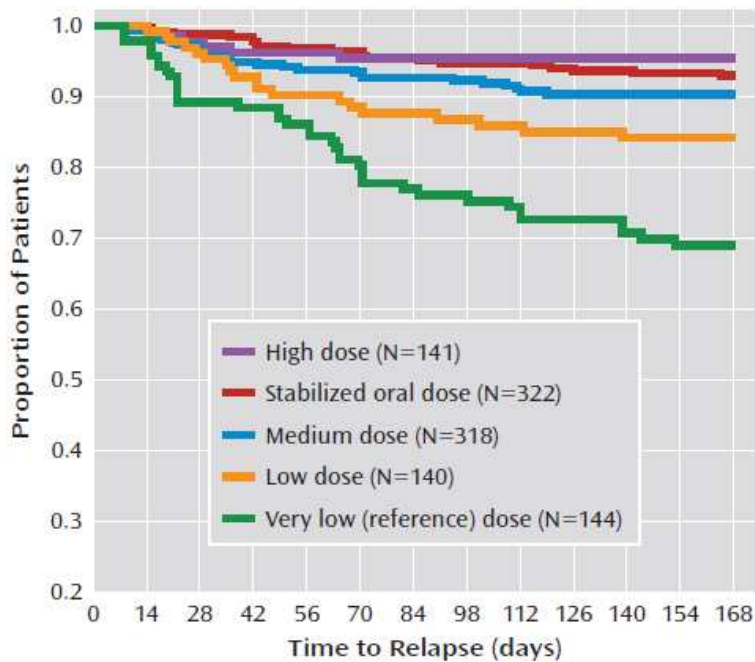
i Pts continued to receive the oral OLZ dosage on which they had previously been stabilized.

BPRS(-T)=Brief Psychiatric Rating Scale (total score); **CGI-S**=Clinical Global Impression-Severity of illness Scale score; **PANSS**=Positive and Negative Syndrome Scale; **PANSS-N**=PANSS negative subscale score; **PANSS-P**=PANSS positive subscale score; **PANSS-T**=PANSS total score; **pts**=patients; **q2w**=every 2 wk; **q4w**=every 4 wk; * p<0.05, ** p≤0.001 vs OLAI 45 mg q4w; † p≤0.02, †† p<0.001 vs OLZ; ‡ p<0.05 vs OLAI 150 mg q2w; § p<0.05 vs OLAI 405 mg q4w.

En la siguiente figura se muestra la proporción de pacientes que se mantienen libres de exacerbación, de modo que al final del periodo de estudio corresponde a un 93% en el grupo estabilizado con olanzapina oral, un 95% en el de OAP a altas dosis (600mg/mes), un 90% en el de dosis media (405mg/mes), un 84% en el de dosis baja (300mg/mes) y un 69% en el grupo de referencia con dosis muy baja (45 mg/mes). Todas las comparaciones de los distintos regímenes posológicos cumplieron los criterios de no inferioridad.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

FIGURE 1. Time to Relapse Among Stabilized Schizophrenia Outpatients Randomly Assigned to 24 Weeks of Double-Blind Treatment With a High-, Medium-, Low-, or Very Low-Dose Regimen of Olanzapine Long-Acting Injection or Maintained on Their Stabilized Dose of Oral Olanzapine^a



Asimismo, el tiempo hasta la exacerbación fue mayor para las tres dosis terapéuticas de OAP respecto al grupo de referencia de dosis muy baja ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos, excepto para la dosis baja respecto a la alta ($p = 0,005$) y a la olanzapina oral ($p = 0,004$).

Los pacientes tratados con la dosis muy baja de referencia presentaban un riesgo superior de exacerbación psicótica respecto a los pacientes con dosis terapéutica baja (HR 2,1; IC 95% 1,2-3,7, $p = 0,007$); media (HR 3,5; IC95% 2,2-5,8, $p < 0,001$) y alta (HR 7,4; IC 95% 3,1-17,5, $p < 0,001$). El análisis de la puntuación total en el PANSS mostró superioridad con las tres dosis terapéuticas respecto a la dosis muy baja de referencia ($p \leq 0,001$), consiguiendo un control de los síntomas comparable al grupo oral.

El perfil de seguridad fue semejante al de la terapia oral. Los efectos adversos más frecuentes fueron insomnio, ganancia de peso, ansiedad y somnolencia, así como reacciones locales en el lugar de inyección (3%). Una diferencia importante de la nueva formulación es el riesgo de inyección intravascular inadvertida con las consiguientes consecuencias de sedación excesiva y/o delirio. En el estudio se produjo en un 0,07% de las inyecciones, recuperándose todos los pacientes en las siguientes 72 horas.

En un reciente artículo se analiza la potencial asociación entre las dosis utilizadas en el ensayo anterior y diversos parámetros clínicos relacionados con la eficacia y seguridad de OAP. En la medida de seguridad se investiga:

- la incidencia de efectos adversos en $\geq 5\%$ de pacientes o con $p < 0,10$ entre grupos, de los que sólo el

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA Selección de medicamentos

aumento de apetito se relacionó con la dosis y su incidencia se incrementó con dosis mayores.

- cambios en la media del peso o en ciertos parámetros de laboratorio, asociándose cambios significativos asociados a la dosis para el peso y el nivel de prolactina.
- También se asociaron a la dosis los valores de HDL y triglicéridos, incrementándose su incidencia con dosis mayores.

En cuanto a la eficacia, el tiempo hasta la recaída se prolongó de forma significativa con la dosis mayor, y la incidencia de

recaída se redujo al aumentar la dosis (16% dosis baja, 10% media, 5% alta). Se observó asociación con la dosis estadísticamente significativa en la puntuación total del PANSS, que se redujo al incrementar la dosis, y en la del PANSS positivo. Asimismo, la proporción de abandonos fue menor al incrementar la dosis, tanto la global (36% dosis baja, 30% media y 24% alta, $p=0,037$) como la relacionada con la falta de eficacia (20%, 14% y 6%, $p<0,001$).

En este artículo se establecen también los NNT y NNH relacionados con dichas variables:

	NNT	
Incidencia recaída	20 (IC 95% 11-294)	Se espera 1 recaída menos por cada 20 pacientes tratados durante 24 semanas con la dosis alta en lugar de la media.
	9 (IC 95% 6-24)	Se espera 1 recaída menos por cada 9 pacientes tratados durante 24 semanas con la dosis alta en lugar de la baja.
Incidencia abandono	9 (IC 95% 5-103)	Se espera que 1 paciente no abandone el tratamiento por cada 9 pacientes tratados durante 24 semanas con la dosis alta en lugar de la baja.
	NNH	
HDL colesterol	6 (IC 95% 4-43)	Se espera una reducción del valor de HDL en 1 paciente por cada 6 pacientes tratados durante 24 semanas con la dosis alta en lugar de la baja.
Triglicéridos	8 (IC 95% 5-64) 7 (IC 95% 4-24)	Se espera un incremento del valor de TG en 1 paciente por cada 8 pacientes tratados durante 24 semanas con la dosis alta en lugar de la media, y cada 7 tratados con la alta en lugar de la baja.

La asociación de la eficacia y los cambios en ciertos parámetros de seguridad, pone de manifiesto la importancia de valorar con detalle los beneficios frente a los potenciales riesgos para cada paciente. De hecho, la evaluación que publica la revista francesa Rev Prescrire lo considera no aceptable y destaca varios aspectos a considerar:

- No se dispone de comparación directa con otros neurolépticos inyectables de acción prolongada.
- Existe riesgo de sobredosificación, comunicada en un 2% de casos,

cuyos síntomas se manifiestan en las siguientes 5 horas tras la administración e incluyen sedación (que puede llegar al coma), confusión, desorientación, agitación, ansiedad, síntomas extrapiramidales y convulsiones.

- La presentación requiere la reconstitución previa del producto, lo que hace más incómodo su manejo.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Estudio económico

En la siguiente tabla se muestra el cálculo del coste por paciente de OAP, incluyendo el coste de otra formulación depot incluida en el hospital a modo orientativo:

	PVL Unitario	Pauta Coste/mes/paciente	Coste total /mes/paciente	Coste /incremental /mes/paciente	Coste incremental /año/paciente
Risperidona (RISPERDAL® CONSTA)					
Vial 25mg	92,27 € 85,35 €*	25 mg/2 semanas 184,54 € 170,70 €*	IM + Oral ^a : 205,31 € 191,47 €*		
Vial 37,5 mg	119,94 € 110,95 €	37,5 mg/2 semanas 239,88 € 221,90 €	260,65 € 242,67 €		
Vial 50mg	147,64 € 136,57 €*	50 mg/2 semanas 295,28 € 273,14 €*	611,33 € 567,05 €*		
Olanzapina pamoato (ZYPHADERA®)					
Vial 210 mg	149,26 € 138,06 €*	210 mg/2 semanas 298,52 € 276,12 €*	298,52 € 276,12 €*	vs 37,5mg +37,87 € +33,45 €*	+454,44 € +401,40 €*
Vial 300 mg	224,00 € 207,20 €*	300 mg/4 semanas 224,00 € 207,20 €* 300 mg/2 semanas 448,00 € 414,40 €*	224,00 € 207,20 €* 448,00 € ^b 414,40 €*	vs 25mg +18,69 € +15,73 €* vs 50mg -163,33 € ^b -152,65 €*	+224,28 € +188,76 €* -1.959,96 € ^b -1.831,80 €*
Vial 405 mg	287,86 €	405 mg/4 semanas 287,86 €	287,86 €	vs 37,5mg +27,21 € +45,19 €	+326,52 € +542,28 €
* Con descuento del 7,5%					
a. La administración IM de risperidona requiere el uso de vía oral concomitante durante las primeras 3 semanas. Se añade el coste para 3 semanas de una dosis media de 10 mg/día.					
b. Se compara la dosis alta de risperidona (50 mg/2 semanas) con la dosis más alta de olanzapina (300mg /2 semanas).					

De dicha tabla se deduce que la nueva presentación de acción prolongada no supone un incremento notable de coste global respecto a otras terapias similares. Según se refleja en la solicitud, el número de pacientes / año en los que se utilizaría OAP es 5, lo que supondría un coste anual comprendido entre 13.440 € (12.432 € con descuento) y 26.880 € (24.864 €). Cabe señalar que la correcta adherencia al

tratamiento permite disminuir las recaídas y posibles visitas al hospital, y por tanto ahorro económico.

Un análisis farmacoeconómico basado en un modelo de decisión simulado compara, desde la perspectiva del sistema de salud estadounidense y horizonte temporal de 1 año, el coste-efectividad de olanzapina de acción prolongada, respecto a alternativas

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA Selección de medicamentos

como risperidona, paliperidona o haloperidol todas de acción prolongada, y olanzapina oral. Los resultados muestran que:

- La olanzapina de acción prolongada fue más efectiva (mayor QALY) y más económica que el resto de opciones terapéuticas.
- Fue más efectiva pero también más cara respecto a olanzapina oral (estimación coste incremental / QALY de 26.824\$ comparado con la vía oral)
- El análisis de sensibilidad mostró que el valor obtenido se encuentra dentro del rango establecido como aceptable (<50.000\$) en términos de coste incremental / QALY ganada.

De ello se deduce que OAP resulta coste-efectiva en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia con ninguna o sólo parcial adherencia en los Estados Unidos.

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
 - Libre: olanzapine long-acting injection
 - Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I
- ✓ Grado de recomendación: B

Conclusiones

Olanzapina de acción prolongada es una nueva formulación de acción prolongada de este antipsicótico, que permite la dosificación cada 2 o 4 semanas y que no requiere la administración conjunta del mismo fármaco por vía oral, a diferencia de risperidona depot que la necesita durante las 3 primeras semanas. La ventaja que ofrece es la de subsanar la falta de adherencia de los pacientes, lo que genera

un incremento de recaídas y de reingresos hospitalarios, que a su vez conlleva un importante incremento del coste global de esta enfermedad.

Aunque existen algunas críticas para este producto, como la ausencia de comparación directa con otros antipsicóticos depot, los ensayos muestran una eficacia equiparable a olanzapina oral, de modo que reduce el riesgo de exacerbación psicótica. El perfil de seguridad también resultó similar en el ensayo, siendo los efectos adversos más frecuentes insomnio, ganancia de peso, ansiedad y somnolencia, así como reacciones locales en el lugar de inyección (3%).

El mayor inconveniente desde la perspectiva de seguridad, es el riesgo de inyección intravascular inadvertida, que puede ocasionar una sobredosificación en el paciente (sedación excesiva y delirio) y que en el estudio se produjo en un 0,07% de casos, que se recuperaron en las siguientes 72 horas. Por este motivo, debe ser administrado por personal cualificado y, tal como indica la propia ficha técnica, el paciente debe permanecer en observación durante las primeras 3 horas.

Puesto que la vía IM sólo se utilizará cuando el paciente esté clínicamente estable con la olanzapina oral, no supone una alternativa para situaciones de emergencia. Sin embargo, consideramos interesante disponer de esta medicamento, y al ser de Uso Hospitalario (dispensación exclusiva en Hospital) será necesaria la administración casi exclusiva en hospital de día, ya que para la alternativa de la UHD es necesario clarificar si podría garantizarse el tipo de supervisión que requiere esta nueva formulación. Además, el médico prescriptor deberá valorar el riesgo /beneficio en cada caso particular.

Por todo ello, **se recomienda la inclusión de olanzapina de acción prolongada en la GFT del Hospital**, delimitando claramente las condiciones de uso en lo

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

referente sobre todo a la cuestión de seguridad.

Grado Recomendación del CIM: B
Se incluye en la GFT con
recomendaciones específicas

BIBLIOGRAFIA

1. Olanzapine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. 2011.
2. Zypadhera®. BOT: Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (2011)
3. Informe EPAR de la European Medicines Agency. En: www.ema.europa.eu.
4. Owen RT. Olanzapine: a review of rapid and long-acting parenteral formulations. *Drugs Today (Barc)* 2010;46:173-81.
5. Frampton JE. Olanzapine long-acting injection: a review of its use in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 2010;70:2289-313.
6. McGrath J, Saha S, Welham J et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urban city, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;28:13.
7. Kane JM, Detke HC, Naber D et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167:181-89.
8. Hill AL, Sun B, Karagianis JL, Watson SB, McDonnell DP. Dose-associated changes in safety and efficacy parameters observed in a 24-week maintenance trial of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2011;15:11-28.
9. Long-acting injectable olanzapine. Inadequate assessment and a risk of overdose. *Rev Prescrire* 2010;30:181.

AUTORAS: Dra. E. Romá Sánchez

TIEMPO: 20 h
Nº REGISTRO:04/11