

ROLANZAX®

VENTA  
BAJO  
RECETA  
ARCHIVADA

## OLANZAPINA 5 y 10 mg • Comprimidos recubiertos

Infrecuentemente: abuso del alcohol, amnesia, reacción social anormal, ataxia, estimulación del SNC, rigidez de rueda dentada, coma, delirio, despersonalización, disartria, parálisis facial, hipoestesia, hipoquinesia, hipotonía, falta de coordinación, aumento de la libido, síntomas compulsivos obsesivos, somatización, abuso de estimulantes, estupor, tartamudeo, disquinesia, tabaquismo, vértigo y síndrome de abstinencia. Raramente: aquinesia, parétesis circunmoral, encefalopatía, neuralgia, neuropatía, nistagmo, parálisis y hemorragia subaracnoidea.

**Sistema respiratorio:** frecuentemente: disnea. Infrecuentemente: neumonía aspiración, asma, atelectasis, epistaxis, hemoptisis, hiperventilación, laringitis, neumonía, alteraciones de la voz. Raramente: hipo, hipoventilación, edema pulmonar y estridor.

**Piel y apéndices:** frecuentemente: transpiración. Infrecuentemente: alopecia, dermatitis de contacto, sequedad cutánea, eczema, rash maculopapular, prurito, seborrea, úlcera en piel y rash vesiculobulbar. Raramente: hirsutismo, rash pustular, decoloración de la piel y urticaria.

**Sentidos:** Frecuentemente: conjuntivitis. Infrecuentemente: anomalía en la acomodación, blefaritis, cataratas, sordera, diplopía, sequedad ocular, dolor de oídos, hemorragia ocular, dolor ocular, anomalía del músculo ocular, cambios en la percepción del gusto tinnitus. Raramente: glaucoma, conjuntivitis, hipopigmentación macular, miosis y depósitos pigmentados en la lente.

**Sistema genitourinario:** Frecuentemente: amenorrea, metrorragia, vaginitis. Infrecuentemente: dolor en el pecho, cistitis, disminución de la menstruación, lactancia femenina, glucosuria, impotencia, aumento de la menstruación, menorragia, poluria, síndrome premenstrual, piuria, aumento de la frecuencia urinaria, retención urinaria, aumento de los fibromas uterinos y hemorragia vaginal. Raramente: albuminuria, ginecomastia, mastitis.

**Manifestaciones:** los únicos síntomas experimentados en los casos de sobredosis son somnolencia y trastornos del habla. En ninguno de los casos evaluados en los hospitales se ha observado cambios en los análisis clínicos o ECG y los signos vitales estuvieron siempre dentro de los límites.

Debe considerarse siempre una intoxicación múltiple con otras drogas. No existe antídoto específico para la Olanzapina.

En referencia a los estudios realizados en animales los pacientes pueden presentar además exacerbación de los efectos farmacológicos como somnolencia, midriasis, visión borrosa, insuficiencia respiratoria, hipotensión y eventualmente trastornos extrapiramidales.

**Disminuir su absorción:** se recomienda el lavado gástrico después de la intubación si el paciente está inconiente y la administración de carbón activado con un laxante. El carbón activado es útil cuando se administra hasta 6 horas después de la ingestión de la Olanzapina. El riesgo de aspiración con la inducción a la emesis puede ser mayor con la disminución de las sensaciones, convulsiones o reacciones distónicas en la cabeza y cuello.

**Tratamiento específico:** la hipotensión y el colapso circulatorio puede tratarse con la administración de fluidos I.V. y/o agentes simpaticomiméticos. Debido a que la Olanzapina produce un bloqueo alfa adrenérgico, los simpaticomiméticos con actividad beta agonista, como la epinefrina y la dopamina, pueden empeorar la situación, por lo que no deben ser empleados.

**Monitoreo:** ECG continuo para detectar posibles arritmias. Debe mantenerse una supervisión médica constante hasta la recuperación total del paciente.

**Tratamiento de sostén:** establecer una vía aérea adecuada para asegurar una buena oxigenación y ventilación. En los casos de sobredosis intencional sospechada o confirmada debe recurrirse a la consulta psiquiátrica.

La Olanzapina no puede ser removida por diálisis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ  
(011) 4962-6666/2247  
HOSPITAL A. POSADAS  
(011) 4654-6648 y 4658-7777

ROLANZAX® 5 y 10: Envases conteniendo 14, 28, 500 y 1000 comprimidos; los 2 últimos para uso hospitalario.

En su envase original, a temperatura entre 15 °C y 30 °C.  
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Psicotrópico Lista IV

Directora Técnica: María Florencia Pérez - Farmacéutica.

Elaborado por:

**Vannier**

Laboratorio VANNIER S.A.  
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Planta Industrial y Administración:  
Benito Quinquela Martín 2228 (C1296ADT)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel.: (011) 4303-4365/4366/4114 5031-1000/1001

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 50.593  
Rev. 08/02  
IPPR08911

visualpoint.com.ar

1119a

## COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Olanzapina.....	5,00	10,00	mg
Lactosa monohidrato.....	41,50	83,00	mg
Povidona K30.....	4,50	9,00	mg
Crospovidona.....	4,50	9,00	mg
Celulosamicrocristalina PH102.....	93,00	186,00	mg
Estearato de magnesio.....	1,50	3,00	mg

Cubierta:

Opadry II white.....	4,50	9,00	mg
Laca azul brillante CI 42090.....	0,06	0,11	mg

ACCION  
TERAPEUTICA

Antipsicótico.

## INDICACIONES

Su uso se indica en el tratamiento de:

**Esquizofrenia:** en el manejo de las manifestaciones de los desórdenes psicóticos. Su eficacia ha sido establecida en un estudio a corto plazo (6 semanas) en pacientes esquizofrénicos. La efectividad de uso por tiempo prolongado (mayor a 6 semanas) no ha sido evaluado en forma sistemática; de todas formas se recomienda a los médicos reevaluar su uso cuando se prescriba por períodos prolongados.

**Manía bipolar:** para el tratamiento por período corto de los episodios agudos de manía asociados al desorden bipolar I. La efectividad de uso por tiempo prolongado (mayor a 4 semanas) no ha sido evaluado en forma sistemática; de todas formas se recomienda a los médicos reevaluar su uso cuando se prescriba por períodos prolongados.

ACCION  
FARMACOLOGICA

La Olanzapina es un antagonista monoaminérgico selectivo con una fuerte afinidad por los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> y de la dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>. Se une débilmente a los receptores beta adrenérgicos, benzodiazepínicos y del tipo A del GABA. Tiene una gran afinidad por los receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub> lo que explicaría sus efectos anticolinérgicos. También se une con gran afinidad a los receptores H<sub>1</sub> y alfa adrenérgicos α-1 responsables de la somnolencia e hipotensión ortostática, respectivamente, observados durante el uso de esta droga.

Al igual que otras drogas empleadas en el tratamiento de la esquizofrenia se desconoce el mecanismo exacto de la Olanzapina. De todos modos, se ha propuesto que esta acción puede estar mediada a través de una combinación de efectos dopaminérgicos y serotoninérgicos.

Se desconoce por qué mecanismo ejerce su acción en el tratamiento de la manía bipolar I.

## FARMACOCINETICA

Se absorbe bien en el TGI aunque alrededor del 40 % de la droga absorbida es metabolizada antes de alcanzar la circulación sistémica.

La absorción de esta droga no es afectada por los alimentos. La biodisponibilidad oral no es modificada cuando se administran concomitantemente dosis únicas de cimetidina (800 mg) o antiácidos que contengan aluminio y/o magnesio. Se distribuye ampliamente en el organismo con un Vd de alrededor 1000 litros. Se une en alta proporción a las proteínas plasmáticas (93 %), principalmente a la albúmina y glicoproteínas ácidas alta I. La Olanzapina es metabolizada principalmente mediante oxidación por las enzimas del citocromo P450 y por glucuronidación directa. Sus 2 principales metabolitos, el 10- N-glucuronido y la 4' - N - desmetilolanzapina no son farmacológicamente activos a los niveles plasmáticos que alcanzan con las dosis terapéuticas de Olanzapina. La vida media de eliminación es alrededor de 30 horas (21 a 54 horas) y el clearance plasmático aparente es de 25 L/ hora (12 a 47 L/ hora). Alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente a las 6 horas luego de su administración oral, siguiendo una cinética lineal a dosis terapéuticas. Las concentraciones en el estado de equilibrio, que son aproximadamente el doble de la concentración alcanzada luego de una dosis única, se alcanzan en alrededor de 1 semana con un día de tratamiento. Aproximadamente el 57 % de la dosis es excretada por vía renal, 7 % lo hace como droga sin cambios.

**Poblaciones especiales:** - Insuficiencia renal: debido a que la Olanzapina es altamente metabolizada antes de ser excretada y con solo un 7 % de la misma es eliminada sin cambios por la orina, la farmacocinética es similar en los casos de insuficiencia renal severa que en los pacientes sanos. No requiriéndose ajustes de la dosificación. La Olanzapina no puede ser removida por diálisis. No se ha estudiado la eliminación de los metabolitos en los casos de insuficiencia renal.

- Insuficiencia hepática: aunque podría esperarse que en pacientes con insuficiencia hepática el clearance de la Olanzapina fuera menor; en un estudio realizado en pacientes con cirrosis hepática clínicamente significativa se ha revelado que los cambios en la farmacocinética son leves.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): en un estudio realizado se ha observado que la vida media de eliminación promedio en esta población es 1,5 mayor que en los adultos jóvenes. Por lo tanto, debe emplearse con precaución en esta población, especialmente si existen otros factores que puedan producir efectos acumulativos de la droga.

- Fumadores: el clearance de la Olanzapina es 40 % más alto en los pacientes fumadores aunque habitualmente no se indican ajustes de la dosificación para esta población.

- Género: el clearance de la Olanzapina es un 30 % menor en las mujeres que en los hombres. En la rutina no se indican ajustes en la dosificación según el género.

- Raza: no se han realizado estudios específicos para evaluar la variabilidad del metabolismo de la Olanzapina en las diferentes razas.

Al no haberse detectado diferencias clínicas significativas no se indica ajustar la dosis según la raza del paciente.

NOTA: modificaciones en la dosificación pueden ser necesarias en caso que los casos anteriores se combinen de modo tal que el metabolismo de la Olanzapina resultara menor.

POSOLOGIA - MODO  
DE ADMINISTRACION

• Esquizofrenia

**Adultos:** inicialmente 5 a 10 mg diarios, con una dosis de disparo de 10 mg una vez por día entre varios días. La dosis podrá ser ajustada según necesidad y tolerancia en incrementos o decrementos de 5 mg a intervalos no menores a 1 semana periodo en el cual se alcanzan concentraciones plasmáticas estables. La efectividad como antipsicótico ha sido demostrada en dosis entre 10 y 15 mg/ día; aunque las dosis mayores a los 10 mg diarios no han demostrado ser más eficaces.

**Dosis máxima diaria:** 20 mg No se han estudiado la administración de dosis mayores.

**Niños:** no se ha establecido la eficacia y seguridad de uso en pacientes menores a 18 años.

**Poblaciones especiales:** pacientes debilitados, que tienen predisposición a reacciones hipotensivas o cuya combinación de factores produzca un menor metabolismo de la Olanzapina deben

iniciar el tratamiento con dosis de 5 mg.

• **Manía bipolar**

**Adultos:** inicialmente 10 a 15 mg diarios, con una dosis de disparo de 10 mg una vez por día entre varios días. La dosis podrá ser ajustada, en caso de ser necesario, en incrementos o decrementos de 5 mg a intervalos no menores a 24 horas. La eficacia como antimaníaco ha sido demostrada en un estudio realizado durante 3 – 4 semanas en un rango de dosis de 5 a 20 mg/ día.

**Dosis máxima diaria:** 20 mg No se han estudiado la administración de dosis mayores.

**Niños:** no se ha establecido la eficacia y seguridad de uso en pacientes menores a 18 años.

**Poblaciones especiales:** pacientes debilitados, que tienen predisposición a reacciones hipotensivas o cuya combinación de factores produzca un menor metabolismo de la Olanzapina deben iniciar el tratamiento con dosis de 5 mg.

**ADVERTENCIAS**

**Disquinesia tardía:** un síndrome que consiste en movimientos disquinesicos, involuntarios, potencialmente irreversibles en pacientes tratados con neurolepticos. Si bien la prevalencia parece ser mayor en pacientes de edad avanzada, especialmente mujeres, no es posible predecir qué pacientes desarrollarán este síndrome. La posibilidad de desarrollo parece ser menor en los casos en que se intercalan períodos de descanso durante los tratamientos prolongados.

Se desconoce un tratamiento específico para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque parece remitir parcial y/o completamente cuando se suspende la administración del neuroleptico.

**Síndrome neuroleptico maligno:** un complejo de síntomas potencialmente fatales se ha reportado en asociación con drogas antipsicóticas. Las manifestaciones clínicas son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidente inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disrritmias cardiacas). La evaluación del diagnóstico de este síndrome es complicado. Con el fin de arribar a un diagnóstico, es importante identificar los casos donde la presentación clínica incluye ambas patologías serias (por ej. neumonía, infección sistémica, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales no tratados o tratados en forma inadecuada. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, colapso cardíaco, fiebre medicamentosa y patología del SNC.

El manejo de este síndrome incluye 1) la suspensión inmediata del antipsicótico y otras drogas no esenciales en la terapia concurrente. 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio donde sea posible implementar un tratamiento específico.

**CONTRAINDICACIONES**

Está contraindicado su uso en caso de hipersensibilidad conocida al principio activo u otro componente de la formulación.

**PRECAUCIONES**

**Generales:** **Hipotensión ortostática:** la Olanzapina puede inducir la asociada a mareos, taquicardia y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial del tratamiento; probablemente se deba a sus propiedades anticolinérgicas -1- adrenérgicas. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede ser minimizado iniciando la terapia con 5 mg en dosis divididas. Esta medicación debe ser utilizada con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca o anomalías en la conducción), enfermedades cerebrales y condiciones que predispongan al paciente a desarrollar hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con antihipertensivos).

**Convulsiones:** la Olanzapina debe administrarse con cuidado a pacientes con antecedentes de convulsiones o cuyas condiciones disminuyan el umbral convulsivo (por ej. enfermedad de Alzheimer); éstas condiciones son de mayor prevalencia en los pacientes mayores a 65 años.

**Hiperprolactinemia:** como con otras drogas que antagonizan los receptores D<sub>2</sub>, la Olanzapina eleva los niveles de prolactina y una modesta elevación persiste durante su administración crónica. Los experimentos in vitro realizados en cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama son prolactina dependientes. Debe contemplarse este dato cuando se trate pacientes con antecedentes de cáncer de este tipo. Aunque algunos trastornos como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia se han reportado con aumentos de los niveles de prolactina, la significancia clínica del aumento de la prolactina se desconoce. Como con todas las sustancias que elevan la liberación de prolactina, se ha observado un incremento de neoplasia de la glándula mamaria en estudios carcinogénicos realizados en ratas y ratones. De todas formas, los estudios clínicos y epidemiológicos no han mostrado certezas sobre la asociación de la administración crónica y este tipo de medicamentos. La evidencia disponible es limitada para arribar a una conclusión.

**Elevación de las transaminasas:** debe administrarse con precaución a pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática, a aquellos individuos con condiciones preexistentes asociadas a una limitada función hepática y aquellos tratados con medicación hepatotóxica. Se recomienda realizar una evaluación periódica de las transaminasas en los pacientes con hepatopatologías significativas.

**Potencial para insuficiencia motora y cognoscitiva:** la somnolencia fue comúnmente informada en los pacientes tratados con Olanzapina; cuya incidencia aproximada es 26 % en relación con 15 % en el grupo placebo. Este efecto adverso es dependiente de la dosis. Condujo a la suspensión del tratamiento en un 0,4 % de los pacientes en los estudios premarketing. Debido a que la Olanzapina puede dificultar la capacidad cognoscitiva y motora, los pacientes deben ser advertidos de evitar o realizar con cuidado tareas como conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa. **Regulación de la temperatura corporal:** se les atribuye a los agentes antipsicóticos la interrupción de la habilidad del organismo para regular la temperatura corporal. Esto debe ser considerado cuando los pacientes experimenten condiciones que contribuyan a un aumento de la temperatura (por ej. ejercicio vigoroso, exposición a temperaturas extremas, bajo tratamiento con anticolinérgicos o en estado de deshidratación).

**Disfagia:** se han asociado el uso de antipsicóticos con la dismotilidad esofágica y aspiración. La Olanzapina y otros antipsicóticos deben administrarse cuidadosamente en los individuos que presenten riesgo de aspiración de neumonía (por ej. casos avanzados de Alzheimer).

**Suicidio:** la posibilidad de intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia y los trastornos bipolares, por lo que se recomienda supervisar a los pacientes durante el tratamiento.

**Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:** la experiencia clínica del uso de Olanzapina en presencia de enfermedades concomitantes es limitada.

Esta exhibe in vitro afinidad a los receptores muscarínicos. En estudios realizados se han observado algunos pacientes que informaron

constipación, sequedad bucal y taquicardia. Estos efectos no han llevado a la necesidad de discontinuar el tratamiento pero debe administrarse con precaución en pacientes con hipertrofia prostática clínicamente significativa, glaucoma de ángulo angosto o antecedentes de íleo paralítico. Como con otras drogas activas en el SNC, debe ser empleada con cuidado en pacientes de edad avanzada.

No ha sido evaluado el uso en forma extensa en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente o cardiopatías inestables.

**Interacciones medicamentosas:** **Efectos de otras drogas sobre la Olanzapina:** los agentes que producen CYP1A2 o glucuronil transferasa como el omeprazol o la rifampicina pueden producir un incremento del clearance de la Olanzapina. Los inhibidores de la CYP1A2 pueden inhibir en forma potencial la eliminación de la Olanzapina. Esta es metabolizada por múltiples enzimas por lo que la inhibición de una enzima puede no ser apreciable en el clearance.

- **Carbón:** la administración de carbón activado reduce la C<sub>max</sub> y el AUC. La concentración plasmática pico no se obtiene, como de costumbre, a las 6 horas después de la administración de la droga. Debe emplearse sólo en caso de sobredosis con Olanzapina.

- **Cimetidina y Antácidos:** dosis únicas de estas drogas no afectan la biodisponibilidad de la Olanzapina.

- **Carbamazepina:** la administración de una terapia con carbamazepina (200 mg) puede incrementar en aproximadamente un 50 % el clearance de la Olanzapina. Este hecho es factible debido a que la carbamazepina es un potente inductor de la enzima CYP1A2.

- **Alcohol y otros depresores del S.N.C.:** pueden potenciarse sus efectos depresores sobre el S.N.C. y la hipotensión ortostática cuando se administran concurrentemente con la Olanzapina. Aunque ingestas de etanol de 45 mg/ 70 Kg no afectaron la farmacocinética de la Olanzapina. - **Fluoxetina:** dosis únicas de 60 mg durante 8 días causan un pequeño aumento de la concentración de Olanzapina y una pequeña disminución en su clearance. La magnitud del impacto de este factor es menor que la variabilidad en la farmacocinética entre los individuos por lo que un ajuste en la dosis no es lo que se recomienda en la rutina.

- **Valproato:** si bien estudios in vitro han mostrado algún efecto sobre el metabolismo de la Olanzapina, esto no se ha podido observar clínicamente.

- **Otros anticolinérgicos:** pueden sinergizarse los efectos anticolinérgicos. **Efectos de la Olanzapina sobre otras drogas:** estudios in vitro sugieren que la Olanzapina posee un pequeño potencial inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C, CYP2D6 y CYP3A. Por lo que no es de esperar importantes interacciones medicamentosas mediadas por estas enzimas.

**Carcinogénesis:** se han realizado estudios en ratas y ratones. La incidencia de hematomas hepáticos y hemangiosarcomas se incrementó significativamente. Los antipsicóticos han mostrado elevar los niveles de prolactina en forma crónica en los roedores. Los niveles séricos de prolactina no se han medido durante los estudios carcinogénicos; de todas formas, las mediciones realizadas en los estudios de toxicidad subcrónica mostraron aumentos de la prolactina sérica de 4 veces en ratas a las mismas dosis empleadas en los estudios de carcinogénicos. Un incremento de los neoplasmas de glándula mamaria ha sido detectado en los roedores a los cuales se les administró antipsicóticos en forma crónica y los cuales son considerados como prolactina dependientes. La relevancia en humanos se desconoce.

**Mutagénesis:** no se ha evidenciado potencial mutagénico en el test de mutación reversa Ames, en el test micronuclear en ratones, etc.

**Fertilidad:** estudios realizados en animales han mostrado que la Olanzapina puede retardar la ovulación.

**Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados en humanos. Se observaron 7 casos de mujeres tratadas con Olanzapina durante el embarazo en donde 2 casos resultaron normales, uno resultó en muerte neonatal debido a un defecto cardiovascular, 3 resultaron en abortos terapéuticos y 1 en aborto espontáneo. Como los resultados obtenidos de los estudios realizados en animales no pueden predecir los efectos en los seres humanos sólo debe administrarse esta medicación cuando los potenciales beneficios justifiquen los potenciales riesgos al feto.

**Lactancia:** se ha observado que la Olanzapina es excretada en la leche materna de rata. Se desconoce si es excretada en la leche materna por lo que no debe administrarse durante la lactancia o debe suspenderse la misma en caso que se considere necesario su administración.

**Uso en pediatría:** la seguridad y efectividad de uso no ha sido establecida.

**Uso en geriatría:** estudios premarketing no han establecido diferencias entre las poblaciones de individuos mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes. Otro estudio realizado en pacientes con serios problemas psiquiátricos, síntomas en asociación con la enfermedad de Alzheimer han sugerido una diferencia en el perfil de tolerancia de esta población y de los pacientes más jóvenes con esquizofrenia. La presencia de factores como una disminución del clearance farmacocinético o un aumento de la respuesta farmacodinámica lleva a la necesidad de iniciar el tratamiento con dosis menores que en los adultos jóvenes.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Cardiovasculares:** hipotensión postural, taquicardia, hipertensión. Infrecuentemente: bradicardia, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, arresto cardíaco, hemorragia, migraña, palpitaciones, vasodilatación y extrasístoles ventriculares. Raramente, arritias, fibrilación atrial, falla cardíaca y embolia pulmonar.

**Digestivos:** frecuentemente: aumento de la salivación y sed. Infrecuentemente, disfagia, eructos, impacción fecal, incontinencia fecal, flatulencia, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, melena, ulceración bucal, náuseas y vómitos, moniliasis oral, absceso periodontal, hemorragia rectal, estomatitis, edema lingual y caries. Raramente: estomatitis aftosa, enteritis, úlcera esofágica, glositis, íleo, obstrucción intestinal, hígado graso y decoloración de la lengua.

**Sistema endócrino:** infrecuentemente, diabetes mellitus, acidosis diabética y bocio.

**Sistema hemático o linfático:** frecuentemente: leucopenia. Infrecuentemente: anemia, cianosis, leucocitosis, linfadenoma, trombocitopenia y trombocitopenia. Raramente: anemia.

**Metabólicas y trastornos nutricionales:** infrecuentemente: acidosis con incremento de la fosfatasa alcalina, bilirrubinemia, deshidratación, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, edema de las extremidades inferiores y superiores e intoxicación. Raramente: gota, hipercalemia, hipernatremia, hipoproteíemia y cetosis.

**Musculoesqueléticas:** frecuentemente: endurecimiento articular, calambres. Infrecuentemente: artritis, artrosis, bursitis, calambres y miastenia. Raramente: dolor óseo, miopatía, osteoporosis y artritis reumatoidea.

**Sistema nervioso:** frecuentemente: trastornos del sueño, euforia, disminución de la libido, parestesis y reacciones esquizofrénicas.