



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

ZYPREXA IM é apresentado em:

Pó para injeção, para administração intramuscular, em caixa com 1 frasco-ampola contendo 10 mg de olanzapina.

USO EM ADULTOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

Olanzapina..... 10 mg

Excipientes: lactose monohidratada e ácido tartárico.

Ácido clorídrico e hidróxido de sódio podem ser adicionados durante o processo de fabricação para o ajuste do pH.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona? ZYPREXA IM é um medicamento classificado como antipsicótico e que age no Sistema Nervoso Central (SNC), ocasionando um rápido controle da agitação em pacientes com esquizofrenia, mania e demência.

Por que este medicamento foi indicado? ZYPREXA IM é especialmente indicado para o controle rápido da agitação em pacientes com esquizofrenia, mania e demência.

Quando não devo usar este medicamento? ZYPREXA IM não deve ser usado por pacientes alérgicos à olanzapina ou a qualquer um dos seus excipientes. O desenvolvimento de síndrome neuroléptica maligna (SNM), uma síndrome complexa e potencialmente fatal, foi associado com ZYPREXA IM. Portanto, o aparecimento de sinais e/ou sintomas associados a essa síndrome exige descontinuação do tratamento com ZYPREXA IM.

O uso de ZYPREXA IM foi associado ao desenvolvimento de discinesia tardia (dificuldade em realizar movimentos voluntários). Caso o paciente desenvolva sinais e/ou sintomas dessa doença, o médico deverá considerar o ajuste da dose ou a interrupção do tratamento com a olanzapina.

ZYPREXA IM deve ser usado cuidadosamente nos seguintes tipos de pacientes: pacientes com histórico de convulsões ou que estão sujeitos a fatores que possam desencadear convulsões, direta ou indiretamente; pacientes com aumento da próstata, alteração do funcionamento de uma parte do intestino (íleo paralítico), glaucoma de ângulo estreito (uma doença que atinge os olhos) ou condições relacionadas; pacientes que tenham alteração na contagem de células sanguíneas; pacientes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por drogas; pacientes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, radioterapia ou quimioterapia; pacientes com TGP e/ou TGO (enzimas do fígado) elevadas; pacientes com sinais e sintomas de insuficiência hepática ou outras doenças que atinjam o fígado, diminuindo a sua função; pacientes que estejam em tratamento com medicamentos que são tóxicos ao fígado.

Em pacientes diabéticos, ou com pré-disposição a esta doença, em tratamento com ZYPREXA IM, recomenda-se o acompanhamento médico devido ao aumento da frequência desta doença em pacientes com esquizofrenia.

Em pacientes idosos, com psicose associada à demência, a eficácia de ZYPREXA IM não foi estabelecida e, durante estudos clínicos com ZYPREXA IM, ocorreram eventos adversos cerebrovasculares (ex. derrame cerebral). Entretanto, todos os pacientes que apresentaram estes tipos de eventos tinham fatores de risco preexistentes conhecidos para os mesmos. Foi observado um aumento na ocorrência de mortes nesta população em especial, contudo também havia fatores de riscos preexistentes para o aumento da mortalidade. Outros eventos observados nesta classe de pacientes foram: marcha anormal, quedas, incontinência urinária e pneumonia. Não existem dados que determinem diferenças na incidência de acidentes cerebrovasculares entre as apresentações de uso oral e injetável de ZYPREXA em pacientes idosos com demência. Devido à possibilidade de bradicardia (lentidão dos batimentos cardíacos) e/ou hipotensão (diminuição da pressão sanguínea) com olanzapina na administração intramuscular, os pacientes devem permanecer deitados após a injeção, caso apresentem sonolência ou tontura, até que o exame indique que não estão com queda da pressão arterial, diminuição do ritmo das batidas do coração e/ou com dificuldades para respirar. Deve-se ter cautela em: (1) pacientes com doença cardiovascular grave, onde a ocorrência de desmaio (síncope), queda da pressão arterial e/ou diminuição do ritmo dos batimentos cardíacos podem colocar o paciente em maior risco médico, (2) pacientes que realizam tratamento com medicamentos que induzam queda da pressão arterial, diminuição do ritmo dos batimentos cardíacos, diminuição do número dos movimentos da respiração e alteração da atividade do Sistema Nervoso Central. A administração concomitante de ZYPREXA IM com benzodiazepínicos por via parenteral não foi estudada e portanto, não é recomendada.

Recomenda-se que a pressão arterial em pacientes acima de 65 anos e sob tratamento com ZYPREXA IM seja medida periodicamente. Deve-se ter cautela quando ZYPREXA IM for prescrito com drogas que sabidamente alteram o eletrocardiograma, indicando alteração da condução de impulsos nervosos para o coração, especialmente em pacientes idosos. ZYPREXA IM deve ser usado com cuidado em pacientes idosos, com demência, que utilizam outros medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central. ZYPREXA IM não foi estudado em indivíduos com menos de 18 anos de idade.

ZYPREXA IM poderá interagir com os seguintes medicamentos: inibidores ou indutores das isoenzimas do citocromo P450, carbamazepina, inibidores do CYP1A2, carvão ativado, fluoxetina, fluvoxamina, lorazepam. Devido à possibilidade de a olanzapina diminuir a pressão sanguínea, a mesma deve ser administrada com cuidado a pacientes que estejam sob tratamento com medicamentos para controlar a pressão alta. Deve-se ter cuidado adicional quando ZYPREXA IM for administrado em combinação com drogas que agem no Sistema Nervoso Central, incluindo o álcool. O hábito de fumar pode interferir no tratamento com ZYPREXA IM.

Devido ao fato de ZYPREXA IM poder causar sonolência, os pacientes devem ser alertados quando operarem máquinas, incluindo automóveis, enquanto estiverem em tratamento com a olanzapina.

ZYPREXA IM não pode ser administrado por via endovenosa ou subcutânea.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária de pacientes menores de 18 anos.

Informe a seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não deve ser usado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

Informe a seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Como devo usar este medicamento? Pó para injeção: ZYPREXA IM deve ser armazenado à temperatura ambiente controlada (15 a 30°C), protegido da luz e umidade. O produto deve ser

mantido dentro de sua embalagem original até o momento do uso. Deve ser administrado **exclusivamente** por via intramuscular.

Instruções para Reconstituição do Pó para Injeção:

Reconstituir com 2,1 ml de água estéril para injeção. Usar dentro de 1 hora após a reconstituição. **Não congelar. Proteger da luz.** Após a reconstituição, a solução resultante deve ser transparente e de cor amarela, sem partículas identificáveis a olho nu. Desprezar qualquer porção não usada.

Principais incompatibilidades:

- A olanzapina injetável deve ser reconstituída apenas com água estéril para injeção.
- A olanzapina injetável não deve ser preparada em uma seringa contendo diazepam injetável, pois ocorre precipitação quando estes produtos são misturados.
- O lorazepam injetável não deve ser usado para reconstituir a olanzapina injetável, pois esta combinação resulta em um aumento no tempo de reconstituição.
- A olanzapina injetável não deve ser preparada em uma seringa contendo haloperidol injetável, uma vez que esta combinação resulta na diminuição do pH e na degradação prolongada da olanzapina.

A tabela a seguir fornece os volumes a serem aplicados para várias doses de olanzapina.

Dose, mg de olanzapina	Volume a ser injetado, ml
10,0	Todo o conteúdo do frasco
7,5	1,5
5,0	1,0
2,5	0,5

Pacientes agitados com esquizofrenia ou com mania: A dose recomendada de olanzapina é de 10 mg, administrada como dose única por via intramuscular. Baseando-se no estado clínico do paciente, pode ser administrada uma segunda dose de até 10 mg, 2 horas após a primeira e uma terceira dose de até 10 mg, 4 horas após a segunda injeção. A segurança de uma dose total diária maior que 30 mg não foi avaliada em estudos clínicos.

Caso seja clinicamente indicada uma terapia de manutenção com olanzapina, o tratamento com olanzapina injetável deve ser interrompido e instituída a olanzapina por via oral, na variação de dose de 5-20 mg/dia, tão logo as condições clínicas sejam favoráveis.

Pacientes agitados com demência: A dose recomendada de olanzapina injetável é de 2,5 mg, administrada como dose única por via intramuscular. Repetidas aplicações não devem ser feitas, a menos que o paciente permaneça extremamente agitado. Baseando-se no estado clínico do paciente, pode ser administrada uma segunda dose de até 5 mg, 2 horas após a primeira injeção. A segurança de uma dose diária total maior que 12,5 mg não foi avaliada em estudos clínicos. O uso da olanzapina injetável em outras situações, exceto na agitação aguda sobre um único período de tratamento de 24 horas, não foi estudado e não é recomendado para pacientes com demência. **A apresentação de administração por via oral da olanzapina não é indicada para o tratamento de pacientes com demência.**

Considerações gerais sobre a administração de ZYPREXA em populações especiais:

Dose para pacientes idosos: Deve ser considerada uma dose de 2,5-5 mg por injeção para pacientes idosos ou quando outros fatores clínicos justificarem. Uma dose de 2,5 mg por injeção é sugerida para pacientes idosos agitados com demência, já que essa dose mostrou ser eficaz.

A olanzapina não foi estudada em indivíduos menores de 18 anos de idade.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar? Foram relatados os seguintes eventos adversos com o uso de ZYPREXA:

Eventos adversos gerais: sonolência, ganho de peso, aumento da prolactina (hormônio da lactação), tontura, fraqueza (astenia), inquietação motora (acatisia), aumento do apetite, inchaço (edema periférico), diminuição da pressão sangüínea (hipotensão ortostática), lesão muscular grave (rabdomiólise), obstrução de veia por coágulo (tromboembolismo venoso), marcha anormal, quedas, incontinência urinária, pneumonia, eventos cerebrovasculares (ex. derrame cerebral), boca seca, prisão de ventre (constipação), elevação das enzimas do fígado (TGO e/ou TGP), aumento da taxa de glicose no sangue (hiperglicemia), aumento da taxa de triglicérides no sangue (hipertrigliceridemia), aumento da taxa de colesterol no sangue (hipercolesterolemia), aumento de um tipo de célula branca no sangue (eosinofilia), batimento acelerado do coração (taquicardia), lentidão de batimentos do coração (bradicardia), reações alérgicas graves, coceira (prurido), erupção da pele com coceira (urticária), reações após suspensão do medicamento [como sudorese (diaforese), náusea e vômito], inflamação do pâncreas (pancreatite), sensibilidade à luz (fotosensibilidade), lesões de pele, ereção persistente do pênis acompanhada de dor (priapismo), hepatite, coma diabético, cetoacidose diabética, diminuição de células brancas do sangue (leucopenia), diminuição das plaquetas do sangue (trombocitopenia), aumento de um tipo de enzima presente predominantemente nas células do fígado (aumento de fosfatase alcalina), aumento do produto da destruição dos glóbulos vermelhos (aumento de bilirrubina total), coloração amarelada da pele, mucosas e secreções (icterícia), alopecia (perda de cabelos), fadiga (cansaço) e presença de glicose na urina (glicosúria).

Eventos adversos observados em pacientes idosos com psicose associada à demência: marcha anormal, quedas, incontinência urinária e pneumonia.

Eventos adversos observados em pacientes com psicose induzida por alguns tipos de medicamentos associada com doença de Parkinson: piora dos sintomas parkinsonianos e alucinações.

Eventos adversos observados em pacientes com mania recebendo terapia combinada com lítio ou valproato: ganho de peso, boca seca, aumento de apetite e tremores, distúrbio da fala.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez? Os sintomas mais comumente relatados em caso de superdose com olanzapina incluem aumento dos batimentos do coração (taquicardia), agitação/agressividade, alteração na articulação das palavras (disartria), vários sintomas extrapiramidais (ex.: tremores, movimentos involuntários) e redução do nível de consciência, variando de sedação ao coma.

Outras seqüelas significantes do ponto de vista médico incluem *delirium*, convulsão, possível síndrome neuroléptica maligna [uma complicação rara, porém potencialmente fatal, caracterizada por excessiva elevação da temperatura do corpo, rigidez muscular e alteração do nível de consciência, associados à disfunção autonômica (pressão sangüínea instável, suor em excesso, aumento dos batimentos do coração)], depressão respiratória, aspiração, aumento ou diminuição da pressão sangüínea (hipertensão ou hipotensão), alteração dos batimentos do coração (arritmias cardíacas) e parada cardiorrespiratória. Casos fatais foram relatados com superdoses agudas tão baixas quanto 450 mg de olanzapina por via oral, porém também foram relatados casos de sobrevida após uma superdose aguda de aproximadamente 2 g de olanzapina por via oral.

Tratamento da superdose: Não existe antídoto específico para olanzapina. A indução de vômito não é recomendada. Em caso de suspeita, procurar imediatamente o serviço de saúde mais próximo. Não tentar dar qualquer medicamento para o paciente intoxicado sem o conhecimento de um médico, pois isso pode piorar o quadro.

Cuidados de conservação: ZYPREXA IM deve ser guardado à temperatura ambiente controlada (15 a 30°C), em sua embalagem original, protegido da luz e umidade. O produto deve ser mantido dentro de sua embalagem até o momento do uso. O prazo de validade do produto nestas condições de armazenamento é de 2 anos.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: A olanzapina é uma droga antipsicótica que pertence à classe das tienobenzodiazepinas. Quimicamente é o 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina.

A fórmula molecular da olanzapina é $C_{17}H_{20}N_4S$ e tem um peso molecular de 312,43. Apresenta-se como um sólido cristalino amarelo.

Propriedades Farmacológicas

Farmacodinâmica: A olanzapina é uma droga antipsicótica com um perfil farmacológico amplo, através da ação em vários sistemas de receptores. Em estudos pré-clínicos, a olanzapina demonstrou afinidade pelos receptores de serotonina $5HT_{2A/C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamina D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; muscarínicos M_{1-5} ; α_1 -adrenérgico e histamina H_1 .

Os estudos de comportamento em animais dos efeitos da olanzapina indicaram antagonismo aos receptores 5HT, dopaminérgicos e colinérgicos, consistente com o perfil de ligação a esses receptores. A olanzapina demonstrou maior afinidade *in vitro* ao receptor da serotonina $5HT_2$, bem como maior atividade *in vivo*, comparada à afinidade e atividade para o receptor da dopamina D_2 . Os estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos (A10), enquanto demonstrou pouco efeito sobre as vias estriatais (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu uma resposta condicionada de aversão, que é um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, que é um efeito indicativo de efeitos motores adversos. Ao contrário de outras drogas antipsicóticas, a olanzapina aumenta a resposta em um teste “ansiolítico”.

Em dois de dois estudos controlados com placebo e em dois de três estudos controlados comparativos, com mais de 2900 pacientes esquizofrênicos apresentando sintomas positivos e negativos, a olanzapina foi associada a melhoras significativamente maiores, tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Farmacocinética: A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas dentro de 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelo alimento. As concentrações plasmáticas de olanzapina foram lineares e proporcionais à dose em estudos clínicos nas doses de 1 a 20 mg.

A olanzapina é metabolizada no fígado pelas vias conjugativa e oxidativa. O maior metabólito circulante é o 10-*N*-glucuronida, que em teoria não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. As isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6 do citocromo P450 contribuem para a formação dos metabólitos *N*-desmetil e 2-hidroxiometil, ambos exibindo significativamente menor atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina original.

Após administração oral a indivíduos saudáveis, a meia-vida média de eliminação da olanzapina foi de 33 horas (21 a 54 h para o 5° a 95° percentil) e o *clearance* plasmático médio foi de 26 L/h (12 a 47 L/h para o 5° a 95° percentil). A farmacocinética da olanzapina variou em função do tabagismo, da idade e do sexo, conforme apresentado na tabela abaixo:

Características do paciente	Meia-vida (horas)	Clearance plasmático (L/h)
Não fumante	38,6	18,6
Fumante	30,4	27,7
Mulheres	36,7	18,9
Homens	32,3	27,3
Idosos (65 anos ou mais)	51,8	17,5
Não idosos	33,8	18,2

Embora o tabagismo, sexo e a idade possam afetar o *clearance* e a meia-vida da olanzapina, a magnitude do impacto desses fatores isolados é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Não houve diferença significativa na meia-vida média de eliminação ou no *clearance* da olanzapina entre pacientes com insuficiência renal grave, comparando-se aos pacientes com função renal normal.

Aproximadamente 57% da olanzapina é excretada na urina, principalmente como metabólitos.

Indivíduos fumantes com disfunção hepática leve apresentaram diminuição do *clearance* comparável aos indivíduos não fumantes sem disfunção hepática.

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi cerca de 93% em uma faixa de concentração de 7 a 1000 ng/ml. A olanzapina está ligada predominantemente à albumina e à α_1 -glicoproteína ácida.

Em um estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças entre os parâmetros farmacocinéticos da olanzapina entre as três populações. O estado da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 não afeta o metabolismo da olanzapina.

A olanzapina administrada por via intramuscular resulta em rápida absorção, ocorrendo concentrações plasmáticas máximas dentro de 15 a 45 minutos.

Baseando-se em um estudo farmacocinético em indivíduos saudáveis, uma dose intramuscular de 5 mg de olanzapina injetável produz, em média, uma concentração plasmática máxima aproximadamente 5 vezes maior que a concentração plasmática máxima produzida por uma dose de 5 mg por via oral.

A área sob a curva (AUC) após uma dose intramuscular é essencialmente equivalente à AUC após uma administração oral de mesma dose.

A meia-vida observada após administração intramuscular é similar à observada após a administração oral.

Os parâmetros farmacocinéticos são lineares com a variação posológica.

Os perfis metabólicos após administração intramuscular são quantitativamente similares e qualitativamente idênticos aos perfis após administração oral.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Agitação associada com Esquizofrenia e Transtorno Bipolar I

A eficácia da olanzapina intramuscular injetável para o tratamento da agitação foi estabelecida em três estudos placebos-controlados de curta duração (tratamento intramuscular de 24 horas) com pacientes agitados de 2 grupos diagnósticos: esquizofrenia e transtorno bipolar I (episódios maníacos ou mistos). Cada um dos estudos continha um braço de tratamento com um único agente ativo, seja haloperidol injetável (em estudos de esquizofrenia) ou lorazepam injetável (em estudos de mania).

Os pacientes alocados nos estudos precisavam ser: (1) avaliados pelos investigadores clínicos como sendo clinicamente agitados e candidatos apropriados para o tratamento com medicamentos intramusculares, e (2) apresentarem um nível de agitação que alcançasse ou excedesse a pontuação limiar de ≥ 14 nos 5 itens compreendidos na escala das síndromes positiva e negativa - Componente Agitação (PANSS-CA) (ex.: controle de impulso fraco, tensão, hostilidade, falta de cooperação e itens de excitação) com pelo menos um item de pontuação individual ≥ 4 , num sistema de pontuação de 1 a 7 (1 = ausente, 4 = moderado, 7 = extremo). Nos estudos, o valor basal da PANSS-CA foi 18,4, com pontuações variando de 13 a 32 (pontuação máxima de 35), sugerindo então níveis moderados de agitação, com alguns pacientes apresentando níveis de agitação leve ou grave. A medida de eficácia primária usada para se avaliar os sinais e sintomas de agitação nesses estudos foi a mudança basal na PANSS-CA duas horas após a injeção. Os pacientes podiam receber até três injeções durante os períodos de tratamento intramuscular de 24 horas; entretanto, os pacientes não podiam receber a segunda

injeção até após o período inicial de 2 horas, quando a avaliação da eficácia primária era conduzida.

Os resultados dos estudos seguem abaixo:

(1) Em um estudo placebo-controlado em pacientes agitados que preenchiam os critérios do DSM-IV para esquizofrenia (n = 270), foram avaliadas quatro doses fixas de olanzapina intramuscular injetável (2,5, 5, 7,5 e 10 mg). Todas as dosagens foram estatisticamente superiores ao placebo na PANSS-CA nas duas horas após a injeção. Entretanto, o efeito foi maior e mais consistente nas três doses maiores. Não houve diferenças significantes entre as dosagens de 7,5 e 10 mg sobre a dose de 5 mg.

(2) Em um segundo estudo placebo-controlado em pacientes agitados que preenchiam os critérios do DSM-IV para esquizofrenia (n = 311), foi avaliada uma dose fixa de 10 mg de olanzapina intramuscular injetável. A olanzapina injetável foi estatisticamente superior ao placebo na PANSS-CA nas duas horas após a injeção.

(3) Em um estudo placebo-controlado em pacientes agitados que atendiam os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar I (e atualmente apresentando mania aguda ou episódios mistos com ou sem características psicóticas) (n = 201), foi avaliada uma dose fixa de 10 mg de olanzapina intramuscular. A olanzapina injetável foi estatisticamente superior ao placebo na PANSS-CA nas duas horas após a injeção.

A análise de subconjuntos populacionais (idade, raça e gênero) não revelou qualquer diferença na resposta ao tratamento, tendo com base estes subgrupos.

Esquizofrenia

A eficácia da olanzapina no tratamento da esquizofrenia foi estabelecida em 2 estudos controlados de curto prazo (6 semanas) de pacientes internados que reuniam os critérios do DSM III-R (Manual de diagnóstico estatístico de doenças mentais) para esquizofrenia.

Vários instrumentos foram usados para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos nesses estudos, entre eles a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), um inventário com múltiplos itens de psicopatologia geral, usado tradicionalmente para avaliar os efeitos do tratamento na esquizofrenia. O fator de psicose da BPRS (desorganização conceitual, conduta alucinatória e alteração do conteúdo do pensamento) é considerado um instrumento particularmente útil para avaliar os pacientes esquizofrênicos. Uma segunda avaliação tradicional, a Impressão Clínica Global (CGI), reflete a impressão de um observador hábil, completamente familiar com manifestações de esquizofrenia, sobre o estado clínico geral do paciente. Além disso, mais duas escalas recentemente desenvolvidas foram empregadas; estas incluíram a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), na qual estão enquadrados os 18 itens do BPRS e a Escala para Avaliação dos Sintomas Negativos (SANS). O estudo clínico resume o foco nos seguintes parâmetros: PANSS total e/ou BPRS total; fator de psicose na BPRS; subescala negativa da PANSS ou da SANS e gravidade da CGI. Os resultados dos estudos são os seguintes:

(1) Em um estudo clínico, placebo-controlado de 6 semanas (N = 149) envolvendo duas doses fixas de 1 e 10 mg/dia de olanzapina, a olanzapina 10 mg/dia (mas não 1 mg/dia), foi superior ao placebo na PANSS total (também na BPRS total resumida) no fator de psicose da BPRS, na subescala negativa da PANSS e na gravidade da CGI.

(2) Em um estudo clínico, placebo-controlado de 6 semanas (N = 253), envolvendo 3 intervalos de doses fixas ($5,0 \pm 2,5$ mg/dia; $10,0 \pm 2,5$ mg/dia e $15,0 \pm 2,5$ mg/dia), os grupos de dose de olanzapina mais altos (doses médias efetivas de 12 e 16 mg/dia, respectivamente) foram superiores ao placebo no resultado da BPRS total, fator de psicose da BPRS e no resultado de gravidade da CGI. O grupo de dose mais alta de olanzapina foi superior ao placebo na SANS. Não houve vantagem evidente para o grupo de dose alta sobre o grupo de dose média.

O exame dos grupos de população (raça e sexo) não revelou qualquer resposta diferencial com base nesses subgrupos.

Em um estudo de longo prazo com pacientes internados que reuniam predominantemente os critérios do DSM-IV para esquizofrenia e que permaneceram estáveis durante o tratamento aberto com a olanzapina por pelo menos 8 semanas, 326 foram randomizados para continuar

com suas doses de olanzapina (intervalo de 10 a 20 mg/dia) ou com placebo. O período de acompanhamento para observar os pacientes quanto à recidiva, definido como o aumento dos sintomas positivos na BPRS ou hospitalização, foi planejado para 12 meses. Contudo, a interrupção antecipada do estudo foi devido a um excesso das recidivas com o placebo, comparado às recidivas com a olanzapina. A olanzapina foi superior ao placebo no período para recidiva, o principal desfecho clínico avaliado neste estudo. Portanto, a olanzapina foi mais efetiva que o placebo na manutenção da eficácia em pacientes estabilizados por aproximadamente 8 semanas e seguidos por um período de observação de até 8 meses.

Mania (mania pura ou mista)

Monoterapia: A eficácia da olanzapina no tratamento dos episódios maníacos agudos foi estabelecida em dois estudos a curto prazo, placebos-controlados (um de 3 semanas e um de 4 semanas) em pacientes que reuniram os critérios para transtorno bipolar I com episódios maníacos ou mistos. Estes estudos incluíram pacientes com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclagem rápida.

O instrumento primário usado para avaliar os sintomas maníacos nesses estudos foi a Escala de Mania de Young (Y-MRS), uma escala de 11 itens preenchida pelo médico, tradicionalmente usada para avaliar o grau de sintomatologia maníaca (irritabilidade, comportamento agressivo/disruptivo, sono, humor elevado, fala, atividade aumentada, interesse sexual, transtorno da fala/pensamento, conteúdo de pensamento, aparência e discernimento). O principal desfecho clínico deste estudo foi uma redução na pontuação da Y-MRS ao longo do estudo. Os resultados desses estudos são os seguintes:

(1) No estudo placebo-controlado de 3 semanas (N = 67) que envolveu um intervalo de dose de olanzapina (5-20 mg/dia, diariamente, iniciando com 10 mg/dia), a olanzapina foi superior ao placebo na redução da pontuação total da Y-MRS.

(2) Em um estudo placebo-controlado de 4 semanas (N = 115) que envolveu um intervalo de dose de olanzapina (5-20 mg/dia, iniciando a 15 mg/dia), a olanzapina foi superior ao placebo na redução da pontuação na Y-MRS total.

(3) Em outro estudo, 361 pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para mania ou episódio misto de transtorno bipolar, com resposta clínica à olanzapina de 5 a 20 mg/dia na fase inicial do tratamento aberto por aproximadamente duas semanas, em média, foram randomizados para continuar o tratamento com olanzapina na mesma dose (N = 225) ou para realizar o tratamento com placebo (N = 136), com o objetivo de observar as taxas de recaída dos pacientes.

Na fase duplo-cega do estudo, aproximadamente 50% dos pacientes do grupo recebendo olanzapina interromperam o tratamento até o 59º dia e 50% dos pacientes do grupo tratados com placebo interromperam o tratamento até o 23º dia. As respostas durante a fase aberta foram definidas como uma diminuição na pontuação total da escala Y-MRS ≤ 12 e da escala HAM-D 21 ≤ 8 . As recaídas durante a fase duplo-cega foram definidas como um aumento na pontuação das escalas Y-MRS ou HAM-D 21 ≥ 15 , ou ocorrendo hospitalização em caso de mania ou depressão. Na fase randomizada, os pacientes que continuaram recebendo olanzapina apresentaram um significativo aumento no tempo do aparecimento de uma recaída.

Terapia em combinação: A eficácia do uso de olanzapina concomitantemente com lítio ou valproato no tratamento dos episódios maníacos agudos foi estabelecida em dois estudos controlados em pacientes que reuniram os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar I com episódios maníacos ou mistos. Esses estudos incluíram pacientes com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem curso de ciclagem rápida. Os resultados desses estudos são os seguintes:

(1) Em um estudo de combinação, placebo-controlado de 6 semanas, 175 pacientes internados sob tratamento com lítio ou valproato, inadequadamente controlados com relação aos sintomas maníacos ou mistos, foram randomizados para receber olanzapina ou placebo, em combinação com sua terapia original. A olanzapina (em um intervalo de dose de 5-20 mg/dia, iniciando a 10 mg/dia) combinada com lítio ou valproato (em um intervalo terapêutico de 0,6 mEq/L a 1,2

mEq/L ou 50 mcg/ml a 125 mcg/ml, respectivamente) foi superior ao lítio ou valproato isolado na redução da pontuação na Y-MRS total.

(2) Em um segundo estudo de combinação, placebo-controlado de 6 semanas, 169 pacientes internados sob tratamento com lítio ou valproato, inadequadamente controlados com relação aos sintomas maníacos ou mistos (Y-MRS \geq 16), foram randomizados para receber olanzapina ou placebo, em combinação com suas terapias originais. A olanzapina (em um intervalo de dose de 5-20 mg/dia, iniciando a 10 mg/dia) combinada com lítio ou valproato (em um intervalo terapêutico de 6,0 mEq/L a 1,2 mEq/L ou 50 mcg/ml a 125 mcg/ml, respectivamente) foi superior ao lítio ou valproato isolado na redução da pontuação na Y-MRS total.

INDICAÇÕES

A olanzapina em formulação injetável intramuscular é especialmente indicada para o rápido controle da agitação. A eficácia dessa formulação no controle da agitação foi estabelecida em estudos clínicos controlados de pacientes agitados com esquizofrenia, mania e demência.

CONTRA-INDICAÇÕES

ZYPREXA É CONTRA-INDICADO NOS PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA A QUALQUER INGREDIENTE DO PRODUTO.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Pó para injeção: ZYPREXA IM deve ser armazenado à temperatura ambiente controlada (15 a 30°C), protegido da luz e umidade. O produto deve ser mantido dentro de sua embalagem original até o momento do uso. Deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular.

Instruções para reconstituição do pó para injeção:

Reconstituir com 2,1 ml de água estéril para injeção. Usar dentro de 1 hora após a reconstituição. **Não congelar. Proteger da luz.** Após a reconstituição, a solução resultante deve ser transparente e de cor amarela, sem partículas identificáveis a olho nu. Desprezar qualquer porção não usada.

Principais incompatibilidades:

- A olanzapina injetável deve ser reconstituída apenas com água estéril para injeção.
- A olanzapina injetável não deve ser preparada em uma seringa contendo diazepam injetável, pois ocorre precipitação quando estes produtos são misturados.
- O lorazepam injetável não deve ser usado para reconstituir a olanzapina injetável, pois esta combinação resulta em um aumento no tempo de reconstituição.
- A olanzapina injetável não deve ser preparada em uma seringa contendo haloperidol injetável, uma vez que esta combinação resulta na diminuição do pH e na degradação prolongada da olanzapina.

A tabela a seguir fornece os volumes a serem aplicados para várias doses de olanzapina.

Dose, mg de olanzapina	Volume a ser injetado, ml
10,0	Todo o conteúdo do frasco
7,5	1,5
5,0	1,0
2,5	0,5

POSOLOGIA

Não administrar pelas vias intravenosa ou subcutânea

Pacientes Agitados com Esquizofrenia ou com Mania: A dose recomendada de olanzapina é de 10 mg, administrada como dose única, por via intramuscular. Baseando-se no estado clínico do paciente, pode ser administrada uma segunda dose de até 10 mg, 2 horas após a primeira e uma

terceira dose de até 10 mg, 4 horas após a segunda injeção. A segurança de uma dose total diária maior do que 30 mg não foi avaliada em estudos clínicos.

Caso seja clinicamente indicada uma terapia de manutenção com olanzapina, o tratamento com olanzapina injetável deve ser interrompido e instituída olanzapina oral, na variação de dose de 5-20 mg/dia, tão logo as condições clínicas sejam favoráveis.

Pacientes Agitados com Demência: A dose recomendada de olanzapina injetável é de 2,5 mg, administrada como dose única por via intramuscular. Repetidas aplicações não devem ser feitas, a menos que o paciente permaneça extremamente agitado. Baseando-se no estado clínico do paciente, pode ser administrada uma segunda dose de até 5 mg, 2 horas após a primeira injeção. A segurança de uma dose diária total maior do que 12,5 mg não foi avaliada em estudos clínicos. O uso da olanzapina injetável em outras situações, exceto na agitação aguda sobre um único período de tratamento de 24 horas, não foi estudado e não é recomendado para pacientes com demência. **A apresentação de administração por via oral da olanzapina não é indicada para o tratamento de pacientes com demência.**

Considerações gerais para posologia intramuscular em populações especiais:

Dose para pacientes idosos: Deve ser considerada uma dose de 2,5-5 mg por injeção para pacientes geriátricos ou quando outros fatores clínicos justificarem. Uma dose de 2,5 mg por injeção é sugerida para pacientes geriátricos agitados com demência, já que essa dose mostrou ser eficaz.

ADVERTÊNCIAS

SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA (SNM): SNM É UMA SÍNDROME COMPLEXA, POTENCIALMENTE FATAL, ASSOCIADA COM MEDICAMENTO ANTIPSICÓTICO, INCLUINDO A OLANZAPINA. AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SNM SÃO: HIPERPIREXIA, RIGIDEZ MUSCULAR, ESTADO MENTAL ALTERADO E EVIDÊNCIA DE INSTABILIDADE AUTÔNOMICA (PULSO OU PRESSÃO ARTERIAL IRREGULAR, TAQUICARDIA, DIAFORESE E ARRITMIA CARDÍACA). OUTROS SINAIS ADICIONAIS PODEM INCLUIR: ELEVAÇÃO DA CREATININA FOSFOQUINASE, MIOGLOBINÚRIA (RABDOMIÓLISE) E INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA. AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE SNM OU PRESENÇA DE FEBRE ALTA SEM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE SNM REQUEREM A DESCONTINUAÇÃO DE TODAS AS DROGAS ANTIPSICÓTICAS INCLUINDO A OLANZAPINA.

DISCINESIA TARDIA: EM ESTUDOS COMPARATIVOS COM HALOPERIDOL DE MAIS DE 6 SEMANAS, A OLANZAPINA FOI ASSOCIADA COM UMA INCIDÊNCIA MENOR, MAS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE DE DISCINESIA PROVENIENTE DO TRATAMENTO. CONTUDO, PORQUE O RISCO DE DISCINESIA TARDIA AUMENTA COM A EXPOSIÇÃO EM LONGO PRAZO ÀS MEDICAÇÕES ANTIPSICÓTICAS, DEVE-SE CONSIDERAR A REDUÇÃO DA DOSE OU A INTERRUPÇÃO DA DROGA SE SINAIS OU SINTOMAS DE DISCINESIA TARDIA APARECEREM EM UM PACIENTE. ESSES SINTOMAS PODEM PIORAR TEMPORARIAMENTE, OU MESMO APARECEREM APÓS A INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO.

PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA: OCASIONALMENTE, TÊM SIDO OBSERVADAS, ESPECIALMENTE NA FASE INICIAL DO TRATAMENTO, ELEVAÇÕES ASSINTOMÁTICAS E TRANSITÓRIAS DAS TRANSAMINASES HEPÁTICAS TGP E TGO. RAROS CASOS DE HEPATITE FORAM RELATADOS NO PERÍODO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO. NESSE PERÍODO, CASOS MUITO RAROS DE INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA MISTA OU COLESTÁTICA FORAM RELATADOS.

CONVULSÕES: OLANZAPINA DEVE SER USADA CUIDADOSAMENTE EM PACIENTES COM HISTÓRICO DE CONVULSÕES OU QUE ESTÃO SUJEITOS A FATORES QUE POSSAM DIMINUIR O LIMAR CONVULSIVO. CONVULSÕES FORAM

RARAMENTE RELATADAS EM TAIS PACIENTES, QUANDO TRATADOS COM OLANZAPINA.

ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA: A EXPERIÊNCIA DURANTE OS ESTUDOS CLÍNICOS REVELOU UMA BAIXA INCIDÊNCIA DE EVENTOS ANTICOLINÉRGICOS. CONTUDO, COMO A EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM OLANZAPINA EM PACIENTES COM DOENÇA CONCOMITANTE É LIMITADA, DEVEM SER TOMADAS PRECAUÇÕES QUANDO FOR PRESCRITA A PACIENTES COM HIPERTROFIA PROSTÁTICA, ÍLEO PARALÍTICO, GLAUCOMA DE ÂNGULO FECHADO OU CONDIÇÕES RELACIONADAS.

ANTAGONISMO DOPAMINÉRGICO: A OLANZAPINA EXIBE ANTAGONISMO À DOPAMINA *IN VITRO*, E, EM TEORIA, PODE ANTAGONIZAR OS EFEITOS DA LEVODOPA E DOS AGONISTAS DA DOPAMINA COMO COM OUTRAS DROGAS ANTIPSICÓTICAS.

ATIVIDADE GERAL NO SNC: DEVIDO AOS EFEITOS PRIMÁRIOS DA OLANZAPINA SEREM NO SNC, DEVE-SE TOMAR CUIDADO ADICIONAL QUANDO FOR ADMINISTRADA EM COMBINAÇÃO COM OUTRAS DROGAS QUE ATUEM CENTRALMENTE, INCLUINDO O ÁLCOOL.

EFEITOS CARDIOVASCULARES: AS COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS OLANZAPINA/PLACEBO, PROVENIENTES DOS RESULTADOS AGRUPADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS PLACEBOS-CONTROLADOS, REVELARAM QUE NÃO HÁ DIFERENÇAS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTES NA PROPORÇÃO DE PACIENTES RECEBENDO OLANZAPINA/PLACEBO QUE APRESENTARAM ALTERAÇÕES POTENCIALMENTE IMPORTANTES NOS PARÂMETROS DO ECG, INCLUINDO OS INTERVALOS QT, QTc E PR. O USO DE OLANZAPINA FOI ASSOCIADO A UM AUMENTO MÉDIO DE 2,4 BATIMENTOS POR MINUTO NA FREQUÊNCIA CARDÍACA, COMPARADO COM NENHUMA ALTERAÇÃO ENTRE OS PACIENTES QUE UTILIZARAM PLACEBO. ESTA PEQUENA TENDÊNCIA À TAQUICARDIA PODE ESTAR RELACIONADA AO POTENCIAL DA OLANZAPINA EM INDUZIR ALTERAÇÕES ORTOSTÁTICAS.

EFEITOS HEMODINÂMICOS: OLANZAPINA PODE INDUZIR HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA ASSOCIADA COM VERTIGEM, TAQUICARDIA, E EM ALGUNS PACIENTES, SÍNCOPE, ESPECIALMENTE DURANTE O PERÍODO INICIAL DE TITULAÇÃO DA DOSE, PROVAVELMENTE REFLETINDO SUAS PROPRIEDADES DE ANTAGONISTA α -1 ADRENÉRGICO. NA TERAPIA COM OLANZAPINA INJETÁVEL PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR, OS PACIENTES DEVEM PERMANECER RECLINADOS SE ESTIVEREM SONOLENTOS OU COM TONTURA APÓS A INJEÇÃO ATÉ QUE EXAME INDIQUE QUE NÃO APRESENTAM HIPOTENSÃO POSTURAL, BRADICARDIA E/OU HIPOVENTILAÇÃO.

ALTERAÇÕES DOS LIPÍDIOS: EM ESTUDOS CLÍNICOS PLACEBOS-CONTROLADOS, ALTERAÇÕES INDESEJÁVEIS DOS LIPÍDIOS, FORAM OBSERVADOS EM PACIENTES TRATADOS COM OLANZAPINA. ELEVAÇÕES SIGNIFICANTES E, ÀS VEZES, MUITO ALTAS (> 500 mg/dl) NOS NÍVEIS DE TRIGLICÉRIDES FORAM OBSERVADAS COM O USO DA OLANZAPINA. AUMENTOS MÉDIOS MODERADOS NO COLESTEROL TOTAL TAMBÉM FORAM OBSERVADOS COM O USO DA OLANZAPINA. PORTANTO, RECOMENDA-SE MONITORAMENTO CLÍNICO APROPRIADO.

EVENTOS ADVERSOS CEREBROVASCULARES (EAC), INCLUINDO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL, EM PACIENTES IDOSOS COM DEMÊNCIA: EVENTOS ADVERSOS CEREBROVASCULARES (EX. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL, ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO), INCLUINDO MORTES, FORAM RELATADOS EM ESTUDOS COM PACIENTES IDOSOS COM PSICOSE ASSOCIADA À DEMÊNCIA. EM ESTUDOS PLACEBOS-CONTROLADOS, HOUVE UMA ALTA INCIDÊNCIA DE

EAC EM PACIENTES TRATADOS COM OLANZAPINA COMPARADOS AOS PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO (1,3% *VERSUS* 0,4%, RESPECTIVAMENTE). TODOS OS PACIENTES QUE APRESENTARAM EVENTOS CEREBROVASCULARES TINHAM FATORES DE RISCO PREEXISTENTES CONHECIDOS QUE ESTÃO RELACIONADOS COM UM RISCO ELEVADO PARA OS EAC (EX. HISTÓRICO DE EAC OU ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO, HIPERTENSÃO, TABAGISMO) E APRESENTARAM CONDIÇÕES MÉDICAS CONCOMITANTES E/OU MEDICAMENTOS CONCOMITANTES TENDO UMA ASSOCIAÇÃO TEMPORAL COM OS EAC. A OLANZAPINA NÃO ESTÁ APROVADA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM PSICOSE ASSOCIADA À DEMÊNCIA.

HIPERGLICEMIA E DIABETES MELLITUS: EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA, OCORRE UM AUMENTO NA PREVALÊNCIA DE DIABETES. ASSIM COMO OUTROS ANTIPSICÓTICOS, ALGUNS SINTOMAS COMO HIPERGLICEMIA, DIABETES, EXACERBAÇÃO DE DIABETES PREEXISTENTE, CETOACIDOSE E COMA DIABÉTICO FORAM RELATADOS. RECOMENDA-SE MONITORIZAÇÃO CLÍNICA APROPRIADA EM TODOS OS PACIENTES, PARTICULARMENTE EM PACIENTES DIABÉTICOS E EM PACIENTES QUE APRESENTAM FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DIABETES.

ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO CONTÉM AÇÚCAR (LACTOSE), PORTANTO DEVE SER USADO COM CAUTELA EM PORTADORES DE DIABETES.

CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE, DANOS À FERTILIDADE E TOXICIDADE ANIMAL: BASEANDO-SE NOS RESULTADOS DE ESTUDOS EM RATOS E CAMUNDONGOS, CONCLUI-SE QUE A OLANZAPINA NÃO É CARCINOGÊNICA. ACHADOS SIGNIFICANTES EM ESTUDOS DE ONCOGENICIDADE FORAM LIMITADOS A UM AUMENTO NA INCIDÊNCIA DE ADENOCARCINOMAS MAMÁRIOS EM RATAS E FÊMEAS DE CAMUNDONGO. ESSE É UM ACHADO COMUM EM ROEDORES TRATADOS COM AGENTES QUE AUMENTAM A SECREÇÃO DE PROLACTINA E NÃO TEM SIGNIFICÂNCIA DIRETA PARA HUMANOS.

A OLANZAPINA NÃO FOI MUTAGÊNICA EM UMA EXTENSA BATERIA DE TESTES PADRÃO, QUE INCLUIU TESTES DE MUTAÇÃO BACTERIANA E TESTES *IN VITRO* E *IN VIVO* EM MAMÍFEROS.

NOS ESTUDOS EM ANIMAIS, A OLANZAPINA NÃO APRESENTOU EFEITOS TERATOGÊNICOS. A SEDAÇÃO AFETOU O DESEMPENHO NO ACASALAMENTO DOS RATOS MACHOS. OS CICLOS DE ESTRO FORAM AFETADOS COM DOSES DE 1,1 mg/kg (3 VEZES A DOSE MÁXIMA HUMANA) E OS PARÂMETROS DE REPRODUÇÃO FORAM INFLUENCIADOS EM RATOS QUE RECEBERAM 3 mg/kg (9 VEZES A DOSE MÁXIMA HUMANA). NA NINHADA DE RATOS QUE RECEBERAM OLANZAPINA, FORAM OBSERVADOS ATRASOS NO DESENVOLVIMENTO FETAL E DIMINUIÇÕES TRANSITÓRIAS NOS NÍVEIS DE ATIVIDADE DA PROLE.

EM ESTUDOS ANIMAIS COM OLANZAPINA, OS PRINCIPAIS ACHADOS HEMATOLÓGICOS FORAM CITOPENIAS PERIFÉRICAS REVERSÍVEIS EM CÃES QUE RECEBERAM ALTAS DOSES DE OLANZAPINA (24 A 30 VEZES A DOSE DIÁRIA MÁXIMA HUMANA), DIMINUIÇÕES DOSE-RELACIONADAS NOS LINFÓCITOS E NEUTRÓFILOS EM CAMUNDONGOS E LINFOPENIA SECUNDÁRIA A UM ESTADO NUTRICIONAL COMPROMETIDO EM RATOS. POUCOS CÃES TRATADOS COM DOSES 24 A 30 VEZES A DOSE DIÁRIA MÁXIMA HUMANA DESENVOLVERAM NEUTROPENIA REVERSÍVEL OU ANEMIA HEMOLÍTICA REVERSÍVEL ENTRE 1 E 10 MESES DE TRATAMENTO. EFEITOS NOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS EM CADA ESPÉCIE ENVOLVERAM CÉLULAS SANGÜÍNEAS CIRCULANTES E NENHUMA EVIDÊNCIA DE CITOTOXICIDADE DA MEDULA ÓSSEA FOI ENCONTRADA EM TODAS AS ESPÉCIES ESTUDADAS.

GRAVIDEZ (CATEGORIA C): NÃO HÁ ESTUDOS ADEQUADOS E BEM CONTROLADOS COM OLANZAPINA EM MULHERES GRÁVIDAS. AS PACIENTES DEVEM SER AVISADAS PARA NOTIFICAREM SEU MÉDICO SE FICAREM GRÁVIDAS OU SE PRETENDEREM ENGRAVIDAR DURANTE O TRATAMENTO COM OLANZAPINA. DADO QUE A EXPERIÊNCIA EM HUMANOS É LIMITADA, ESTA DROGA DEVE SER USADA NA GRAVIDEZ SOMENTE SE OS BENEFÍCIOS POSSÍVEIS JUSTIFICAREM OS RISCOS POTENCIAIS PARA O FETO.

LACTAÇÃO: EM UM ESTUDO EM MULHERES SAUDÁVEIS, LACTANTES, A OLANZAPINA FOI EXCRETADA NO LEITE MATERNO. A MÉDIA DE EXPOSIÇÃO INFANTIL (mg/kg) NO ESTADO DE EQUILÍBRIO FOI ESTIMADA SER 1,8% DA DOSE MATERNA DE OLANZAPINA (mg/kg). AS PACIENTES DEVEM SER ACONSELHADAS A NÃO AMAMENTAREM NO CASO DE ESTAREM RECEBENDO OLANZAPINA.

EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR E UTILIZAR MÁQUINAS: DEVIDO AO FATO DE A OLANZAPINA PODER CAUSAR SONOLÊNCIA, OS PACIENTES DEVEM SER ALERTADOS QUANDO OPERAREM MÁQUINAS, INCLUINDO VEÍCULOS MOTORIZADOS, ENQUANTO ESTIVEREM EM TRATAMENTO COM OLANZAPINA.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

PACIENTES COM ACOMETIMENTO HEPÁTICO DE DIVERSAS NATUREZAS: DEVEM SER TOMADAS PRECAUÇÕES EM PACIENTES COM TGP E/OU TGO ELEVADAS, EM PACIENTES COM SINAIS E SINTOMAS DE INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA, EM PACIENTES COM DOENÇAS PREEXISTENTES ASSOCIADAS COM RESERVA FUNCIONAL HEPÁTICA LIMITADA E EM PACIENTES QUE ESTEJAM SENDO TRATADOS COM MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE HEPATOTÓXICOS. NO CASO DE ELEVAÇÃO DA TGP E/OU TGO DURANTE O TRATAMENTO, É NECESSÁRIO ACOMPANHAMENTO CUIDADOSO E DEVE-SE CONSIDERAR A REDUÇÃO DA DOSE.

PACIENTES COM ACOMETIMENTO HEMATOLÓGICO DE DIVERSAS NATUREZAS: COMO COM OUTRAS DROGAS ANTIPSICÓTICAS, DEVE-SE TOMAR CUIDADO QUANDO USAR OLANZAPINA NOS SEGUINTE TIPOS DE PACIENTES:

- PACIENTES QUE POR QUALQUER RAZÃO TENHAM CONTAGENS BAIXAS DE LEUCÓCITOS E/OU NEUTRÓFILOS;
- EM PACIENTES COM HISTÓRIA DE DEPRESSÃO/TOXICIDADE DA MEDULA ÓSSEA INDUZIDA POR DROGAS;
- EM PACIENTES COM DEPRESSÃO DA MEDULA ÓSSEA CAUSADA POR DOENÇA CONCOMITANTE, RADIOTERAPIA OU QUIMIOTERAPIA, E
- EM PACIENTES COM CONDIÇÕES DE HIPEREOSINOFILIA OU COM DOENÇA MIELOPROLIFERATIVA.

EM ESTUDOS CLÍNICOS, UM NÚMERO SIGNIFICANTE DE PACIENTES COM HISTÓRIA DE NEUTROPENIA OU DE AGRANULOCITOSE RELACIONADA COM CLOZAPINA RECEBERAM OLANZAPINA SEM INTERCORRÊNCIAS.

PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR: A HIPOTENSÃO E/OU BRADICARDIA FORAM OBSERVADAS DURANTE A ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR DA OLANZAPINA. OS PACIENTES DEVEM PERMANECER DEITADOS APÓS A INJEÇÃO SE APRESENTAREM SONOLÊNCIA OU TONTURA, ATÉ QUE O EXAME INDIQUE QUE NÃO ESTÃO COM HIPOTENSÃO, HIPOTENSÃO POSTURAL, BRADICARDIA E/OU HIPOVENTILAÇÃO.

DEVIDO À POSSIBILIDADE DE BRADICARDIA E/OU HIPOTENSÃO COM OLANZAPINA NA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR, DEVE-SE TER CAUTELA EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR GRAVE ONDE A OCORRÊNCIA

DE SÍNCOPE, HIPOTENSÃO E/OU BRADICARDIA PODEM COLOCAR O PACIENTE EM MAIOR RISCO MÉDICO.

É NECESSÁRIO CUIDADO COM PACIENTES QUE REALIZAM TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS QUE INDUZAM HIPOTENSÃO, BRADICARDIA E DEPRESSÕES RESPIRATÓRIA E DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL. A ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE OLANZAPINA INTRAMUSCULAR COM BENZODIAZEPÍNICOS PARENTERAL NÃO FOI ESTUDADA E, PORTANTO, NÃO É RECOMENDADA. CASO SEJA COGITADO O USO CONCOMITANTE DE OLANZAPINA INTRAMUSCULAR COM BENZODIAZEPÍNICOS PARENTERAIS, É RECOMENDADA UMA AVALIAÇÃO CRITERIOSA DO ESTADO CLÍNICO DO PACIENTE EM RELAÇÃO À SEDAÇÃO EXCESSIVA E DEPRESSÃO CARDIORRESPIRATÓRIA.

USO GERIÁTRICO: DOS 2500 PACIENTES QUE PARTICIPARAM DOS ESTUDOS CLÍNICOS COM OLANZAPINA PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO, 11% (263) TINHAM IDADE DE 65 ANOS OU MAIS. EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS, NÃO HÁ INDÍCIOS DE DIFERENÇA DE TOLERABILIDADE À OLANZAPINA ENTRE PACIENTES IDOSOS E JOVENS. OS ESTUDOS EM PACIENTES COM VÁRIOS SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS, ASSOCIADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER, SUGERIRAM QUE PODE HAVER UM PERFIL DE TOLERABILIDADE DIFERENTE NESTA POPULAÇÃO, QUANDO COMPARADA AOS PACIENTES JOVENS COM ESQUIZOFRENIA. COMO COM OUTRAS DROGAS DE AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, A OLANZAPINA DEVE SER USADA COM CUIDADO EM PACIENTES IDOSOS COM DEMÊNCIA E TAMBÉM, NA PRESENÇA DE FATORES QUE POSSAM DIMINUIR O *CLEARANCE* FARMACOCINÉTICO OU AUMENTAR A RESPOSTA FARMACODINÂMICA À OLANZAPINA, DEVE-SE LEVAR EM CONSIDERAÇÃO UMA DOSE INICIAL MAIS BAIXA PARA OS PACIENTES IDOSOS (*VER POSOLOGIA*).

SEGURANÇA EM PACIENTES IDOSOS COM PSICOSE ASSOCIADA À DEMÊNCIA: EM PACIENTES IDOSOS COM PSICOSE ASSOCIADA À DEMÊNCIA, NÃO FOI ESTABELECIDO A EFICÁCIA DA OLANZAPINA. EM ESTUDOS CLÍNICOS PLACEBOS-CONTROLADOS EM PACIENTES IDOSOS COM PSICOSE ASSOCIADA À DEMÊNCIA, A INCIDÊNCIA DE MORTE FOI SIGNIFICANTEMENTE MAIOR NOS PACIENTES TRATADOS COM A OLANZAPINA EM COMPARAÇÃO COM OS PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO (3,5% *VERSUS* 1,5%, RESPECTIVAMENTE). OS FATORES DE RISCO QUE PODEM PREDISPOR O AUMENTO DA MORTALIDADE NESTES PACIENTES QUANDO TRATADOS COM OLANZAPINA INCLUEM: FAIXA ETÁRIA \geq 80 ANOS, SEDAÇÃO, USO CONCOMITANTE DE BENZODIAZEPÍNICOS OU PRESENÇA DE CONDIÇÕES RESPIRATÓRIAS (EX. PNEUMONIA, COM OU SEM ASPIRAÇÃO).

NÃO HÁ DADOS SUFICIENTES PARA DETERMINAR SE EXISTE QUALQUER DIFERENÇA NA INCIDÊNCIA DE ACIDENTES CEREBROVASCULARES E/OU MORTALIDADE ENTRE A APRESENTAÇÃO ORAL E INJETÁVEL DE OLANZAPINA EM PACIENTES IDOSOS COM DEMÊNCIA. NESTA POPULAÇÃO DE PACIENTES, O AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE ACIDENTES CEREBROVASCULARES E/OU MORTALIDADE COMPARADO COM PLACEBO, E OS FATORES DE RISCOS IDENTIFICADOS PARA A APRESENTAÇÃO ORAL DE OLANZAPINA NÃO PODEM SER EXCLUÍDOS PARA A APRESENTAÇÃO INJETÁVEL DE OLANZAPINA.

USO PEDIÁTRICO: A OLANZAPINA NÃO FOI ESTUDADA EM INDIVÍDUOS COM MENOS DE 18 ANOS DE IDADE.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

POTENCIAL DE INTERAÇÃO DE OUTRAS DROGAS SOBRE A OLANZAPINA: O METABOLISMO DA OLANZAPINA PODE SER AFETADO PELOS INIBIDORES OU INDUTORES DAS ISOENZIMAS DO CITOCROMO P450, ESPECIFICAMENTE A ATIVIDADE DO CYP1A2. O *CLEARANCE* DA OLANZAPINA FOI AUMENTADO PELO TABAGISMO E CO-ADMINISTRAÇÃO DE CARBAMAZEPINA. TABAGISMO E CARBAMAZEPINA INDUZEM A ATIVIDADE DA CYP1A2. INIBIDORES DA ATIVIDADE DO CYP1A2 PODEM DIMINUIR O *CLEARANCE* DA OLANZAPINA. A OLANZAPINA NÃO É UM POTENTE INIBIDOR DA ATIVIDADE DO CYP1A2. A FARMACOCINÉTICA DA TEOFILINA, UMA DROGA PRINCIPALMENTE METABOLIZADA PELO CYP1A2, NÃO É ALTERADA PELA OLANZAPINA.

DOSES ÚNICAS DE UM ANTIÁCIDO CONTENDO ALUMÍNIO E MAGNÉSIO OU CIMETIDINA NÃO AFETARAM A BIODISPONIBILIDADE ORAL DA OLANZAPINA. PORÉM, A ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE CARVÃO ATIVADO REDUZIU A BIODISPONIBILIDADE ORAL DA OLANZAPINA DE 50 A 60%.

A FLUOXETINA (DOSE ÚNICA DE 60 mg OU 60 mg DIÁRIAS POR 8 DIAS) CAUSA UM AUMENTO MÉDIO DE 16% NA CONCENTRAÇÃO MÁXIMA DE OLANZAPINA E UMA DIMINUIÇÃO MÉDIA DE 16% NO *CLEARANCE* DE OLANZAPINA. A MAGNITUDE DO IMPACTO DESTES FATORES É PEQUENA EM RELAÇÃO À VARIABILIDADE ENTRE OS INDIVÍDUOS E, PORTANTO, A ALTERAÇÃO DA DOSE NÃO É ROTINEIRAMENTE RECOMENDADA.

A FLUVOXAMINA, UM INIBIDOR DO CYP1A2, DIMINUI O *CLEARANCE* DE OLANZAPINA. ISTO RESULTA NUM AUMENTO MÉDIO NO $C_{MÁX}$ DA OLANZAPINA, APÓS A FLUVOXAMINA, DE 54% EM MULHERES NÃO-FUMANTES E 77% EM HOMENS FUMANTES. O AUMENTO MÉDIO NA AUC DA OLANZAPINA É 52% E 108%, RESPECTIVAMENTE. DOSES MENORES DE OLANZAPINA DEVEM SER CONSIDERADAS EM PACIENTES RECEBENDO TRATAMENTO CONCOMITANTE COM FLUVOXAMINA.

POTENCIAL DE INTERAÇÃO DA OLANZAPINA SOBRE OUTRAS DROGAS: EM ESTUDOS CLÍNICOS COM DOSES ÚNICAS DE OLANZAPINA, NÃO FOI EVIDENTE A INIBIÇÃO DO METABOLISMO DE IMIPRAMINA/DESIPRAMINA (CYP2D6 OU CYP3A/1A2), VARFARINA (CYP2C19), TEOFILINA (CYP1A2) OU DIAZEPAM (CYP3A4 E CYP2C19). A OLANZAPINA NÃO MOSTROU INTERAÇÃO QUANDO CO-ADMINISTRADA COM LÍTIO OU COM BIPERIDENO. EM ESTUDOS *IN VITRO* COM MICROSSOMOS HEPÁTICOS HUMANOS, A OLANZAPINA DEMONSTROU PEQUENO POTENCIAL DE INIBIR AS ISOENZIMAS DO CITOCROMO P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 E CYP3A.

ESTUDOS *IN VITRO* USANDO MICROSSOMOS HEPÁTICOS HUMANOS MOSTRARAM QUE A OLANZAPINA TEM PEQUENO POTENCIAL DE INIBIR A GLUCURONIDAÇÃO DO VALPROATO, QUE É SUA MAIOR VIA DE METABOLIZAÇÃO. ALÉM DISSO, O VALPROATO MOSTROU TER POUCO EFEITO NO METABOLISMO DA OLANZAPINA *IN VITRO*. A ADMINISTRAÇÃO DIÁRIA E CONCOMITANTE *IN VIVO* DE 10 mg DE OLANZAPINA E VALPROATO POR 2 SEMANAS NÃO AFETOU A CONCENTRAÇÃO DE VALPROATO NO PLASMA. PORTANTO, A ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE OLANZAPINA E VALPROATO NÃO REQUER AJUSTE NA DOSE DE VALPROATO. AS CONCENTRAÇÕES DE EQUILÍBRIO DE OLANZAPINA NÃO TÊM EFEITO NA FARMACOCINÉTICA DO ETANOL. NO ENTANTO, PODEM OCORRER EFEITOS FARMACOLÓGICOS ADITIVOS, TAL COMO AUMENTO DE SEDAÇÃO, QUANDO O ETANOL É INGERIDO JUNTO COM A OLANZAPINA.

A ADMINISTRAÇÃO DE LORAZEPAM INTRAMUSCULAR (2 mg) UMA HORA APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE OLANZAPINA INTRAMUSCULAR (5 mg) NÃO AFETOU SIGNIFICANTEMENTE A FARMACOCINÉTICA DA OLANZAPINA, LORAZEPAM NÃO

CONJUGADO OU LORAZEPAM TOTAL. ENTRETANTO, ESTA CO-ADMINISTRAÇÃO DE LORAZEPAM E OLANZAPINA INTRAMUSCULAR AUMENTAM A SONOLÊNCIA OBSERVADA COM CADA DROGA ISOLADA.

HIPOTENSÃO E/OU BRADICARDIA FORAM OBSERVADAS DURANTE A ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR DE OLANZAPINA. A OLANZAPINA TEM ATIVIDADE ANTAGONISTA α -1 ADRENÉRGICA. DEVE-SE TER CAUTELA EM PACIENTES QUE RECEBEM TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS QUE PODEM DIMINUIR A PRESSÃO ARTERIAL POR OUTROS MECANISMOS QUE NÃO O ANTAGONISMO α -1 ADRENÉRGICO.

A ABSORÇÃO DA OLANZAPINA NÃO É AFETADA POR ALIMENTO.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

DE ACORDO COM AVALIAÇÃO DOS VALORES OBTIDOS ATRAVÉS DE ESTUDOS CLÍNICOS OS SEGUINTE EVENTOS ADVERSOS FORAM RELATADOS POR PACIENTES QUE RECEBERAM INJEÇÕES INTRAMUSCULARES DE OLANZAPINA:

COMUNS (1 – 10%): HIPOTENSÃO, TAQUICARDIA E BRADICARDIA.

PESO

EM ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS, O GANHO DE PESO MÉDIO FOI MAIOR EM PACIENTES TRATADOS COM OLANZAPINA QUE COM PLACEBO. FOI OBSERVADO UM GANHO DE PESO CLINICAMENTE SIGNIFICANTE EM TODAS AS CATEGORIAS DE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC) BASAL.

GLICOSE

NOS ESTUDOS CLÍNICOS EM ADULTOS (DE ATÉ 52 SEMANAS), A OLANZAPINA FOI ASSOCIADA A UMA ALTERAÇÃO MÉDIA MAIOR NA GLICOSE EM RELAÇÃO AO PLACEBO.

A DIFERENÇA NAS ALTERAÇÕES MÉDIAS ENTRE OS GRUPOS OLANZAPINA E PLACEBO FOI MAIOR EM PACIENTES COM EVIDÊNCIAS DE DESREGULAÇÃO DE GLICOSE NA AVALIAÇÃO INICIAL DA LINHA DE BASE (INCLUINDO AQUELES PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM DIABETES MELITUS OU QUE APRESENTARAM QUADRO SUGESTIVO DE HIPERGLICEMIA), E ESTES PACIENTES TIVERAM UM AUMENTO MAIOR NA HbA_{1c} COMPARADOS AO PLACEBO.

LIPÍDIOS

NOS ESTUDOS CLÍNICOS DE ATÉ 12 SEMANAS DE DURAÇÃO EM ADULTOS, OS PACIENTES TRATADOS COM OLANZAPINA TIVERAM UM AUMENTO MÉDIO NOS NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL, COLESTEROL LDL E TRIGLICÉRIDES DE JEJUM, COMPARADO AOS PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO.

OS AUMENTOS MÉDIOS NOS VALORES DOS LIPÍDIOS DE JEJUM (COLESTEROL TOTAL, COLESTEROL LDL, E TRIGLICÉRIDES) FORAM MAIORES EM PACIENTES COM EVIDÊNCIA DE DESREGULAÇÃO LIPÍDICA NA AVALIAÇÃO INICIAL NA LINHA DE BASE.

COM RELAÇÃO AO COLESTEROL HDL DE JEJUM, NÃO FOI OBSERVADA DIFERENÇA ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE ENTRE PACIENTES TRATADOS COM OLANZAPINA E PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO.

PROLACTINA

AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE PROLACTINA FORAM ELEVADAS EM 34% DOS PACIENTES TRATADOS COM OLANZAPINA. ESTAS ELEVAÇÕES FORAM LEVES E TRANSITÓRIAS (OS VALORES MÉDIOS NÃO FORAM ACIMA DOS LIMITES SUPERIORES DA NORMALIDADE E NÃO HOUVE DIFERENÇA ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE COM RELAÇÃO AO PLACEBO) E FORAM RARAMENTE ASSOCIADAS A MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS (POR EX. GINECOMASTIA, GALACTORRÉIA E AUMENTO DAS MAMAS). NA MAIORIA DOS PACIENTES, OS

NÍVEIS RETORNARAM AOS VALORES NORMAIS SEM INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO.

TRANSAMINASES HEPÁTICAS

ELEVAÇÕES TRANSITÓRIAS E ASSINTOMÁTICAS DAS TRANSAMINASES HEPÁTICAS TGP E TGO FORAM OBSERVADAS OCASIONALMENTE.

EOSINOFILIA

EOSINOFILIA ASSINTOMÁTICA FOI OCASIONALMENTE OBSERVADA.

EFEITOS ADVERSOS PARA POPULAÇÕES ESPECIAIS

PACIENTES IDOSOS COM PSICOSE ASSOCIADA À DEMÊNCIA:

NOS ESTUDOS CLÍNICOS COM PACIENTES IDOSOS COM PSICOSE ASSOCIADA À DEMÊNCIA, OS EFEITOS INDESEJÁVEIS MUITO COMUNS ($\geq 10\%$) RELACIONADOS AO USO DA OLANZAPINA FORAM MARCHA ANORMAL E QUEDA. QUANTO AOS EFEITOS INDESEJÁVEIS COMUNS ($< 10\%$ E $\geq 1\%$) ASSOCIADOS AO USO DA OLANZAPINA, ESTES FORAM INCONTINÊNCIA URINÁRIA E PNEUMONIA.

PACIENTES COM PSICOSE INDUZIDA POR DROGA (AGONISTA DA DOPAMINA) ASSOCIADA COM DOENÇA DE PARKINSON:

NOS ESTUDOS CLÍNICOS ENVOLVENDO PACIENTES COM PSICOSE INDUZIDA POR DROGA (AGONISTA DA DOPAMINA) ASSOCIADA COM DOENÇA DE PARKINSON, A PIORA DOS SINTOMAS PARKINSONIANOS FOI RELATADA MUITO COMUMENTE E COM MAIOR FREQUÊNCIA QUE COM O PLACEBO. ALUCINAÇÕES TAMBÉM FORAM MUITO COMUMENTE RELATADAS E COM MAIOR FREQUÊNCIA QUE COM O PLACEBO. NESSES ESTUDOS, FOI NECESSÁRIO QUE OS PACIENTES ESTIVESSEM ESTÁVEIS À DOSE EFICAZ MAIS BAIXA DE MEDICAMENTOS ANTI-PARKINSONIANOS (AGONISTA DA DOPAMINA) ANTES DO INÍCIO DO ESTUDO E PERMANECESSEM COM AS MESMAS DOSES E MEDICAÇÕES ANTI-PARKINSONIANAS AO LONGO DO ESTUDO. A OLANZAPINA FOI INICIADA NA DOSE DE 2,5 mg/dia E TITULADA ATÉ UMA DOSE MÁXIMA DE 15 mg/dia, BASEADA NO JULGAMENTO DO INVESTIGADOR.

AS INFORMAÇÕES A SEGUIR RESUMEM AS REAÇÕES ADVERSAS RELEVANTES, COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS, IDENTIFICADAS DURANTE OS ESTUDOS CLÍNICOS E/OU DURANTE A EXPERIÊNCIA OBTIDA APÓS A COMERCIALIZAÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS DE USO ORAL E INTRAMUSCULAR DE OLANZAPINA.

MUITO COMUNS ($\geq 10\%$): GANHO DE PESO^{1,9}, GANHO DE PESO $\geq 7\%$ DO PESO CORPORAL BASAL^{1,10}, SONOLÊNCIA², AUMENTO DA PROLACTINA^{1,9}.

COLESTEROL TOTAL DE JEJUM¹: LIMÍTROFE A ELEVADO (≥ 200 mg/dl E < 240 mg/dl A ≥ 240 mg/dl).

TRIGLICÉRIDES DE JEJUM¹: LIMÍTROFE A ELEVADO (≥ 150 mg/dl E < 200 mg/dl A ≥ 200 mg/dl).

GLICOSE DE JEJUM¹: LIMÍTROFE A ELEVADA (≥ 100 mg/dl E < 126 mg/dl A ≥ 126 mg/dl).

COMUNS (1 – 10%): ASTENIA², GANHO DE PESO $\geq 15\%$ DO PESO CORPORAL BASAL^{1,11}, FADIGA^{2,9}, HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA¹, CONSTIPAÇÃO², BOCA SECA², AUMENTO DO APETITE², EDEMA PERIFÉRICO², ACATISIA², TONTURA^{2,9}, AUMENTO DA TGO¹, AUMENTO DA TGP¹, GLICOSÚRIA¹, EOSINOFILIA¹.

COLESTEROL TOTAL DE JEJUM¹: NORMAL A ELEVADO (< 200 mg/dl A ≥ 240 mg/dl)

TRIGLICÉRIDES DE JEJUM¹: NORMAL A ELEVADO (< 150 mg/dl A ≥ 200 mg/dl).

GLICOSE DE JEJUM¹: NORMAL A ELEVADA (< 100 mg/dl A ≥ 126 mg/dl).

RARAS ($< 1\%$): REAÇÕES ALÉRGICAS^{3,6}, REAÇÃO DE DESCONTINUAÇÃO DO MEDICAMENTO^{3,7}, REAÇÃO DE FOTOSSENSIBILIDADE², BRADICARDIA², TROMBOEMBOLISMO VENOSO³ (INCLUINDO EMBOLISMO PULMONAR E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA), PANCREATITE³, LEUCOPENIA³,

(INCLUINDO NEUTROPENIA), TROMBOCITOPENIA³, HEPATITE³, ICTERÍCIA³, COMA DIABÉTICO³, CETOACIDOSE DIABÉTICA^{3,4}, HIPERCOLESTEROLEMIA^{3,8}, HIPERGLICEMIA³, HIPERTRIGLICERIDEMIA^{3,5,8}, RABDOMIÓLISE³, CONVULSÕES³, ALOPECIA³, PRIAPISMO³, ERUPÇÃO CUTÂNEA³, AUMENTO DA FOSFATASE ALCALINA³, AUMENTO DA BILIRRUBINA TOTAL³.

¹ CONFORME AVALIADO PELOS VALORES MENSURADOS DENTRO DA BASE DE DADOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS.

² EVENTO ADVERSO IDENTIFICADO NA BASE DE DADOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS.

³ EVENTO ADVERSO IDENTIFICADO A PARTIR DE RELATOS ESPONTÂNEOS PÓS-COMERCIALIZAÇÃO.

⁴ O TERMO COSTART É ACIDOSE DIABÉTICA.

⁵ O TERMO COSTART É HIPERLIPEMIA.

⁶ POR EX.: REAÇÃO ANAFILÁTICA, ANGIOEDEMA, PRURIDO OU URTICÁRIA.

⁷ POR EX.: DIAFORESE, NÁUSEA OU VÔMITO.

⁸ NÍVEIS ESPORÁDICOS DE COLESTEROL ≥ 240 mg/dl E NÍVEIS ESPORÁDICOS DE TRIGLICÉRIDES ≥ 1000 mg/dl FORAM MUITO RARAMENTE RELATADOS.

⁹ DIFERENÇAS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTES ENTRE OS 3 GRUPOS DE DOSE FORAM OBSERVADAS EM UM ÚNICO ESTUDO DE 8 SEMANAS, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, DE DOSE-FIXA, COMPARANDO AS DOSES DE 10, 20 E 40 mg/dia DE OLANZAPINA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA E TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO.

¹⁰ DURAÇÃO MÉDIA DE EXPOSIÇÃO DE 8 SEMANAS.

¹¹ DURAÇÃO MÉDIA DE EXPOSIÇÃO DE 12 SEMANAS.

PACIENTES COM MANIA RECEBENDO TERAPIA COMBINADA COM LÍTIO OU VALPROATO:

MUITO COMUNS ($\geq 10\%$): GANHO DE PESO, BOCA SECA, AUMENTO DE APETITE E TREMORES.

COMUNS (1-10%): DISTÚRPIO DA FALA.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas: Os sintomas mais comumente relatados em caso de superdose com olanzapina ($\geq 10\%$ de incidência) incluem: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, vários sintomas extrapiramidais e redução do nível de consciência, variando de sedação ao coma.

Outras seqüelas significantes do ponto de vista médico incluem *delirium*, convulsão, possível síndrome neuroléptica maligna, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas ($< 2\%$ dos casos de superdose) e parada cardiorrespiratória. Casos fatais foram descritos com superdoses agudas tão baixas quanto 450 mg de olanzapina por via oral, porém também foram relatados casos de sobrevida após uma superdose aguda de aproximadamente 2 g de olanzapina por via oral.

Tratamento: Não existe antídoto específico para olanzapina. A indução de êmese não é recomendada. Alguns procedimentos padrão podem ser indicados para o tratamento da superdose (isto é, lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado mostrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

O tratamento sintomático e a monitoração das funções orgânicas vitais devem ser instituídos de acordo com o quadro clínico, incluindo o tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e o suporte da função respiratória. Não usar adrenalina, dopamina ou outros agentes

simpatomiméticos com atividade beta-agonista, pois a estimulação beta pode piorar a hipotensão.

ARMAZENAGEM

O medicamento deve ser guardado à temperatura ambiente controlada (15 a 30°C), em sua embalagem original, protegido da luz e umidade. O prazo de validade do produto nestas condições de armazenamento é de 2 anos.

Esse produto é controlado pela portaria nº 344 de 12/05/1998 – Lista C1.
REGISTRO MS - 1.1260.0021

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Farm. Resp.: Márcia A. Preda - CRF-SP Nº 19189
Fabricação, validade e número do lote, vide cartucho

Fabricado por: PATHEON ITALIA S.P.A, Monza - Itália
Embalado por: LILLY PHARMA FERTIGUNG UND DISTRIBUTION GmbH & CO. KG,
Giessen - Alemanha

Distribuído por:
ELI LILLY DO BRASIL LTDA.
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP - Brasil
CNPJ 43.940.618/0001-44
Indústria Brasileira

