

**ZOPIX**  
(olanzapina)

EMS S/A

comprimidos revestidos

2,5 mg, 5 mg e 10 mg

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### ZOPIX

olanzapina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### USO ORAL

### USO ADULTO

### APRESENTAÇÕES:

olanzapina comprimido revestido de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 56, 60, 450 e 500 comprimidos revestidos.

### COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg de olanzapina contém:

excipiente\* q.s.p.....1 com rev

\*Excipiente: celulose microcristalina, lactose monohidratada, poloxâmer, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

ZOPIX é indicado para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e outras psicoses em adultos, nas quais sintomas positivos (exemplo: delírios, alucinações, alterações de pensamento, hostilidade e desconfiança) e/ou sintomas negativos (exemplo: afeto diminuído, isolamento emocional/social e pobreza de linguagem) são proeminentes. A olanzapina alivia também os sintomas afetivos secundários, comumente associados com esquizofrenia e transtornos relacionados. A olanzapina é eficaz na manutenção da melhora clínica durante o tratamento contínuo nos pacientes adultos que responderam ao tratamento inicial.

A olanzapina é indicada, em monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato, para o tratamento de episódios de mania aguda ou mistos de transtorno bipolar em pacientes adultos, com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclagem rápida. A olanzapina é indicada para prolongar o tempo de eutímia e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no transtorno bipolar.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Esquizofrenia

A eficácia da olanzapina oral no tratamento da esquizofrenia foi estabelecida em 2 estudos controlados de curto prazo (6 semanas) de pacientes internados que preenchem os critérios do DSM III-R (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) para esquizofrenia. Em um dos dois estudos, o medicamento comparador em um dos braços foi o haloperidol, mas no estudo não foram comparadas todas as doses clinicamente relevantes para ambos.

Vários instrumentos foram usados para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos nesses estudos, entre eles a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), um questionário com múltiplos itens de psicopatologia geral, usado tradicionalmente para avaliar os efeitos do tratamento na esquizofrenia. O fator de psicose da BPRS (desorganização conceitual, comportamento alucinatório, desconfiança 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 familiarizado com manifestações de esquizofrenia, sobre o estado clínico geral do paciente. Além disso, mais duas escalas foram empregadas: a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), na qual estão enquadrados os 18 itens da BPRS e a Escala para Avaliação dos Sintomas Negativos (SANS). Os resumos dos estudos clínicos apresentados abaixo focam nos seguintes parâmetros: PANSS total e/ou BPRS total; fator de psicose na BPRS; subescala negativa da PANSS ou 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 dose de 10 mg/dia (mas não a dose de 1 mg/dia) foi superior ao placebo na PANSS total (também na BPRS total extraída), 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 ± 2,5 mg/dia; 10,0 ± 2,5 mg/dia e 15,0 ± 2,5 mg/dia), os grupos de dose mais alta de olanzapina (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.

(3) Em um estudo de longo prazo com pacientes adultos ambulatoriais 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 pacientes foram randomizados para continuar com as doses de olanzapina (intervalo de 10 a 20 mg/dia) ou com placebo. O período de acompanhamento para observar os pacientes quanto à recidiva, definida como o aumento dos sintomas positivos na BPRS ou hospitalização, foi planejado para 12 meses. Contudo, ocorreu a interrupção antecipada do estudo devido a um excesso das recidivas com placebo, comparadas às recidivas com olanzapina. A olanzapina foi superior ao placebo no período para recidiva, o principal desfecho clínico avaliado neste estudo. Portanto, a olanzapina foi mais efetiva do 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.

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

#### Mania (mania pura ou mista)

**Monoterapia:** a eficácia da olanzapina oral no tratamento dos episódios maníacos agudos ou mistos foi estabelecida em dois estudos de curto prazo (um de 3 semanas e um de 4 semanas), placebo-controlados, em pacientes que reuniram os critérios para Transtorno Bipolar tipo 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 foi a Escala de Mania 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, elevação do humor, fala elevada, atividade aumentada, aumento da libido, transtorno da fala/pensamento, conteúdo de pensamento, aparência e discernimento) em uma escala de 0 (sem

características de mania) a 60 (pontuação máxima). O principal desfecho clínico foi a redução da 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 de (5-20 mg/dia, 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 de 5-20 mg/dia, iniciando com 15 mg/dia, a olanzapina foi superior ao placebo na redução da pontuação total da Y-MRS.
- (3) Em outro estudo, 361 pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para mania ou episódio misto de transtorno bipolar e que apresentaram resposta clínica à olanzapina de 5 a 20 mg/dia na fase inicial aberta do tratamento (duração média aproximada de duas semanas), 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-cego 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 a diminuição da pontuação total da escala Y-MRS  $\leq 12$  e da escala de Hamilton de Avaliação da Depressão (HAM-D 21)  $\leq 8$ . As recaídas durante a fase duplo-cego foram definidas como o aumento na pontuação das escalas Y-MRS ou HAM-D 21  $\geq 15$ , ou a 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 com lítio ou valproato:** a eficácia do uso de olanzapina oral concomitantemente com lítio ou valproato no tratamento dos episódios maníacos agudos foi estabelecida em dois estudos controlados em pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para Transtorno Bipolar tipo 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 ambulatoriais em tratamento com lítio ou valproato, inadequadamente controlados com relação aos sintomas maníacos ou mistos, foram randomizados para receber olanzapina ou placebo, em combinação com o tratamento original. A olanzapina (em intervalo de dose de 5-20 mg/dia, iniciando com 10 mg/dia) combinada com lítio ou valproato (em 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 isolados na redução da pontuação total da Y-MRS.
- (2) Em um segundo estudo de combinação, placebo-controlado, de 6 semanas, 169 pacientes ambulatoriais em 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 o seu tratamento original. A olanzapina (em intervalo de dose de 5-20 mg/dia, iniciando com 10 mg/dia) combinada com lítio ou valproato (em 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 isolados na redução da pontuação total da Y-MRS.

#### **Prevenção de recorrência no transtorno bipolar**

A eficácia e a segurança da olanzapina na prevenção da recorrência no transtorno bipolar foram investigadas em quatro estudos randomizados, duplo-cegos e controlados. Em cada estudo, a olanzapina foi administrada por via oral, na forma de comprimidos ou cápsulas, em dose de 5 a 20 mg/dia. As doses de lítio (300 a 1.800 mg/dia) e de valproato (500 a 2.500 mg/dia) foram ajustadas para manter níveis terapêuticos plasmáticos seguros.

O primeiro estudo procurou estabelecer a não inferioridade da olanzapina *versus* lítio em termos de incidência da recorrência sintomática para pacientes em remissão sintomática de mania e depressão.

Pela definição de recorrência (incluindo hospitalização), os pacientes tratados com olanzapina tiveram uma incidência estatisticamente inferior de recorrência bipolar (31,3% *versus* 42,5%;  $p=0,02$ ) e de recorrência de mania (13,8% *versus* 26,6%;  $p=0,001$ ), quando comparados aos pacientes tratados com lítio. Os pacientes tratados com olanzapina também demonstraram um período estatisticamente mais longo até a recorrência de transtorno bipolar ou mania do que os pacientes tratados com lítio. Além disso, a olanzapina foi tão eficaz quanto o lítio em prolongar o período de uma recorrência depressiva. A taxa de recorrência e o período até sua ocorrência foram estatisticamente mais favoráveis para os pacientes tratados com olanzapina do que para os pacientes tratados com lítio.

O segundo estudo, de 47 semanas, procurou estabelecer a superioridade da olanzapina *versus* placebo em termos do tempo até a recorrência sintomática para pacientes em remissão sintomática de mania e depressão. Esse estudo mostrou que o tempo até uma recorrência para mania ou depressão foi estatisticamente maior para a olanzapina do que para o placebo (174 dias para olanzapina e 22 dias para placebo). Os pacientes tratados com olanzapina tiveram taxas estatisticamente menores de recorrência para mania (16,4%) quando comparadas ao placebo (41,2%), e para depressão (34,7% para olanzapina *versus* 47,8% para o placebo).

O terceiro estudo procurou estabelecer a superioridade da olanzapina mais um estabilizador do humor (lítio ou valproato) *versus* placebo mais um estabilizador do humor, em termos do tempo até a recorrência síndrômica para pacientes em remissão síndrômica de mania e depressão. Para as análises usando a definição comum de recorrência sintomática, a incidência de recorrência de mania isolada foi estatisticamente menor para o grupo de tratamento com olanzapina mais estabilizador do humor do que para o grupo de tratamento com placebo mais estabilizador do humor. Esses dados demonstram a utilidade da olanzapina não apenas em monoterapia, mas também em combinação com lítio ou valproato, para tratamento de prevenção da recorrência no transtorno bipolar.

O quarto estudo, duplo-cego, randomizado, de 47 semanas, comparou a olanzapina ao divalproato. Nesse estudo, a olanzapina mostrou-se estatisticamente mais eficaz do que o divalproato em reduzir a sintomatologia maníaca ( $p=0,002$ ). Além disso, o tempo até a remissão sintomática de mania foi significativamente menor para a olanzapina do que para o divalproato (14 dias para olanzapina e 62 dias para divalproato;  $p=0,047$ ).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Descrição:** a olanzapina é uma droga antipsicótica atípica que pertence à classe das tienobenzodiazepinas. A designação química é 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 312,44. Apresenta-se como um sólido cristalino amarelo, que é praticamente insolúvel em água.

#### **Propriedades Farmacológicas:**

**Farmacodinâmica:** a olanzapina é uma droga antipsicótica com perfil farmacológico amplo, através da ação em vários sistemas de receptores. Em estudos pré-clínicos, a olanzapina demonstrou afinidade pelos receptores de serotonina 5HT<sub>2A/C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; muscarínicos M<sub>1-5</sub>;  $\alpha_1$ -adrenérgico e histamina H<sub>1</sub>.

Os estudos de comportamento em animais sobre os 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<sub>2</sub>, bem como maior atividade *in vivo*, comparada à afinidade e atividade para o receptor da dopamina D<sub>2</sub>. 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 resultado indicativo de efeitos motores adversos. Ao contrário de outras drogas antipsicóticas, a olanzapina aumenta a resposta em um teste “ansiolítico”.

Em dois dos dois estudos controlados com placebo e em dois dos três estudos controlados comparativos, com mais de 2.900 pacientes esquizofrênicos com sintomas positivos e negativos, a olanzapina foi associada a melhoras significativamente maiores tanto dos sintomas negativos quanto dos positivos.

**Farmacocinética:** a olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas em 5 a 8 horas. A absorção não é afetada por alimentos. 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 hematoencefálica. 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.

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

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi cerca de 93% em uma faixa de concentração de 7 a 1.000 ng/mL. A olanzapina está ligada predominantemente à albumina e à  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida.

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

Não houve diferença significativa na meia-vida média de eliminação ou no *clearance* da olanzapina em pacientes com insuficiência renal grave, comparando-se aos pacientes com função renal normal. Aproximadamente 57% da olanzapina radioativamente marcada é excretada na urina, principalmente como metabólitos.

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

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.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

A olanzapina é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da formulação do medicamento.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Síndrome neuroléptica maligna (SNM):** a SNM é um conjunto de sintomas complexos e potencialmente fatais, associada aos medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina. As manifestações clínicas da SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinofosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença inexplicada de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas, incluindo a olanzapina.

**Discinesia tardia:** em estudos comparativos com haloperidol por mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada a uma incidência menor, mas estatisticamente significativa, de discinesia proveniente do tratamento. Contudo, como o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a 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. Esses sintomas podem piorar temporariamente ou aparecerem após a interrupção do tratamento.

**Síndrome DRESS (Reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos):** a síndrome tem sido relatada com exposição à olanzapina, consistindo de uma combinação de três ou mais dos seguintes eventos: reação cutânea (por exemplo, rash cutâneo ou dermatite esfoliativa), eosinofilia, febre, linfadenopatia e uma ou mais complicações sistêmicas, tais como hepatite, nefrite, pneumonite, miocardite e pericardite. Em caso de suspeita de DRESS, descontinuar o tratamento com olanzapina.

**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, bem como casos muito raros de insuficiência hepática mista ou colestática.

**Hiperglicemia e diabetes mellitus:** em pacientes com esquizofrenia, ocorre aumento na prevalência de diabetes. Assim como com outros antipsicóticos, alguns sintomas como hiperglicemia, diabetes, exacerbação de diabetes preexistente, cetoacidose e coma diabético foram relatados. Recomenda-se monitoramento clínico apropriado em todos os pacientes, particularmente em pacientes com diabetes e que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes (ver seção REAÇÕES ADVERSAS).

**Alterações dos lipídios:** em estudos clínicos placebo-controlados, alterações indesejáveis dos lipídios foram observadas 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 adequado (ver seção REAÇÕES ADVERSAS).

**Morte cardíaca:** em um estudo retrospectivo observacional, pacientes tratados com antipsicóticos atípicos (incluindo olanzapina) ou antipsicóticos típicos tiveram aumento semelhante, dose-relacionada, de morte súbita cardíaca presumida (MSC), comparado com os não usuários de antipsicóticos (aproximadamente duas vezes o risco do que para não usuários). Em dados pós-comercialização relatados com olanzapina, o evento MSC foi muito raramente relatado.

**Eventos adversos cerebrovasculares (EAC), incluindo acidente vascular cerebral, em pacientes idosos com demência:** eventos adversos cerebrovasculares (exemplo: acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório), incluindo morte, foram relatados em estudos com pacientes idosos com psicose associada à demência. Em estudos placebo-controlados, houve uma maior 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 relacionados ao risco elevado de EAC (exemplo: histórico de EAC ou ataque isquêmico transitório, hipertensão e tabagismo) e apresentaram condições médicas concomitantes e/ou medicamentos concomitantes tendo associação temporal com os EAC. **A olanzapina não está aprovada para o tratamento de pacientes com psicose associada à demência.**

**Convulsões:** a olanzapina deve ser usada cuidadosamente em pacientes com histórico de convulsões ou que estão sujeitos a fatores que possam diminuir o limiar convulsivo. Convulsões foram raramente relatadas em tais pacientes, quando tratados com olanzapina.

**Atividade anticolinérgica:** a experiência durante os estudos clínicos mostrou 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 para pacientes com hipertrofia prostática, íleo paralítico, glaucoma de ângulo estreito ou condições relacionadas clinicamente significativas.

**Antagonismo dopaminérgico:** a olanzapina exibe antagonismo à dopamina *in vitro* e, em teoria, pode antagonizar os efeitos da levodopa e dos agonistas da dopamina, assim como outras drogas antipsicóticas.

**Atividade geral no sistema nervoso central (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 placebo-controlados, mostraram que não há diferenças estatisticamente significativas na proporção de pacientes recebendo olanzapina/placebo que apresentaram alterações potencialmente importantes nos parâmetros do eletrocardiograma (ECG), incluindo intervalos QT, QTC (correção Fridericia) e PR. O uso de olanzapina foi associado ao aumento médio na frequência cardíaca (adulto: mais de 2,4 batimentos por minuto, comparado a nenhuma alteração em pacientes que utilizaram placebo). Esta pequena tendência à taquicardia pode estar relacionada ao potencial da olanzapina em induzir alterações ortostáticas.

**Hipotensão ortostática:** a olanzapina pode induzir hipotensão ortostática associada a vertigem, taquicardia, bradicardia e, em alguns pacientes, síncope, especialmente durante o período inicial de titulação da dose, provavelmente refletindo suas propriedades de antagonista  $\alpha$ -1 adrenérgico. Os riscos de hipotensão ortostática e síncope podem ser minimizados ao se adotar uma terapia inicial com 5 mg de olanzapina administrada uma vez ao dia. Se ocorrer hipotensão, uma titulação mais gradual para a dose-alvo deve ser considerada.

#### **Uso em idosos e outros grupos de risco**

**Pacientes com acometimento hepático de diversas naturezas:** devem ser tomadas precauções em pacientes com TGP e/ou TGO elevadas, com sinais e sintomas de insuficiência hepática, 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 seguintes tipos de pacientes:

- aqueles que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos;
- com história de depressão/toxicidade da medula óssea, induzida por drogas;
- com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, radioterapia ou quimioterapia, e
- com hipereosinofilia ou doença mieloproliferativa.

**Uso geriátrico:** dos 2.500 pacientes que participaram dos estudos clínicos com olanzapina pré-comercialização, 11% (263) tinham 65 anos ou mais. Em pacientes esquizofrênicos, não há indícios de diferença de tolerabilidade à olanzapina entre pacientes idosos e jovens. Os pacientes idosos com psicose relacionada à demência, tratados com olanzapina, têm risco aumentado de morte quando comparado ao placebo. Em um estudo clínico placebo-controlado com pacientes com psicose relacionada à demência, houve maior incidência de eventos adversos cerebrovasculares (exemplo: acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório) nos pacientes tratados com olanzapina comparados aos tratados com placebo. A olanzapina não está aprovada para o tratamento de pacientes com psicose relacionada à demência. Também, na presença de fatores que possam diminuir a *clearance* farmacocinética ou aumentar a resposta farmacodinâmica à olanzapina, deve-se levar em consideração uma dose inicial mais baixa para os pacientes idosos.

**Segurança em pacientes idosos com psicose associada à demência:** em pacientes idosos, com psicose associada à demência, não foi estabelecida a eficácia da olanzapina. Em estudos clínicos placebo-controlados em pacientes idosos com psicose associada à demência, a incidência de morte foi significativamente maior nos pacientes tratados com a olanzapina em comparação aos tratados com placebo (3,5% *versus* 1,5%, respectivamente). Os fatores de risco que podem predispor ao aumento da mortalidade nestes pacientes tratados com olanzapina incluem: faixa etária  $\geq$  80 anos, sedação, uso concomitante de benzodiazepínicos ou presença de condições respiratórias (exemplo: pneumonia, com ou sem aspiração).

**Este medicamento contém LACTOSE. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem intolerância à lactose.**

**Carcinogênese, 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 ao aumento da 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 incluíram 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 estrais 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 dos 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 ao 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 sanguíneas 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 notificar seu médico se ficarem grávidas ou se pretenderem engravidar durante o tratamento com olanzapina. Dado que a experiência em humanos é limitada, olanzapina deve ser usada na gravidez somente se os potenciais benefícios para a gestante justificarem os riscos potenciais para o feto.

**Lactação:** em um estudo em mulheres saudáveis e 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 amamentar no caso de estarem recebendo olanzapina.

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:** devido ao fato da olanzapina poder causar sonolência, os pacientes devem ser alertados quando operarem máquinas, incluindo veículos motorizados, enquanto estiverem em tratamento com olanzapina.

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Potencial de interação de outras drogas com a olanzapina:** o metabolismo da olanzapina pode ser afetado pelos inibidores ou indutores das isoenzimas do citocromo P450, especificamente a atividade da CYP1A2. O clearance da olanzapina foi aumentado pelo tabagismo e coadministração de carbamazepina. Tabagismo e carbamazepina induzem a atividade da CYP1A2. Inibidores potentes da atividade da CYP1A2 podem diminuir o clearance da olanzapina. A olanzapina não é um potente inibidor da atividade da CYP1A2. A farmacocinética da teofilina, uma droga principalmente metabolizada pela CYP1A2, não é alterada pela olanzapina.

Também foram estudados os efeitos de drogas que provavelmente alterariam a absorção da olanzapina oral.

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 diários por 8 dias) causa um aumento médio de 16% na concentração máxima de olanzapina e diminuição média de 16% no clearance de olanzapina. A magnitude do impacto deste fator é pequena em relação à variabilidade entre os indivíduos e, portanto, a alteração da dose não é rotineiramente recomendada.

A fluvoxamina, um inibidor da CYP1A2, diminui o clearance de olanzapina. Isto resulta no aumento médio da  $C_{máx}$  da olanzapina após a fluvoxamina em 54% das mulheres não fumantes e em 77% de homens fumantes. O aumento médio da AUC da olanzapina é 52% e 108%, respectivamente. Doses menores de olanzapina devem ser consideradas em pacientes em tratamento concomitante com fluvoxamina.

**Potencial de interação da olanzapina com outras drogas:** em estudos clínicos com doses únicas de olanzapina, não foi evidente a inibição do metabolismo de imipramina ou seu metabólito desipramina (CYP2D6 ou CYP3A/1A2), varfarina (CYP2C19), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e CYP2C19). A olanzapina também não mostrou interação quando coadministrada com lítio ou biperideno.

Em estudos in vitro com microsossomos hepáticos humanos, a olanzapina demonstrou pequeno potencial de inibir as isoenzimas do citocromo P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A.

Estudos in vitro usando microsossomos hepáticos humanos mostraram que a olanzapina tem pequeno potencial de inibir a glucuronidação do valproato, que é a 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 equilíbrio de valproato no plasma. Portanto, a administração concomitante de olanzapina e valproato não requer ajuste na dose de valproato.

A absorção da olanzapina não é afetada por alimentos.

As concentrações de equilíbrio de olanzapina não têm efeito na farmacocinética do etanol. No entanto, podem ocorrer efeitos farmacológicos aditivos, como o aumento de sedação, quando o etanol é ingerido junto com a olanzapina.

O paciente deve ser aconselhado a informar seu médico caso esteja utilizando, planeja utilizar ou tenha parado de utilizar medicamento sob prescrição médica ou não, incluindo fitoterápicos, uma vez que existe potencial de interação.

Nenhum estudo clínico foi conduzido para avaliar possíveis interações entre olanzapina e testes laboratoriais e não laboratoriais. Não há conhecimento de interações entre olanzapina e testes laboratoriais e não laboratoriais.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 a 30°C). Proteger 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 24 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas do produto:**

ZOPIX comprimidos revestidos de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg: comprimido revestido na cor branca, circular e biconvexo.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ZOPIX deve ser administrado por via oral independentemente das refeições.

**Esquizofrenia e transtornos relacionados em adultos:** a dose inicial recomendada da olanzapina é de 10 mg administrada uma vez ao dia, independentemente das refeições, já que a absorção não é afetada pelo alimento. A dose diária deve ser ajustada de acordo com a evolução clínica, dentro da faixa de 5 a 20 mg diários. O aumento de dose acima da dose diária de rotina de 10 mg só é recomendado após avaliação clínica apropriada.

**Mania aguda associada ao transtorno bipolar em adultos:** a dose inicial recomendada da olanzapina é de 15 mg administrada uma vez ao dia em monoterapia, ou de 10 mg administrada uma vez ao dia em combinação com lítio ou valproato, independentemente das refeições, já que a absorção não é afetada pelo alimento. A dose diária deve ser ajustada de acordo com a evolução clínica, dentro da faixa de 5 a 20 mg diários. O aumento de dose acima da dose diária sugerida só é recomendado após avaliação clínica apropriada e geralmente deve ocorrer em intervalos não inferiores a 24 horas.

**Prevenção de recorrência do transtorno bipolar em adultos:** pacientes que já estavam recebendo olanzapina para tratamento de mania aguda, devem inicialmente continuar o tratamento com a mesma dose, para a manutenção do tratamento de transtorno bipolar. A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia para os pacientes que já estão em remissão. A dose diária pode ser subsequentemente ajustada com base na condição clínica individual, dentro da variação de 5 a 20 mg/dia. A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, já que a absorção não é afetada pelo alimento.

**Considerações gerais sobre posologia oral em populações especiais:**

Dose para pacientes idosos: uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) pode ser considerada para pacientes idosos ou quando fatores clínicos justificarem.

Dose para pacientes com disfunção hepática ou renal: Uma dose inicial de 5 mg deve ser considerada para pacientes com disfunção hepática moderada ou renal grave. O aumento da dose deve ser feito com cautela.

Pode ser considerada uma dose inicial mais baixa em pacientes que exibem uma combinação de fatores (sexo feminino, idosos, não tabagista) que podem diminuir o metabolismo da olanzapina.

O uso de olanzapina oral em monoterapia não foi estudado em pacientes menores de 13 anos de idade.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Peso

Em estudos clínicos, o ganho de peso médio foi maior em pacientes tratados com olanzapina do que com placebo. Foi observado um ganho de peso clinicamente significativo em todas as categorias de índice de massa corporal (IMC) basal.

Em estudos de longo prazo (no mínimo 48 semanas) com olanzapina, tanto a magnitude de ganho de peso quanto a proporção de pacientes tratados com olanzapina que apresentaram ganho de peso clinicamente significativo foram maiores do que em estudos de curta duração. A porcentagem de pacientes que ganharam  $\geq 25\%$  do peso corporal basal em exposição por longo período foi muito comum ( $> 10\%$ ).

### Glicemia

Nos estudos clínicos (de até 52 semanas) em adultos, a olanzapina foi associada a uma alteração média maior na glicemia em relação ao placebo.

A diferença nas alterações médias entre os grupos olanzapina e placebo foi maior em pacientes com evidências de desregulação da glicemia na avaliação inicial basal (incluindo aqueles diagnosticados com diabetes mellitus ou com quadro sugestivo de hiperglicemia), e estes pacientes tiveram um aumento maior na HbA1c quando comparados ao placebo.

A proporção de pacientes que apresentaram alteração no nível da glicemia basal de normal ou limítrofe para elevado aumentou ao longo do tempo. Em uma análise dos pacientes que completaram 9-12 meses da terapia com olanzapina, a taxa de aumento da glicose sanguínea média reduziu depois de aproximadamente 6 meses.

### Lipidemia

Nos estudos clínicos de até 12 semanas de duração em adultos, os pacientes tratados com olanzapina tiveram um aumento médio dos níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides de jejum, comparados aos pacientes tratados com placebo.

Os aumentos médios nos valores da lipidemia de jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicérides) foram maiores em pacientes sem evidência de desregulação lipídica na avaliação inicial basal.

Com relação ao colesterol HDL de jejum, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre pacientes tratados com olanzapina e pacientes tratados com placebo. A proporção de pacientes com alterações no colesterol total, colesterol LDL ou triglicérides, de normal ou limítrofe para elevado, ou alterações no colesterol HDL, de normal ou limítrofe para baixo, foi maior nos estudos de longa duração (no mínimo 48 semanas) quando comparado aos estudos de curta duração. Em uma análise dos pacientes que completaram 12 meses de terapia, o colesterol total médio fora do jejum não aumentou mais depois de aproximadamente 4 - 6 meses.

### Prolactina

Em um estudo clínico controlado (mais de 12 semanas), elevações na prolactina foram observadas em 30% dos pacientes tratados com olanzapina quando comparados a 10,5% dos tratados com placebo. Na maioria desses pacientes, a elevação foi leve.

Em pacientes com esquizofrenia, eventos adversos relacionados à menstruação, potencialmente associados ao aumento<sup>1</sup> de prolactina, foram comuns ( $< 10\%$  e  $> 1\%$ ), enquanto os eventos adversos relacionados à função sexual e à mama foram incomuns ( $< 1\%$  e  $> 0,1\%$ ). Durante o tratamento de pacientes com outras doenças mentais<sup>2</sup>, eventos adversos relacionados à função sexual, potencialmente associados à elevação da prolactina, foram comuns ( $< 10\%$  e  $> 1\%$ ), enquanto os eventos adversos relacionados à menstruação e à mama foram incomuns ( $< 1\%$  a  $> 0,1\%$ ).

<sup>(1)</sup> Análises dos tratamentos dos eventos adversos emergentes - até 52 semanas de tratamento.

<sup>(2)</sup> Depressão Bipolar, Depressão Psicótica, Transtorno de Personalidade Limítrofe e Mania Bipolar.

### Transaminases hepáticas

Elevações transitórias e assintomáticas das transaminases hepáticas TGP e TGO foram observadas ocasionalmente.

### Eosinofilia

Eosinofilia assintomática foi ocasionalmente observada.

### Efeitos adversos em 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 ( $> 10\%$ ) relacionados ao uso da olanzapina foram marcha anormal e queda. Os efeitos indesejáveis comuns ( $< 10\%$  e  $> 1\%$ ) associados ao uso da olanzapina 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 à doença de Parkinson, a piora dos sintomas parkinsonianos (o termo COSTART é síndrome extrapiramidal) foi relatada muito comumente ( $> 10\%$ ) e com maior frequência do que com o placebo. Alucinações também foram muito comumente relatadas ( $> 10\%$ ) e com maior frequência do que com o placebo. Nesses estudos, foi necessário que os pacientes estivessem estáveis à dose eficaz mais baixa de medicamentos antiparkinsonianos (agonista da dopamina) antes do início do estudo e permanecessem com as mesmas doses e medicações antiparkinsonianas ao longo do estudo. A olanzapina foi iniciada na dose de 2,5 mg/dia e titulada até a 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.

**Reação muito comum (> 10 %):** ganho de peso<sup>1,9,10</sup>, ganho de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal<sup>1,11</sup>, hipotensão ortostática<sup>1</sup>, sonolência<sup>2</sup> e aumento da prolactina<sup>1,9,10</sup>.

Colesterol total de jejum<sup>1,11</sup>: limítrofe a elevado ( $\geq 200$  mg/dL e  $< 240$  mg/dL a  $\geq 240$  mg/dL).

Triglicérides de jejum<sup>1</sup>: limítrofe a elevado ( $\geq 150$  mg/dL e  $< 200$  mg/dL a  $\geq 200$  mg/dL).

Glicemia de jejum<sup>1</sup>: limítrofe a elevada ( $\geq 100$  mg/dL e  $< 126$  mg/dL a  $\geq 126$  mg/dL).

**Reação comum (> 1% e < 10%):** astenia<sup>2</sup>, pirexia<sup>2</sup>, ganho de peso  $\geq 15\%$  do peso corporal basal<sup>1,12</sup>, fadiga<sup>2,9</sup>, constipação<sup>2</sup>, boca seca<sup>2</sup>, aumento do apetite<sup>2</sup>, edema periférico<sup>2</sup>, artralgia<sup>2</sup>, acatisia<sup>2</sup>, tontura<sup>2,9</sup>, aumento da TGO<sup>1</sup>, aumento da TGP<sup>1</sup>, aumento da fosfatase alcalina<sup>1</sup>, glicosúria<sup>1</sup>, aumento da  $\gamma$ -glutamyltransferase (U/L)<sup>1</sup>, aumento do ácido úrico ( $\mu\text{mol/L}$ )<sup>1</sup>, eosinofilia<sup>1</sup> e leucopenia<sup>1</sup> (incluindo neutropenia).

Colesterol total de jejum<sup>1</sup>: normal a elevado ( $< 200$  mg/dL a  $\geq 240$  mg/dL).

Triglicérides de jejum<sup>1,10</sup>: normal a elevado ( $< 150$  mg/dL a  $\geq 200$  mg/dL).

Glicemia de jejum<sup>1</sup>: normal a elevada ( $< 100$  mg/dL a  $\geq 126$  mg/dL).

**Reação incomum (> 0,1% e < 1%):** reação de fotossensibilidade<sup>2</sup>, bradicardia<sup>2</sup>, distensão abdominal<sup>2</sup>, hipersecreção salivar<sup>13</sup>, amnésia<sup>2</sup> síndrome das pernas inquietas<sup>13</sup>, epistaxe<sup>2</sup> e gagueira<sup>3,14</sup>.

**Reação rara (> 0,01% e < 0,1%):** hepatite<sup>3</sup>, hiperglicemia<sup>3</sup>, convulsão<sup>3</sup> e erupção cutânea<sup>3</sup>.

**Reação muito rara (< 0,01%):** reação alérgica<sup>3,6</sup>, reação de descontinuação do medicamento<sup>3,7</sup>, tromboembolismo venoso<sup>3</sup> (incluindo embolismo pulmonar e trombose venosa profunda), pancreatite<sup>3</sup>, trombocitopenia<sup>3</sup>, icterícia<sup>3</sup>, coma diabético<sup>3</sup>, cetoacidose diabética<sup>3,4</sup>, hipercolesterolemia<sup>3,8</sup>, hipertrigliceridemia<sup>3,5,8</sup>, rabdomiólise<sup>3</sup>, alopecia<sup>3</sup>, reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)<sup>3</sup>, priapismo<sup>3</sup>, incontinência urinária<sup>3</sup>, retenção urinária<sup>3</sup>, aumento da bilirrubina total<sup>3</sup> e aumento dos níveis de creatinofosfoquinase sanguínea<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Conforme avaliado pelos valores mensurados dentro da base de dados dos estudos clínicos.

<sup>2</sup> Evento adverso identificado na base de dados dos estudos clínicos.

<sup>3</sup> Evento adverso identificado a partir de relatos espontâneos pós-comercialização.

<sup>4</sup> O termo COSTART é acidose diabética.

<sup>5</sup> O termo COSTART é hiperlipidemia.

<sup>6</sup> Por exemplo: reação anafilactoide, angioedema, prurido ou urticária.

<sup>7</sup> Por exemplo: diaforese, náusea ou vômito.

<sup>8</sup> Níveis esporádicos de colesterol  $\geq 240$  mg/dL e níveis esporádicos de triglicérides  $\geq 1.000$  mg/dL foram muito raramente relatados.

<sup>9</sup> Diferenças estatisticamente significativas 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 oral em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.

<sup>10</sup> Diferença estatisticamente significativa entre grupos de dose foram observadas nas 24 semanas de dose fixa, comparando 150 mg/2 semanas, 405 mg/4 semanas e 300 mg/2 semanas de embonato de olanzapina em pacientes com esquizofrenia. Para triglicérides, esta diferença de doses comparadas foi observada para níveis normais de colesterol que aumentaram para alto nível ( $< 150$  mg/dL a  $\geq 200$  mg/dL).

<sup>11</sup> Duração média de exposição de 8 semanas.

<sup>12</sup> Duração média de exposição de 12 semanas.

<sup>13</sup> Evento adverso identificado a partir de relatos espontâneos pós-comercialização com a frequência determinada usando a base de dados dos estudos clínicos de olanzapina.

<sup>14</sup> Gagueira foi estudada apenas em formulações oral e injeção de longa ação.

Eventos adversos observados durante os estudos clínicos em pacientes com mania bipolar recebendo terapia combinada com lítio ou valproato.

**Reação muito comum (> 10%):** ganho de peso, boca seca, aumento de apetite e tremores.

**Reação comum (> 1% e < 10%):** distúrbio da fala.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

**Sinais e Sintomas:** os sintomas mais comumente relatados (> 10% de incidência) em caso de superdosagem com olanzapina incluem: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, vários sintomas extrapiramidais e redução do nível de consciência, variando da sedação ao coma. Outras consequências significativas do ponto de vista médico incluem *delirium*, convulsão, possível síndrome neuroléptica maligna, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas (< 2% dos casos de superdosagem) e parada cardiorrespiratória. Casos fatais foram descritos com superdosagens agudas tão baixas quanto 450 mg de olanzapina por via oral, porém também foram relatados casos de sobrevida após superdosagem aguda de aproximadamente 2 g de olanzapina por via oral.

**Tratamento:** não existe antídoto específico para olanzapina. A indução de vômito não é recomendada. Alguns procedimentos padrões podem ser usados no caso de superdosagem, como lavagem gástrica e administração de carvão ativado. A administração concomitante de carvão ativado mostrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina de 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.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III - DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº. 1.0235.1317.

Farm. Resp. Dra. Telma Elaine Spina

CRF SP 22.234

**Registrado, fabricado e embalado por:** EMS S/A

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08 - Chácara Assay

CEP 13186-901, Hortolândia/SP

CNPJ: 57.507.378/0003-65

**INDÚSTRIA BRASILEIRA**

**OU**

**Para a concentração de 5 mg e 10 mg**

**Registrado por:** EMS S/A

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08 - Chácara Assay

CEP 13186-901, Hortolândia/SP

CNPJ: 57.507.378/0003-65

**INDÚSTRIA BRASILEIRA**

**Fabricado por:** Novamed Fabricação de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Manaus/AM.

**Embalado por:** EMS S/A

Hortolândia/SP

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



[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/11/2019	3073916/19-1	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	olanzapina comprimido revestido de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 56, 60, 450 e 500 comprimidos revestidos.
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	olanzapina comprimido revestido de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 56, 60, 450 e 500 comprimidos revestidos.