

# olanzapina



## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 2,5mg, 5mg ou 10mg.  
Embalagem contendo 7, 14, 28, 56, 60 ou 500 (Embalagem Hospitalar)

### Composição:

Cada comprimido revestido de 2,5mg contém:  
olanzapina.....2,5 mg  
excipiente\* q.s.p.....1 com. rev.

Cada comprimido revestido de 5,0mg contém:  
olanzapina.....5 mg  
excipiente\* q.s.p.....1 com. rev.

Cada comprimido revestido de 10mg contém:  
olanzapina.....10 mg  
excipiente\* q.s.p.....1 com. rev.  
\* celulose microcristalina, lactose monohidratada, poloxamer, croscaramelante, estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, água purificada.

### USO ADULTO

#### USO ORAL

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Como este medicamento funciona?** O olanzapina é um medicamento classificado como antipsicótico e que age no Sistema Nervoso Central, ocasionando a melhora dos sintomas em pacientes com esquizofrenia e outras doenças mentais (psicoses), e das fases de mania (euforia) do transtorno afetivo bipolar. Além disso, nos pacientes com transtorno afetivo bipolar, previne novas fases de mania e depressão.

**Por que este medicamento foi indicado?** O olanzapina é indicado para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e outras doenças mentais (psicoses) onde sintomas positivos (ex.: delírios, alucinações, alterações de pensamento, hostilidade e desconfiança) e/ou sintomas negativos (ex.: afeto diminuído, isolamento emocional e social, pobreza de linguagem) são proeminentes. O olanzapina alivia também os sintomas e efeitos secundários comumente associados com esquizofrenia e transtornos relacionados. Olanzapina é eficaz na manutenção da melhora clínica durante o tratamento contínuo nos pacientes que responderam ao tratamento inicial.

Olanzapina em monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato, é indicado para o tratamento de episódios de mania aguda ou mistos do transtorno bipolar, com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclo rápido. O olanzapina é indicado para prolongar o tempo entre os episódios e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no transtorno bipolar.

**Quando não deve usar este medicamento?** Não deve ser usado por pacientes alérgicos à olanzapina ou a qualquer um dos componentes da fórmula do medicamento. O desenvolvimento de síndrome neurológica maligna (SNM), uma síndrome complexa e potencialmente fatal, associado com olanzapina. Portanto, o aparecimento de sinais e/ou sintomas associados a essa síndrome exige descontinuação do tratamento com olanzapina.

O uso de olanzapina 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 o olanzapina.

O olanzapina 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 (leo paratístico), glaucoma de ângulo fechado (uma doença que atinge os olhos) ou condições relacionadas; pacientes que tenham anteriormente contagens de células brancas do sangue baixas; pacientes com 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 sintomas de insuficiência hepática ou outras doenças que afetam 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 olanzapina, 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 olanzapina não foi estabelecida e, durante estudos clínicos com olanzapina, ocorreram eventos adversos cerebrovasculares (ex. derrame cerebral). Entretanto, todos os pacientes que apresentaram estes tipos de eventos tinham fatores de riscos preexistentes conhecidos para os mesmos. Foi observado um aumento na ocorrência de mortes nesta população em especial, contudo também havia fatores de risco preexistentes para o aumento da mortalidade. Outros eventos observados nesta classe de pacientes foram: marcha anormal, quedas, incontinência urinária e pneumonia.

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

O olanzapina poderá interagir com os seguintes medicamentos: inibidores ou indutores das isoenzimas do citocromo P450, carbamazepina, inibidores do CYP1A2, como fluvoxamina, 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 olanzapina for administrado em combinação com drogas que agem no Sistema Nervoso Central, incluindo o álcool. O hábito de fumar pode interferir no tratamento com olanzapina.

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

**Este medicamento é contraindicado na faixa etária de pacientes menores de 18 anos.**

**Informe a seu médico se você estiver usando 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.**

#### Como devo usar este medicamento?

**Administração oral:** olanzapina é apresentado na forma de comprimidos revestidos de coloração amarela e deve ser administrado por via oral, podendo ser tomado independentemente das refeições. Não administrar mais de uma dose de olanzapina por dia, exceto se prescrito pelo médico para períodos de 24 horas. Caso o paciente deixe de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que possível.

Dose para pacientes com esquizofrenia e transtornos relacionados: A dose inicial recomendada de olanzapina é de 10 mg, administrada uma vez ao dia, independentemente das refeições. A dose diária deve ser ajustada de acordo com a evolução clínica, dentro da faixa de 5 a 20 mg. O aumento da dose diária acima daquela de rotina (10 mg) só é recomendado após avaliação médica.

Dose para pacientes com mania aguda associada ao transtorno bipolar: A dose inicial recomendada de 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. 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 daquela sugerida pelo médico é recomendado após avaliação médica e geralmente deve ocorrer em intervalos não inferiores a 24 horas.

Prevenção de recorrência do transtorno bipolar: Na prevenção de recorrência do transtorno bipolar, a dose inicial recomendada é de 10 mg/dia para pacientes que já estavam recebendo olanzapina para tratamento de episódio maníaco, contínuo ou para prevenção de recorrência na mesma dose. A dose diária pode ser subsequentemente ajustada com base na condição clínica individual, dentro da variação de 5 a 20 mg/dia.

Considerações gerais sobre a administração de olanzapina em populações especiais:

**Dose para pacientes idosos:** Uma dose inicial mais baixa de 5 mg/dia pode ser considerada para pacientes idosos ou quando fatores clínicos justificarem.

**Dose para pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado) ou renal (mau funcionamento dos rins):** Uma dose inicial de 5 mg deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática moderada ou renal grave e aumentada somente com cautela.

Pode ser considerado para uso em pacientes com demência que exibem uma combinação de fatores (sexo feminino, idoso, não fumante) que podem diminuir o metabolismo da olanzapina.

Lembre-se de renovar sua receita antes que sua caixa de olanzapina termine.

**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.**

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

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

Efeitos adversos gerais: sonolência, ganho de peso, aumento da prolactina (hormônio da lactação), tontura, fraqueza (astenia), inquietação motora (actatisia), aumento do apetite, inchaço (edema periférico), diminuição da pressão sanguínea (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 (diáforese), 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, entocidose 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, 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 sequelas significantes do ponto de vista médico incluem delírium, 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 a disfunção autonômica (pressão sanguínea instável, suor em excesso, aumento dos batimentos do coração)), depressão respiratória, aspiração, aumento ou diminuição da pressão sanguínea (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, pois isso pode piorar o quadro.

**Cuidados de conservação:** olanzapina deve ser guardado à temperatura ambiente (15°C 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.

**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-piperazino)-10H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodiazepina. A fórmula molecular da olanzapina é C17H20N4S 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 5HT2A/C, 5HT3, 5HT6; dopamina D1, D2, D3, D4, D5; muscarínicos M1-5; α1-adrenérgico e histamina H1.

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 5HT2, bem como maior atividade *in vivo*, comparada à afinidade e atividade para o receptor da dopamina D2. 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.

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-hidroxiemetil, 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 (2 a 54 h para o 95º percentil plasmático médio) em função do tempo de meia-vida da olanzapina foi de 33 horas (2 a 54 h para o 95º 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 fumantes 33,8 16,6

Fumante 30,4 27,7

Mulheres 36,7 18,9

Homens 33,2 16,9

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. Em 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 α1-glicoproteína ácida.

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

#### RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### 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. 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 resumiu 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 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 de olanzapina mais altos (does médias elevadas 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 CGI. O grupo de dose mais alta de olanzapina foi superior ao placebo no 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 no 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 de 12 meses.

O tempo até a interrupção do tratamento devido à recidiva foi maior com o placebo comparado às recidivas com a olanzapina. A olanzapina foi superior ao placebo no período da recidiva, o principal desfecho clínico avaliado neste estudo. Portanto, a olanzapina foi mais efetiva que o placebo na manutenção da eficácia em resposta estabilizada por aproximadamente 6 semanas e seguidos por um período de observação de até 8 meses.

**Mania (mania pura ou mista)**

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 reuniam 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 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, irritabilidade 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 tipo I receberam 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 recidiva 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 uma diminuição na pontuação total da escala Y-MRS ≥ 12 e da escala HAM-D 21 ≤ 8. As recidivas durante a fase duplo-cego 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 recidiva.

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 reuniam 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 ≥ 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 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.

(3) Em outro estudo, 361 pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para mania ou episódio misto de transtorno bipolar tipo I receberam 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 recidiva 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 uma diminuição na pontuação total da escala Y-MRS ≥ 12 e da escala HAM-D 21 ≤ 8. As recidivas durante a fase duplo-cego 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 recidiva.

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 reuniam 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 ≥ 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 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.

(3) Em outro estudo, 361 pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para mania ou episódio misto de transtorno bipolar tipo I receberam 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 recidiva 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 uma diminuição na pontuação total da escala Y-MRS ≥ 12 e da escala HAM-D 21 ≤ 8. As recidivas durante a fase duplo-cego 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 recidiva.

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 reuniam 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 ≥ 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 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.

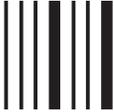
(3) Em outro estudo, 361 pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para mania ou episódio misto de transtorno bipolar tipo I receberam olanzapina de 5 a 20 mg/dia na fase inicial do tratamento aberto por aproximadamente duas semanas, em média, foram randomizados para continuar o tratamento com olanzapina na mesma dose (N = 225) ou para realizar o tratamento com placebo (N = 136), com o objetivo de observar as taxas de recidiva 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 uma diminuição na pontuação total da escala Y-MRS ≥ 12 e da escala HAM-D 21 ≤ 8. As recidivas durante a fase duplo-cego 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 recidiva.

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 reuniam 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 ≥ 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 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.



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 de tempo até a recorrência *sindrômica* para pacientes em remissão *sindrômica* 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 como monoterapia, mas também em combinação com lítio ou valproato, para tratamento de prevenção da recorrência bipolar. O quarto estudo, duplo-cego, randomizado, de 47 semanas, comparou a olanzapina ao divalproato. Nesse estudo, a olanzapina mostrou-se estatisticamente mais eficaz 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 que para o divalproato (14 dias para a olanzapina e 62 dias para o divalproato;  $p = 0,047$ ).

**INDICAÇÕES**

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

O olanzapina é indicado, em monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato, para o tratamento de episódios de mania agudos ou mistos do transtorno bipolar, com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclo rápido. O olanzapina é indicado para prolongar o tempo e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no transtorno bipolar.

**CONTRAINDICAÇÕES**

**OLANZAPINA É CONTRAINDICADO NOS PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA A QUALQUER INGREDIENTE OU PRODUTO.**

**MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Olanzapina na forma de comprimidos deve ser armazenada à temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e umidade. Olanzapina deve ser administrado por via oral e pode ser tomado independentemente das refeições. O produto deve ser mantido dentro de sua embalagem original até o momento do uso, a fim de protegê-lo da luz e umidade.

**POSOLOGIA**

**Administração Oral**

**Esquizofrenia e Transtornos Relacionados em adultos:** A dose inicial recomendada de 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 de olanzapina é de 15 mg administrada uma vez ao dia em monoterapia, ou de 10 mg administrada uma vez ao dia em terapia de 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:** A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Para pacientes que já estavam recebendo olanzapina para tratamento de episódio maníaco, continuar o tratamento na mesma dose, visando a prevenção da recorrência. A dose diária pode ser subsequentemente ajustada com base na condição clínica individual, dentro da variação de 5 a 20 mg/dia. O olanzapina pode ser administrado 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 de 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 e aumentada somente 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.**

**ADVERTÊNCIAS**

**SINDROME 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 autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

**DISCHESIA TARDIA:** em estudos comparativos com haloperidol sob uso de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante de dischiesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de dischiesia tardia aumentou 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 dischiesia 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 ALT e AST. Raros casos de hepatite foram relatados.

**CONVULSÕES:** olanzapina deve ser usado 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. Na maioria dos casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões.

**ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA:** a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rhabdmiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas da SNM ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

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 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 com os pacientes tratados com placebo (3,5% versus 1,5%, respectivamente). Os fatores de risco que podem predispor ao 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).

**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 coadministração de carbamazepina. Tabagismo e carbamazepina induzem a atividade do 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.

Também foram estudados os efeitos de drogas que provavelmente alterariam a absorção da olanzapina oral. Doses únicas de um antácido 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 7 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 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 do cyp1a2, diminui o clearance de olanzapina. Isto resulta num aumento médio no cmáx 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 podem 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). Estudos *in vitro* usando microsossomos hepáticos humanos mostraram interação quando coadministrada com lítio ou com 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 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 olanzapina tem atividade antagonista  $\alpha$ -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  $\alpha$ -1 adrenérgico.

A absorção da olanzapina não é afetada por alimentos.

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS 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 índices 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 na linha de base (incluindo aqueles pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2 ou com níveis de glicose no jejum elevados e/ou glicemia de jejum hiperglicêmica), e estes pacientes tiveram um aumento maior na HbA1c comparados ao placebo.

**LÍPIDIOS**  
 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 hiperlipidemia ou presença de febre alta sem manifestações clínicas da SNM 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 estatística significante com relação ao placebo) e foram raramente associadas a manifestações clínicas (por ex.: ginecomastia, galactorreia 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.

**ESOSHIFILIA**  
 Esoshifilia sintomática foi ocasionalmente observada.

**EFETOS 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 de normalidade e não houve diferença estatística significante com relação ao placebo) e foram raramente associadas a manifestações clínicas (por ex.: ginecomastia, galactorreia 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.

**ESOSHIFILIA**  
 Esoshifilia sintomática foi ocasionalmente observada.

**EFETOS 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 de normalidade e não houve diferença estatística significante com relação ao placebo) e foram raramente associadas a manifestações clínicas (por ex.: ginecomastia, galactorreia 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.

**ESOSHIFILIA**  
 Esoshifilia sintomática foi ocasionalmente observada.

**EFETOS 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