

Neupine

olanzapina

USO ORAL

USO ADULTO

D) FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos: embalagem com 7,14, 28 ou 30 unidades de 05 ou 10 mg.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 5 mg contém:

olanzapina.....5 mg

Excipientes* q.s.p.....1 comp.

Cada comprimido de 10 mg contém:

olanzapina.....10 mg

Excipientes* q.sp.....1 comp.

* Excipientes: lactose monohidratada, crospovidona, hidroxipropilcelulose, celulose microscristalina, estearato de magnésio, Opadry azul.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. Como este medicamento funciona?

NEUPINE 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.

2. Por que este medicamento foi indicado?

NEUPINE 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. A olanzapina alivia também os sintomas afetivos secundários comumente associados com esquizofrenia e transtornos relacionados. NEUPINE é eficaz na manutenção da melhora clínica durante o tratamento contínuo nos pacientes que responderam ao tratamento inicial. NEUPINE, 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. A olanzapina é indicada para prolongar o tempo entre os episódios e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no transtorno bipolar.

3. Quando não devo usar este medicamento?

NEUPINE não deve ser usado por pacientes alérgicos à olanzapina ou a qualquer um dos componentes da fórmula do medicamento. O desenvolvimento de síndrome neuroléptica maligna (SNM), uma síndrome complexa e

potencialmente fatal, foi associada com NEUPINE. Portanto, o aparecimento de sinais e/ou sintomas associados a essa síndrome exige descontinuação do tratamento com NEUPINE. O uso de NEUPINE foi associado ao desenvolvimento de discinesia tardia (dificuldade em realizar movimentos voluntários). Caso o paciente desenvolva sinais e/ou sintomas dessa doença, o médico deverá considerar o ajuste da dose ou a interrupção do tratamento com a olanzapina. NEUPINE deve ser usado cuidadosamente nos seguintes tipos de pacientes: pacientes com histórico de convulsões ou que estão sujeitos a fatores que possam desencadear convulsões, direta ou indiretamente; pacientes com aumento da próstata, alteração do funcionamento de uma parte do intestino (íleo paralítico), glaucoma de ângulo fechado (uma doença que atinge os olhos) ou condições relacionadas; pacientes que tenham alterações na contagem de células sanguíneas; pacientes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por drogas; pacientes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, radioterapia ou quimioterapia; pacientes com TGP e/ou TGO (enzimas do fígado) elevadas; pacientes com sinais e sintomas de insuficiência hepática ou outras doenças que atinjam o fígado, diminuindo a sua função; pacientes que estejam em tratamento com medicamentos que são tóxicos ao fígado. Em pacientes diabéticos, ou com pré-disposição a esta doença, em tratamento com NEUPINE, 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 NEUPINE seja medida periodicamente. Deve-se ter cautela quando NEUPINE 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, NEUPINE deve ser usado com cuidado em pacientes idosos com demência. NEUPINE não foi estudado em indivíduos com menos de 18 anos de idade. NEUPINE poderá interagir com os seguintes medicamentos: inibidores ou indutores das isoenzimas do citocromo P450, carbamazepina, inibidores ou indutores do CYP1A2, carvão ativado, fluoxetina, fluvoxamina, lorazepam. Devido à possibilidade de a olanzapina diminuir a pressão sanguínea, a mesma deve ser administrada com cuidado a pacientes que estejam sob tratamento com medicamentos para controlar a pressão alta. Deve-se ter cuidado adicional quando NEUPINE for administrado em combinação com drogas que agem no Sistema Nervoso Central, incluindo o álcool. O hábito de fumar pode interferir no tratamento com NEUPINE. Devido ao fato de NEUPINE poder causar sonolência, os pacientes devem ser alertados quando operarem máquinas, incluindo automóveis, enquanto estiverem em tratamento com a olanzapina. Não se recomenda o uso de NEUPINE para tratamento de psicose associada a agonistas da dopamina em pacientes com doença de Parkinson. Deve-se ter cautela quando NEUPINE for prescrito a pacientes com hipertrofia de próstata ou íleo paralítico e afecções relacionadas.

Este produto contém lactose. Se você tem problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactase não deve fazer o uso de NEUPINE.

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

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

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

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

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde. Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

4. Como devo usar este medicamento?

Administração oral: NEUPINE é apresentado na forma de comprimidos revestidos de coloração azul e deve ser

administrado por via oral, podendo ser tomado independentemente das refeições. Não administrar mais que a quantidade total de NEUPINE recomendada 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 de 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 diariamente só 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, continuar o tratamento para prevenir a 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 NEUPINE 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 considerada uma dose inicial mais baixa em pacientes 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 NEUPINE 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.

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

Foram relatados os seguintes eventos adversos com o uso de NEUPINE: Efeitos adversos gerais: sonolência, ganho de peso, aumento da prolactina (hormônio da lactação), tontura, fraqueza (astenia), inquietação motora (acatisia), aumento do apetite, inchaço (edema periférico), diminuição da pressão 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 (diaforese), náusea e vômito], inflamação do pâncreas (pancreatite), sensibilidade à luz (fotosensibilidade), lesões de pele, ereção persistente do pênis acompanhada de dor (priapismo), hepatite, coma diabético, cetoacidose diabética, diminuição de células brancas do sangue (leucopenia), diminuição das plaquetas do sangue (trombocitopenia), aumento de um tipo de enzima presente predominantemente nas células do fígado (aumento de fosfatase alcalina), aumento do produto da destruição dos glóbulos vermelhos (aumento de bilirrubina total), coloração amarelada da pele, mucosas e secreções (icterícia), alopecia (perda de cabelos), fadiga (cansaço) e presença de glicose na urina (glicosúria).

Eventos adversos observados em pacientes idosos com psicose associada à demência:

marcha anormal, quedas, incontinência urinária e pneumonia.

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

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

6. 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 delirium, convulsão, possível síndrome neuroléptica maligna [uma complicação rara, porém potencialmente fatal, caracterizada por excessiva elevação da temperatura do corpo, rigidez muscular e alteração do nível de consciência, associados à disfunção autonômica (pressão 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 sobrevivência 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. A monitoração cardiovascular é necessária para detectar possíveis arritmias. Supervisão e monitoração médicas rigorosas devem continuar até que o paciente se recupere.

Cuidados de conservação:

Conserve o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: A olanzapina é uma droga antipsicótica que pertence à classe das tienobenzodiazepinas.

Quimicamente é o 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodiazepina.

A fórmula molecular da olanzapina é 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 5HT_{2A/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. A olanzapina é metabolizada no fígado pelas vias conjugativa e oxidativa. O maior metabólito circulante é o 10-N-glucuronida, que em teoria não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. As isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6 do citocromo P450 contribuem para a formação dos metabólitos N-desmetil e 2-hidroxiometil, ambos exibindo significativamente menor atividade farmacológica in vivo do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina original. Após administração oral a indivíduos saudáveis, a meia-vida média de eliminação da olanzapina foi de 33 horas (21 a 54 h para o 5º a 95º percentil) e o clearance plasmático médio foi de 26 L/h (12 a 47 L/h para o 5º a 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 fumante	38,6	18,6
Fumante	30,4	27,7
Mulheres	36,7	18,9
Homens	32,3	27,3
Idosos (65 anos ou mais)	51,8	17,5
Não idosos	33,8	18,2

Embora o tabagismo, sexo e a idade possam afetar o clearance e a meia-vida da olanzapina, a magnitude do impacto desses fatores isolados é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos. Não houve diferença significativa na meia-vida média de eliminação ou no clearance da olanzapina entre pacientes com insuficiência renal grave, comparando-se aos pacientes com função renal normal. Aproximadamente 57% da olanzapina é excretada na urina, principalmente como metabólitos.

Indivíduos fumantes com disfunção hepática leve apresentaram diminuição do clearance comparável aos indivíduos não fumantes sem disfunção hepática. A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi cerca de 93% em uma faixa de concentração de 7 a 1000 ng/ml. A olanzapina está ligada predominantemente à albumina e à α 1-glicoproteína ácida. Em um estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças entre os parâmetros farmacocinéticos da olanzapina entre as três populações. O estado da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 não afeta o metabolismo da olanzapina.

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. Vários instrumentos foram usados para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos nesses estudos, entre eles a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), um inventário com múltiplos itens de psicopatologia geral, usado tradicionalmente para avaliar os efeitos do tratamento na esquizofrenia. O fator de psicose da BPRS (desorganização conceitual, conduta alucinatória e alteração do conteúdo do pensamento) é considerado um instrumento particularmente útil para avaliar os pacientes

esquizofrênicos. Uma segunda avaliação tradicional, a Impressão Clínica Global (CGI), reflete a impressão de um observador hábil, completamente familiar com manifestações de esquizofrenia, sobre o estado clínico geral do paciente. Além disso, mais duas escalas recentemente desenvolvidas foram empregadas; estas incluíram a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), na qual estão enquadrados os 18 itens do BPRS e a Escala para Avaliação dos Sintomas Negativos (SANS). O estudo clínico resume o foco nos seguintes parâmetros: PANSS total e/ou BPRS total; fator de psicose na BPRS; subescala negativa da PANSS ou da SANS e gravidade da CGI. Os resultados dos estudos são os seguintes:

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

(2) Em um estudo clínico, placebo-controlado de 6 semanas (N = 253), envolvendo 3 intervalos de doses fixas ($5,0 \pm 2,5$ mg/dia; $10,0 \pm 2,5$ mg/dia e $15,0 \pm 2,5$ mg/dia), os grupos de dose de olanzapina mais altos (doses médias efetivas de 12 e 16 mg/dia, respectivamente) foram superiores ao placebo no resultado da BPRS total, fator de psicose da BPRS e no resultado de gravidade da CGI. O grupo de dose mais alta de olanzapina foi superior ao placebo 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 estáveis durante o tratamento aberto com a olanzapina por pelo menos 8 semanas, 326 foram randomizados para continuar com suas doses de olanzapina (intervalo de 10 a 20 mg/dia) ou com placebo. O período de acompanhamento para observar os pacientes quanto à recidiva, definido como o aumento dos sintomas positivos na BPRS ou hospitalização, foi de 12 meses. Contudo, a interrupção antecipada do estudo foi devido a um excesso das recidivas com o placebo, comparado às recidivas com a olanzapina. A olanzapina foi superior ao placebo no período da recidiva, o principal desfecho clínico avaliado neste estudo. Portanto, a olanzapina foi mais efetiva que o placebo na manutenção da eficácia em pacientes estabilizados por aproximadamente 8 semanas e seguidos por um período de observação de até 8 meses.

Mania (mania pura ou mista)

Monoterapia: A eficácia da olanzapina no tratamento dos episódios maníacos agudos foi estabelecida em dois estudos a curto prazo, placebos-controlados (um de 3 semanas e um de 4 semanas) em pacientes que reuniram os critérios para Transtorno Bipolar I com episódios maníacos ou mistos. Estes estudos incluíram pacientes com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclagem rápida. O instrumento primário usado para avaliar os sintomas maníacos nesses estudos foi a Escala de Mania Young (Y-MRS), uma escala de 11 itens preenchida pelo médico, tradicionalmente usada para avaliar o grau de sintomatologia maníaca (irritabilidade, comportamento agressivo/disruptivo, sono, humor elevado, fala, atividade aumentada, interesse sexual, transtorno da fala/pensamento, conteúdo de pensamento, aparência e discernimento). O principal desfecho clínico deste estudo foi uma redução na pontuação da Y-MRS ao longo do estudo. Os resultados desses estudos são os seguintes:

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

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

(3) Em outro estudo, 361 pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para mania ou episódio misto de transtorno bipolar, com resposta clínica à olanzapina de 5 a 20 mg/dia na fase inicial do tratamento aberto por aproximadamente duas semanas, em média, foram randomizados para continuar o tratamento com olanzapina na mesma dose (N = 225) ou para realizar o tratamento com placebo (N = 136), com o objetivo de observar as taxas de recaída dos pacientes. Na fase duplo-cega do estudo, aproximadamente 50% dos pacientes do grupo recebendo olanzapina interromperam o tratamento até o 59º dia e 50% dos pacientes do grupo tratados com placebo interromperam o tratamento até o 23º dia. As respostas durante a fase aberta foram definidas como uma diminuição na pontuação total da escala Y-MRS ≤ 12 e da escala HAM-D 21 ≤ 8 . As recaídas durante a fase duplo-cega foram definidas como um aumento na pontuação das escalas Y-MRS ou HAM-D 21 ≥ 15 , ou ocorrendo hospitalização em caso de mania ou depressão. Na fase randomizada, os pacientes que continuaram recebendo olanzapina

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

(1) Em um estudo de combinação, placebo-controlado de 6 semanas, 175 pacientes internados sob tratamento com lítio ou valproato, inadequadamente controlados com relação aos sintomas maníacos ou mistos, foram randomizados para receber olanzapina ou placebo, em combinação com sua terapia original. A olanzapina (em um intervalo de dose de 5-20 mg/dia, iniciando a 10 mg/dia) combinada com lítio ou valproato (em um intervalo terapêutico de 0,6 mEq/L a 1,2 mEq/L ou 50 mcg/ml a 125 mcg/ml, respectivamente) foi superior ao lítio ou valproato isolado na redução da pontuação na Y-MRS total.

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

Prevenção de Recorrência do Transtorno Bipolar

A eficácia e segurança da olanzapina na prevenção da recorrência do transtorno bipolar foram investigadas em quatro estudos randomizados, duplos-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 1800 mg/dia) e de valproato (500 a 2500 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%; $p = 0,017$) e de recorrência de mania (14,7% versus 31,3%; $p < 0,001$), quando comparado 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, ainda, taxas estatisticamente menores de recorrência para mania (16,4%) quando comparada 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 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

A olanzapina é indicada 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. 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 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 do transtorno bipolar, com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclo rápido. A olanzapina é indicada para prolongar o tempo e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no transtorno bipolar.

CONTRA-INDICAÇÕES

Neupine é contra-indicado para:

- pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer ingrediente do produto.
- pacientes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Conserve o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da 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 maniaco, 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. 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 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

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM): SNM é uma síndrome complexa, potencialmente fatal, associada com medicamento antipsicótico, incluindo a olanzapina. As manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobulinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas de SNM ou

presença de febre alta sem manifestações clínicas de SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

Doença de Parkinson: não se recomenda o uso de olanzapina para tratamento de psicose associada a agonistas da dopamina em pacientes com doença de Parkinson. Em estudos clínicos, o agravamento dos sintomas da doença de Parkinson e as alucinações foram muito comuns e relatados com mais frequência do que com placebo (ver a seção Reações Adversas), e a olanzapina não se mostrou mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nesses estudos, requeria-se inicialmente que os pacientes ficassem estáveis com a menor dose eficaz de produtos medicamentosos anti-Parkinson (agonistas da dopamina) e que permanecessem com os mesmos medicamentos (e doses) anti-Parkinson durante todo o estudo. A administração de olanzapina foi iniciada com 2,5 mg/dia e titulada até o máximo de 15 mg/dia com base no julgamento do pesquisador.

Discinesia Tardia: em estudos comparativos com haloperidol de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significativa de discinesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição em longo prazo às medicações antipsicóticas, deve-se considerar a redução da dose ou a interrupção da droga se sinais ou sintomas de discinesia tardia aparecerem em um paciente. Esses sintomas podem piorar temporariamente, ou mesmo aparecerem após a interrupção do tratamento.

Provas de Função Hepática: ocasionalmente, têm sido observadas, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas e transitórias das transaminases hepáticas TGP E TGO, alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Raros casos de hepatite foram relatados no período pós-comercialização. Nesse período, casos muito raros de insuficiência hepática mista ou colestática foram relatados.

É necessário ter cautela com pacientes com ALT e/ou aspartato transferase AST elevadas, pacientes com sinais e sintomas de insuficiência hepática, pacientes com condições preexistentes associadas a reserva funcional hepática limitada e pacientes que estejam sendo tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Na ocorrência de aumento de ALT e/ou AST durante o tratamento, deve ser feito acompanhamento do paciente e deve ser considerada a redução da dose. Em casos em que for diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepatocelulares, colestáticas ou mistas) o tratamento com olanzanzapina deve ser descontinuado.

Convulsões: 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 revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em pacientes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a pacientes com hipertrofia prostática, íleo paralítico, glaucoma de ângulo fechado ou condições relacionadas.

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

Atividade Geral no 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 placebos-controlados, revelaram que não há diferenças estatisticamente significantes na proporção de pacientes recebendo olanzapina/placebo que apresentaram alterações potencialmente importantes nos parâmetros do eletrocardiograma (ECG), incluindo os intervalos QT, QTc E PR. O uso de olanzapina foi associado a um aumento médio de 2,4 batimentos por minuto na frequência cardíaca, comparado com nenhuma

alteração entre os pacientes que utilizaram placebo. Esta pequena tendência à taquicardia pode estar relacionada ao potencial da olanzapina em induzir alterações ortostáticas.

Efeitos Hemodinâmicos: olanzapina pode induzir hipotensão ortostática associada com vertigem, taquicardia, e em alguns pacientes, síncope, especialmente durante o período inicial de titulação da dose, provavelmente refletindo suas propriedades de antagonista α 1-adrenérgico. 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. Recomenda-se medir periodicamente a pressão arterial de pacientes com mais de 65 anos.

Alterações dos Lipídios: em estudos clínicos placebos-controlados, alterações indesejáveis dos lipídios foram observados em pacientes tratados com olanzapina. Elevações significantes e, às vezes, muito altas (> 500 mg/dl) nos níveis de triglicérides foram observadas com o uso da olanzapina. Aumentos médios moderados no colesterol total também foram observados com o uso da olanzapina. Portanto, recomenda-se monitoramento clínico adequado.

Neutropenia: é necessário ter cautela com pacientes com baixa contagem de leucócitos/neutrófilos por qualquer razão, pacientes que estejam tomando medicamentos que conhecidamente causam neutropenia, pacientes com histórico de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por drogas, em pacientes com depressão da medula óssea causada por doenças concomitantes, radioterapia ou quimioterapia e em pacientes com condições hipereosinofílicas ou com doença mieloproliferativa. Há relatos freqüentes de neutropenia quando há administração olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção Interações).

Descontinuação do Tratamento: sintomas agudos como suor, insônia, tremor, ansiedade, náusea ou vômito foram reportados muito raramente ($<0,01\%$) quando o tratamento com a olanzapina é interrompida abruptamente.

Intervalo QT: nos estudos clínicos, foram raros os casos de prolongamento do intervalo QTc ($0,1\%$ a 1%) com significância clínica (fórmula de correção de Fridericia do intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milissegundos [mseg] a qualquer momento depois do período basal em indivíduos com QTcF < 500 mseg no início do estudo) entre os pacientes tratados com olanzapina, não havendo diferenças significativas de eventos cardíacos associados, em comparação com placebo. No entanto, como ocorre com outros antipsicóticos, é preciso ter cuidado ao prescrever olanzapina com medicamentos que sabidamente aumentam o intervalo QTc, em especial entre idosos, pacientes com síndrome do QT longo congênita, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia ou hipomagnesemia.

Tromboembolia

São muito raros ($<0,01\%$) os relatos de associação temporal entre o tratamento com olanzapina e a ocorrência de tromboembolia venosa (TV). Não se estabeleceu relação causal entre a ocorrência de TV e o tratamento com olanzapina. Contudo, uma vez que os pacientes com esquizofrenia apresentam com frequência fatores de risco adquiridos de tromboembolia venosa, deve-se identificar todos os fatores de risco possíveis de TV, como imobilização, tomando-se medidas preventivas

Eventos Adversos Cerebrovasculares (EAC), incluindo Acidente Vascular Cerebral, em Pacientes Idosos com Demência: Eventos adversos cerebrovasculares (ex.: acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório), incluindo mortes, foram relatados em estudos com pacientes idosos com psicose associada à demência. Em estudos placebos-controlados, houve uma alta incidência de EAC em pacientes tratados com olanzapina comparados aos pacientes tratados com placebo ($1,3\%$ versus $0,4\%$, respectivamente). Todos os pacientes que apresentaram eventos cerebrovasculares tinham fatores de risco preexistentes conhecidos que estão relacionados com um risco elevado para os EAC (ex.: histórico de EAC ou ataque isquêmico transitório, hipertensão, tabagismo) e apresentaram condições médicas concomitantes e/ou medicamentos concomitantes tendo uma associação temporal com os EAC. A olanzapina não está aprovada para o tratamento de pacientes com psicose associada à demência. Em estudos

placebo-controlados (6-12 semanas de duração) envolvendo pacientes idosos (idade média de 78 anos) com psicose e/ou distúrbios do comportamento relacionados à demência, houve um aumento de duas vezes na incidência de morte em pacientes tratados com olanzapina comparado a pacientes tratados com placebo (3,5% contra 1,5%, respectivamente). A alta incidência de morte não foi associada a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) ou duração do tratamento. Fatores de risco que podem predispor estes pacientes ao aumento da mortalidade incluem idade maior que 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição e desidratação, condições pulmonares (por exemplo, pneumonia, com ou sem aspiração) ou uso concomitante de benzodiazepínicos. Reações adversas muito comuns associadas com o uso de olanzapina neste grupo de pacientes foram marcha anormal e quedas. Pneumonia, aumento da temperatura corpórea, letargia, eritema, alucinações e incontinência urinária foram comumente observadas. Entretanto, a incidência de morte foi maior nos pacientes tratados com olanzapina em comparação aos que receberam placebo independentemente destes fatores de risco.

Hiperglicemia e Diabetes Mellitus: em pacientes com esquizofrenia, ocorre um 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. Em certos casos, relatou-se aumento do peso corporal, o que pode ser um fator predisponente. Recomenda-se monitorização clínica apropriada em todos os pacientes, particularmente em pacientes diabéticos e em pacientes que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes. O peso deve ser monitorado com regularidade.

Morte cardíaca súbita

Nos relatórios pós-comercialização sobre a olanzapina, houve relatos de evento de morte cardíaca súbita de pacientes que recebiam essa medicação. Em um estudo observacional retrospectivo de coorte, o risco de suposta morte cardíaca súbita de pacientes tratados com olanzapina foi de aproximadamente o dobro do risco de pacientes que não tomavam antipsicóticos. No estudo, o risco do uso de olanzapina foi comparável ao risco do uso de antipsicóticos atípicos incluídos em uma análise agrupada.

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

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 a um aumento na incidência de adenocarcinomas mamários em ratas e fêmeas de camundongo. Esse é um achado comum em roedores tratados com agentes que aumentam a secreção de prolactina e não tem significância direta para humanos.

A olanzapina não foi mutagênica em uma extensa bateria de testes padrão, que incluiu testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos. Nos estudos em animais, a olanzapina não apresentou efeitos teratogênicos. A sedação afetou o desempenho no acasalamento dos ratos machos. Os ciclos de estro foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima humana) e os parâmetros de reprodução foram influenciados em ratos que receberam 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima humana). Na ninhada de ratos que receberam olanzapina, foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da prole. Em estudos animais com olanzapina, os principais achados hematológicos foram citopenias periféricas reversíveis em cães que receberam altas doses de olanzapina (24 a 30 vezes a dose diária máxima humana), diminuições dose-relacionadas nos linfócitos e neutrófilos em camundongos e linfopenia secundária a um estado nutricional comprometido em ratos. Poucos cães tratados com doses 24 a 30 vezes a dose diária máxima humana desenvolveram neutropenia reversível ou anemia hemolítica reversível entre 1 e 10 meses de tratamento. Efeitos nos parâmetros hematológicos em cada espécie envolveram células 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 notificarem seu médico se ficarem grávidas ou se pretenderem engravidar durante o tratamento com olanzapina. Dado que a experiência em humanos é limitada, esta droga deve ser usada na gravidez somente se os benefícios possíveis justificarem os riscos potenciais para o feto. **Lactação:** em um estudo em mulheres saudáveis, lactantes, a olanzapina foi excretada no leite materno. A média de exposição infantil (mg/kg) no estado de equilíbrio foi estimada ser 1,8% da dose materna de olanzapina (mg/kg). As pacientes devem ser aconselhadas a não amamentarem no caso de estarem recebendo olanzapina.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Utilizar Máquinas: devido ao fato de a olanzapina poder causar sonolência, os pacientes devem ser alertados quando operarem máquinas, incluindo veículos motorizados, enquanto estiverem em tratamento com olanzapina.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade: a olanzapina não é indicada para uso em tratamento de crianças e adolescentes. Estudos em pacientes com idade entre 13-17 anos mostraram várias reações adversas, incluindo ganho de peso, mudanças nos parâmetros metabólicos e aumento nos níveis de prolactina. Resultados a longo prazo associados a esses eventos não foram estudados ou são desconhecidos.

Pacientes com acometimento hepático de diversas naturezas: devem ser tomadas precauções em pacientes com TGP e/ou TGO elevadas, em pacientes com sinais e sintomas de insuficiência hepática, em pacientes com doenças preexistentes associadas com reserva funcional hepática limitada e em pacientes que estejam sendo tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. No caso de elevação da TGP e/ou TGO durante o tratamento, é necessário acompanhamento cuidadoso e deve-se considerar a redução da dose.

Pacientes com acometimento hematológico de diversas naturezas: como com outras drogas antipsicóticas, deve-se tomar cuidado quando usar olanzapina nos seguintes tipos de pacientes:

- pacientes que por qualquer razão tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos;
- em pacientes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por drogas;
- em pacientes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, radioterapia ou quimioterapia, e
- em pacientes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Em estudos clínicos, um número significativo de pacientes com história de neutropenia ou de agranulocitose relacionada com clozapina receberam olanzapina sem intercorrências.

Uso geriátrico: dos 2500 pacientes que participaram dos estudos clínicos com olanzapina no pré-lançamento, 11% (263) tinham idade de 65 anos ou mais. Em pacientes esquizofrênicos, não há indícios de diferença de tolerabilidade à olanzapina entre pacientes idosos e jovens. Os estudos em pacientes com vários sintomas psiquiátricos, associados à doença de alzheimer, sugeriram que pode haver um perfil de tolerabilidade diferente nesta população, quando comparada aos pacientes jovens com esquizofrenia. Como com outras drogas de ação no sistema nervoso central, a olanzapina deve ser usada com cuidado em pacientes idosos com demência e também, na presença de fatores que possam diminuir o clearance farmacocinético ou aumentar a resposta farmacodinâmica à olanzapina, deve-se levar em consideração uma dose inicial mais baixa para os pacientes idosos (ver POSOLOGIA).

Segurança em pacientes idosos com psicose associada à demência: em pacientes idosos, com psicose associada à demência, não foi 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 co-administração 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 antiácido contendo alumínio e magnésio ou cimetidina não afetaram a biodisponibilidade oral da olanzapina. Porém, a administração concomitante de carvão ativado reduziu a biodisponibilidade oral da olanzapina de 50 a 60%. A fluoxetina (dose única de 60 mg ou 60 mg diárias por 8 dias) causa um aumento médio de 16% na concentração máxima de olanzapina e uma diminuição média de 16% no clearance de olanzapina. A magnitude do impacto 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 C_{máx} da olanzapina, após a fluvoxamina, de 54% em mulheres não-fumantes e 77% em homens fumantes. O aumento médio na AUC da olanzapina é 52% e 108%, respectivamente. Doses menores de olanzapina devem ser consideradas em pacientes recebendo tratamento concomitante com fluvoxamina.

POTENCIAL DE INTERAÇÃO DA OLANZAPINA SOBRE OUTRAS DROGAS: em estudos clínicos com doses únicas de olanzapina, não foi evidente a inibição do metabolismo de imipramina/desipramina (CYP2D6 ou CYP3A/1A2), varfarina (CYP2C19), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e CYP2C19). A olanzapina não mostrou interação quando 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 α -1 adrenérgica. Deve-se ter cautela em pacientes que recebem tratamento com medicamentos que podem diminuir a pressão arterial por outros mecanismos que não o antagonismo α -1 adrenérgico. A absorção da olanzapina não é afetada por alimentos.

REDUÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade da olanzapina oral (50% a 60%) e deve ser utilizado pelo menos duas horas antes ou depois da administração de olanzapina.

POTENCIAL DA OLANZAPINA PARA AFETAR OUTROS PRODUTOS MEDICAMENTOSOS

A olanzapina pode antagonizar os efeitos de agonistas diretos e indiretos da dopamina.

A monitoração terapêutica das concentrações plasmáticas de valproato não indica necessidade de ajuste de dose desse fármaco depois da introdução concomitante de olanzapina (ver a seção Advertências e Precauções).

ATIVIDADE GERAL NO SNC

O uso por pacientes que consomem álcool ou recebem produtos medicamentosos que podem causar depressão do sistema nervoso central exige cautela.

Não se recomenda o uso concomitante de olanzapina com medicamentos anti-Parkinson por pacientes com doença de Parkinson e demência.

INTERVALO QTC

É preciso ter cuidado na administração concomitante de olanzapina com produtos medicamentosos que sabidamente aumentam o intervalo QTc .

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 significativo em todas as categorias de índice de massa corporal (IMC) basal.

GLICOSE

Nos estudos clínicos em adultos (de até 52 semanas), a olanzapina foi associada a uma alteração média maior na glicose em relação ao placebo. A diferença nas alterações médias entre os grupos olanzapina e placebo foi maior em pacientes com evidências de desregulação de glicose na avaliação inicial na linha de base (incluindo aqueles pacientes diagnosticados com diabetes *melittus* ou que apresentaram quadro sugestivo de hiperglicemia), e estes pacientes tiveram um aumento maior na HbA1c comparados ao placebo.

LIPÍDIOS

Nos estudos clínicos de até 12 semanas de duração em adultos, os pacientes tratados com olanzapina tiveram um aumento médio nos níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides de jejum, comparado aos pacientes tratados com placebo. Os aumentos médios nos valores dos lipídios de jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicérides) foram maiores em pacientes com evidência de desregulação lipídica na avaliação inicial na linha de base. Com relação ao colesterol HDL de jejum, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre pacientes tratados com olanzapina e pacientes tratados com placebo.

PROLACTINA

As concentrações plasmáticas de prolactina foram elevadas em 34% dos pacientes tratados com olanzapina. Estas elevações foram leves e transitórias (os valores médios não foram acima dos limites superiores da normalidade e não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao placebo) e foram raramente associadas a manifestações clínicas (por ex.: ginecomastia, galactorréia e aumento das mamas). Na maioria dos pacientes, os níveis retornaram aos valores normais sem interrupção do tratamento.

TRANSAMINASES HEPÁTICAS

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

EOSINOFILIA

Eosinofilia assintomática foi ocasionalmente observada.

EFEITOS ADVERSOS PARA POPULAÇÕES ESPECIAIS

Pacientes idosos com psicose associada à demência:

Nos estudos clínicos com pacientes idosos com psicose associada à demência, os efeitos indesejáveis muito comuns ($\geq 10\%$) relacionados ao uso da olanzapina foram marcha anormal e queda. Quanto aos efeitos indesejáveis comuns ($< 10\%$ e $\geq 1\%$) associados ao uso da olanzapina, estes foram incontinência urinária e pneumonia.

Pacientes com psicose induzida por droga (agonista da dopamina) associada com doença de Parkinson:

Nos estudos clínicos envolvendo pacientes com psicose induzida por droga (agonista da dopamina) associada com doença de Parkinson, a piora dos sintomas parkinsonianos foi relatada muito comumente e com maior frequência que com o placebo. Alucinações também foram muito comumente relatadas e com maior frequência que com o placebo. Nesses estudos, foi necessário que os pacientes estivessem estáveis à dose eficaz mais baixa de medicamentos 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 uma dose máxima de 15 mg/dia, baseada no julgamento do investigador. As informações a seguir resumem as reações adversas relevantes, com suas respectivas frequências, identificadas durante os estudos clínicos e/ou durante a experiência obtida após o lançamento das formas farmacêuticas de uso oral e intramuscular de olanzapina.

Muito comuns (≥ 10%): ganho de peso^{1,9}, ganho de peso ≥ 7% do peso corporal basal^{1,10}, sonolência², aumento da prolactina^{1,9}. **Coolesterol total de jejum¹:** limítrofe a elevado (≥ 200 mg/dl e < 240 mg/dl a ≥ 240 mg/dl). **triglicérides de jejum¹:** limítrofe a elevado (≥ 150 mg/dl e < 200 mg/dl a ≥ 200 mg/dl). **glicose de jejum¹:** limítrofe a elevada (≥ 100 mg/dl e < 126 mg/dl a ≥ 126 mg/dl).

comuns (1 – 10%): astenia², ganho de peso ≥ 15% do peso corporal basal^{1,11}, fadiga^{2,9}, hipotensão ortostática¹, constipação², boca seca², aumento do apetite², edema periférico², acatisia², tontura^{2,9}, aumento da TGO¹, aumento da TGP¹, glicosúria¹, eosinofilia¹. **colesterol total de jejum¹:** normal a elevado (< 200 mg/dl a ≥ 240 mg/dl) **triglicérides de jejum¹:** normal a elevado (< 150 mg/dl a ≥ 200 mg/dl). **glicose de jejum¹:** normal a elevada (< 100 mg/dl a ≥ 126 mg/dl).

raras (< 1%): reações alérgicas^{3,6}, reação de descontinuação do medicamento^{3,7}, reação de fotossensibilidade², bradicardia², tromboembolismo venoso³ (incluindo embolismo pulmonar e trombose venosa profunda), pancreatite³, leucopenia³, (incluindo neutropenia), trombocitopenia³, hepatite³, icterícia³, coma diabético³, cetoacidose diabética^{3,4}, hipercolesterolemia^{3,8}, hiperglicemia³, hipertrigliceridemia^{3,5,8}, rabdomiólise³, convulsões³, alopecia³, priapismo³, erupção cutânea³, aumento da fosfatase alcalina³, aumento da bilirrubina total³.

¹ conforme avaliado pelos valores mensurados dentro da base de dados dos estudos clínicos.

² evento adverso identificado na base de dados dos estudos clínicos.

³ evento adverso identificado a partir de relatos espontâneos pós-lançamento.

⁴ o termo COSTART é acidose diabética.

⁵ o termo COSTART é hiperlipemia.

⁶ por ex.: reação anafilática, angioedema, prurido ou urticária.

⁷ por ex.: diaforese, náusea ou vômito.

⁸ níveis esporádicos de colesterol ≥ 240 mg/dl e níveis esporádicos de triglicérides ≥ 1000 mg/dl foram muito raramente relatados.

⁹ diferenças estatisticamente significantes entre os 3 grupos de dose foram observadas em um único estudo de 8 semanas, randomizado, duplo-cego, de dose-fixa, comparando as doses de 10, 20 e 40 mg/dia de olanzapina em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.

¹⁰ duração média de exposição de 8 semanas.

¹¹ duração média de exposição de 12 semanas.

Pacientes com mania recebendo terapia combinada com lítio ou valproato:

Muito comuns (≥ 10%): ganho de peso, boca seca, aumento de apetite e tremores.

comuns (1-10%): distúrbio da fala.

Dados pós-comercialização

Distúrbios do sistema hematológico e linfático

Comum: eosinofilia.

Incomuns: leucopenia, neutropenia.

Desconhecido: trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecidos: reações alérgicas.

Distúrbios endócrinos

Muito comum: elevação das concentrações de prolactina plasmática.

Distúrbios de metabolismo e nutrição

Muito comum: ganho de peso.

Comuns: elevação dos níveis de colesterol, glicose, triglicérides, glicosúria, aumento de apetite.

Desconhecidos: desenvolvimento ou exacerbações do diabetes ocasionalmente associados a cetoacidose ou coma, inclusive alguns casos fatais, hipotermia

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: sonolência.

Comuns: vertigem, acatisia, parkinsonismo, discinesia.

Desconhecidos: convulsões, síndrome neuroléptica maligna, distonia, giro ocular, discinesia tardia (ver o item Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração).

Distúrbios cardíacos

Incomuns: bradicardia, prolongamento do intervalo QTc (ver a seção Advertências e Precauções).

Desconhecidos: taquicardia ventricular/fibrilação, morte súbita (ver a seção Advertências e Precauções).

Distúrbios vasculares

Comum: hipotensão ortostática.

Desconhecidos: tromboembolia, inclusive embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: efeitos colaterais anticolinérgicos leves e transitórios, inclusive constipação e boca seca.

Desconhecido: pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares

Comuns: elevações transitórias e assintomáticas das transaminases hepáticas ALT/AST (ver a seção Advertências e Precauções), em especial no início do tratamento.

Incomum: aumento da bilirrubina total.

Desconhecidos: hepatite (inclusive lesão hepatocelular, colestática ou mista), aumento da fosfatase alcalina.

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo

Comuns: erupções cutâneas.

Incomuns: reações de fotossensibilidade, alopecia.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo

Incomum: elevação da creatina fosfoquinase.

Desconhecido: rabdomiólise.

Distúrbios renais e urinários

Incomum: incontinência urinária.

Desconhecido: hesitação urinária.

Distúrbios do sistema reprodutor e da mama

Desconhecido: priapismo.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comuns: astenia, fadiga, edema.

Crianças e adolescentes

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Embora nenhum estudo clínico tenha sido realizado para comparar adolescentes e adultos, os dados dos estudos com adolescentes foram comparados aos dos adultos.

A lista seguinte resume os relatos mais frequentes de reações adversas em adolescentes (de 13 a 17 anos de idade) em comparação a adultos ou de reações adversas identificadas apenas durante estudos clínicos curtos com adolescentes. O ganho de peso com significância clínica ($\geq 7\%$) parece ocorrer com mais frequência na população de adolescentes, em comparação com adultos cuja exposição ao medicamento é comparável. A magnitude do ganho de peso e a proporção de pacientes adolescentes que apresentaram essa reação com significância clínica foram maiores com exposição prolongada (pelo menos 24 semanas) do que com exposição de curto prazo.

Distúrbios de metabolismo e nutrição

Muito comuns: ganho de peso, elevação dos níveis de triglicérides, aumento de apetite.

Comum: elevação dos níveis de colesterol.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: sedação (inclusive hipersonia, letargia, sonolência).

Distúrbios gastrintestinais

Comum: boca seca.

Distúrbios hepatobiliares

Muito comuns: elevações das transaminases hepáticas ALT/AST (ver a seção Advertências e Precauções), redução da bilirrubina total, aumento da gamaglutamiltransferase (GGT).

Distúrbios endócrinos

Muito comum: elevação das concentrações de prolactina plasmática.

SUPERDOSE

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

Tratamento: Não existe antídoto específico para olanzapina. A indução de êmese não é recomendada. Alguns procedimentos padrão podem ser indicados para o tratamento da superdose (isto é, lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado mostrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%. O tratamento sintomático e a monitoração das funções orgânicas vitais devem ser instituídos de acordo com o quadro clínico, incluindo o tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e o suporte da função respiratória. Não usar adrenalina, dopamina ou outros agentes simpatomiméticos com atividade

beta-agonista, pois a estimulação beta pode piorar a hipotensão. A monitoração cardiovascular é necessária para detectar possíveis arritmias. Supervisão e monitoração médicas rigorosas devem continuar até que o paciente se recupere.

ARMAZENAGEM

Conserve o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade. Esse produto é controlado pela portaria nº 344 de 12/05/1998 – Lista C1.

IV) DIZERES LEGAIS

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA **SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

MS: 1.0107.0285

Farm. Resp: Milton de Oliveira

CRF-RJ Nº 5522

Fabricado por: Dr. Reddy's Laboratories Limited - Survey No- 41,
Bachupally Vilage, Qutubullapur Mandal, Ranga Reddy District,
Andhra Pradesh - India

Registrado, Importado e Embalado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira



BL_NEUPINE_com rev_NCDS02_v04