

CDS24SET12



ZYPREXA® IM

olanzapina

D.C.B. 06580

APRESENTAÇÕES

ZYPREXA IM, pó para injeção, apresentado em caixa com 1 frasco-ampola contendo 10 mg de olanzapina.

EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém: olanzapina..... 10 mg

Excipientes: lactose monoidratada e ácido tartárico.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

ZYPREXA IM é indicado para o rápido controle da agitação. A eficácia dessa formulação no controle da agitação foi estabelecida em estudos clínicos controlados de pacientes agitados com esquizofrenia, mania e demência.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Agitação associada com Esquizofrenia e Transtorno Bipolar I

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

Os pacientes alocados nos estudos precisavam ser:

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

Os resultados dos estudos seguem abaixo:

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

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

(3) Em um estudo placebo-controlado em pacientes agitados que atendiam os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar I (e atualmente apresentando mania aguda ou episódios mistos com ou sem características psicóticas) (N= 201), foi avaliada uma dose fixa de 10 mg de olanzapina intramuscular. A olanzapina injetável foi estatisticamente superior ao placebo na PANSS-CA nas 2 horas após a injeção.

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

Esquizofrenia

A eficácia da olanzapina oral no tratamento da esquizofrenia foi estabelecida em 2 estudos controlados de curto prazo (6 semanas) de pacientes adultos internados que reuniam os critérios do DSM III-R (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) para esquizofrenia. Em 1 dos 2 estudos, o medicamento comparador em um dos braços foi o haloperidol, mas no estudo não foram comparadas todas as doses clinicamente relevantes para ambos.

Vários instrumentos foram usados para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos nesses estudos, entre eles a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), um 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, comportamento alucinatório, desconfiança e alteração do conteúdo do pensamento) é considerado um instrumento particularmente útil para avaliar os pacientes esquizofrênicos. Uma segunda avaliação tradicional, a Impressão Clínica Global (CGI), reflete a impressão de um observador hábil, completamente familiarizado com manifestações de esquizofrenia, sobre o estado clínico geral do paciente. Além disso, mais duas escalas foram empregadas; estas incluíram a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), na qual estão enquadrados os 18 itens da BPRS e a Escala para Avaliação dos Sintomas Negativos (SANS). Os resumos dos estudos clínicos apresentados abaixo focam nos seguintes parâmetros: PANSS total e/ou BPRS total; fator de psicose na BPRS; subescala negativa da PANSS ou SANS e gravidade da CGI. Os resultados dos estudos são os seguintes:

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

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

(3) Em um estudo de longo prazo com pacientes adultos ambulatoriais que reuniam predominantemente os critérios do DSM-IV para esquizofrenia e que permaneceram estáveis durante o tratamento aberto com a olanzapina por pelo menos 8 semanas, 326 pacientes foram randomizados para continuar com 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, definida como o aumento dos sintomas positivos na BPRS ou hospitalização, foi planejado para 12 meses. Contudo, a interrupção antecipada do estudo foi devido a um excesso das recidivas com o placebo, comparado às recidivas com a olanzapina. A olanzapina foi superior ao placebo no período para recidiva, o principal desfecho clínico avaliado neste estudo. Portanto, a olanzapina foi mais efetiva que o placebo na manutenção da eficácia em pacientes estabilizados por aproximadamente 8 semanas e seguidos por um período de observação de até 8 meses. O exame dos grupos de população (raça e sexo) não revelou qualquer resposta diferencial com base nesses subgrupos.

Mania (mania pura ou mista)

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

O instrumento primário usado para avaliar os sintomas maníacos 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, elevação do humor, fala elevada, atividade aumentada, aumento da libido, transtorno da fala/pensamento, conteúdo de pensamento, aparência e discernimento) em uma escala de 0 (sem características de mania) a 60 (pontuação máxima). O principal desfecho clínico destes estudos foi uma redução na pontuação da Y-MRS ao longo dos estudos. 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, 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 total da Y-MRS.
- (3) Em outro estudo, 361 pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para mania ou episódio misto de transtorno bipolar e que apresentaram resposta clínica à olanzapina de 5 a 20 mg/dia na fase inicial aberta do tratamento (duração média aproximada de duas semanas), foram randomizados para continuar o tratamento com olanzapina na mesma dose (N= 225) ou para realizar o tratamento com placebo (N= 136), com o objetivo de observar as taxas de recaída dos pacientes.

Na fase duplo-cega do estudo, aproximadamente 50% dos pacientes do grupo recebendo olanzapina interromperam o tratamento até o 59º dia e 50% dos pacientes 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 com lítio ou valproato: A eficácia do uso de olanzapina oral concomitantemente com lítio ou valproato no tratamento dos episódios maníacos agudos foi estabelecida em dois estudos controlados em pacientes que reuniram os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar tipo I com episódios maníacos ou mistos. Esses estudos incluíram pacientes com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem curso de ciclagem rápida. Os resultados desses estudos são os seguintes:

- (1) Em um estudo de combinação, placebo-controlado de 6 semanas, 175 pacientes ambulatoriais 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 total da Y-MRS.

(2) Em um segundo estudo de combinação, placebo-controlado de 6 semanas, 169 pacientes ambulatoriais 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 total da Y-MRS.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

A fórmula molecular da olanzapina é $C_{17}H_{20}N_4S$ e tem um peso molecular de 312,44. Apresenta-se como um sólido cristalino amarelo, que é praticamente insolúvel em água.

Propriedades Farmacológicas

Farmacodinâmica: A olanzapina é uma droga antipsicótica com um perfil farmacológico amplo, através da ação em vários sistemas de receptores. Em estudos pré-clínicos, a olanzapina demonstrou afinidade pelos receptores de serotonina $5HT_{2A/C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamina D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; muscarínicos M_{1-5} ; α_1 -adrenérgico e histamina H_1 . Os estudos de comportamento em animais dos efeitos da olanzapina indicaram antagonismo aos receptores $5HT$, dopaminérgicos e colinérgicos, consistente com o perfil de ligação a esses receptores. A olanzapina demonstrou maior afinidade *in vitro* ao receptor da serotonina $5HT_2$, bem como maior atividade *in vivo*, comparada à afinidade e atividade para o receptor da dopamina D_2 . Os estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos (A10), enquanto demonstrou pouco efeito sobre as vias estriatais (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu uma resposta condicionada de aversão, que é um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, que é um efeito indicativo de efeitos motores adversos. Ao contrário de outras drogas antipsicóticas, a olanzapina aumenta a resposta em um teste “ansiolítico”.

Em dois de dois estudos controlados com placebo e em dois de três estudos controlados comparativos, com mais de 2.900 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 administrada por via intramuscular resulta em rápida absorção, ocorrendo concentrações plasmáticas máximas dentro de 15 a 45 minutos. Baseando-se em um estudo farmacocinético em indivíduos saudáveis, uma dose intramuscular de 5 mg de olanzapina injetável produz, em média, uma concentração plasmática máxima aproximadamente 5 vezes maior que a concentração plasmática máxima produzida por uma dose de 5 mg por via oral. A área sob a curva (AUC) após uma dose intramuscular é essencialmente equivalente à AUC após uma administração oral de mesma dose. A meia-vida observada após administração intramuscular é similar à observada após a administração oral. Os parâmetros farmacocinéticos são lineares com a variação posológica. Os perfis metabólicos após administração intramuscular são quantitativamente similares e qualitativamente idênticos aos perfis após administração oral.

CONTRAINDICAÇÕES

ZYPREXA IM é contraindicado nos pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer ingrediente do produto.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome neuroléptica maligna (SNM): A SNM é um conjunto de sintomas complexos e potencialmente fatais, 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 creatinofosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas de SNM ou presença inexplicada de febre alta sem manifestações clínicas de SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas incluindo a olanzapina.

Discinesia tardia: Em estudos comparativos com haloperidol de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente 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. Raros casos de hepatite foram relatados no período pós-comercialização. Nesse período, casos muito raros de insuficiência hepática mista ou colestática foram relatados.

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

Atividade anticolinérgica: A experiência durante os estudos clínicos 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 estreito 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, assim como outras drogas antipsicóticas.

Atividade geral no sistema nervoso central (SNC): Devido aos efeitos primários da olanzapina serem no SNC, deve-se tomar cuidado adicional quando for administrada em combinação com outras drogas que atuem centralmente, incluindo o álcool.

Efeitos cardiovasculares: As comparações entre os grupos olanzapina/placebo, provenientes dos resultados agrupados de estudos clínicos, 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, QT_C (correção Fridericia) e PR. O uso de olanzapina foi associado a um aumento médio na frequência cardíaca (adulto: + de 2,4 batimentos por minuto, 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.

Hipotensão ortostática: A olanzapina pode induzir hipotensão ortostática associada com vertigem, taquicardia, bradicardia e em alguns pacientes, síncope, especialmente durante o período inicial de titulação da dose, provavelmente refletindo suas propriedades de antagonista α -1 adrenérgico. Na terapia com olanzapina injetável para administração intramuscular, os

pacientes devem permanecer reclinados se estiverem sonolentos ou com tontura após a injeção até que o exame indique que não apresentam hipotensão postural, bradicardia e/ou hipoventilação.

Alterações dos lipídios: Em estudos clínicos placebo-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 (ver seção de **REAÇÕES ADVERSAS**).

Mortalidade cardíaca: Em um estudo retrospectivo observacional, pacientes tratados com antipsicóticos atípicos (incluindo olanzapina) ou antipsicóticos típicos tiveram um aumento similar, dose-relacionado, de morte cardíaca repentina presumida (MCR) comparada com os não usuários de antipsicóticos (aproximadamente duas vezes o risco do que para não usuários). Em dados pós-comercialização relatados com olanzapina, o evento MCR foi muito raramente relatado.

Eventos adversos cerebrovasculares (EAC), incluindo acidente vascular cerebral, em pacientes idosos com demência: Eventos adversos cerebrovasculares (ex.: acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório), incluindo mortes, foram relatados em estudos com pacientes idosos com psicose associada à demência. Em estudos placebo-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 e tabagismo) e apresentaram condições médicas concomitantes e/ou medicamentos concomitantes tendo uma associação temporal com os EAC.

A olanzapina não está aprovada para o tratamento de pacientes com psicose associada à demência.

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

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

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade e toxicidade animal: Baseando-se nos resultados de estudos em ratos e camundongos, conclui-se que a olanzapina não é carcinogênica. Achados significantes em estudos de oncogenicidade foram limitados 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 incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

Nos estudos em animais, a olanzapina não apresentou efeitos teratogênicos. A sedação afetou o desempenho no acasalamento dos ratos machos. Os ciclos estrais foram afetados com doses de 1,1 mg/Kg (3 vezes a dose máxima humana) e os parâmetros de reprodução foram influenciados em ratos que receberam 3 mg/Kg (9 vezes a dose máxima humana). Na ninhada de ratos que receberam olanzapina, foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias 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.

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

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

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

Uso em idosos e outros grupos de risco

Pacientes com acometimento hepático de diversas naturezas: Devem ser tomadas precauções em pacientes com TGP e/ou TGO elevadas, em pacientes com sinais e sintomas de insuficiência hepática, em pacientes com doenças pré existentes 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:

- em 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.

Pacientes com doença cardiovascular: Hipotensão e/ou bradicardia foram observadas durante a administração intramuscular da olanzapina. Os pacientes devem permanecer deitados após a injeção se apresentarem sonolência ou tontura, até que o exame indique que não estão com hipotensão, hipotensão postural, bradicardia e/ou hipoventilação. Devido à possibilidade de bradicardia e/ou hipotensão com olanzapina na administração intramuscular, deve-se ter cautela em pacientes com doença cardiovascular grave onde a ocorrência de síncope, hipotensão e/ou bradicardia podem colocar o paciente em maior risco médico.

É necessário cuidado com pacientes que realizam tratamento com medicamentos que induzam hipotensão, bradicardia e depressão respiratória e do sistema nervoso central. A administração concomitante de olanzapina intramuscular com benzodiazepínicos parenteral não foi estudada e, portanto, não é recomendada. Caso seja cogitado o uso concomitante de olanzapina intramuscular com benzodiazepínicos parenterais, é recomendada uma avaliação criteriosa do estado clínico do paciente em relação à sedação excessiva e depressão cardiorrespiratória.

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 o aumento da mortalidade nestes pacientes quando tratados com olanzapina incluem: faixa etária ≥ 80 anos, sedação, uso concomitante de benzodiazepínicos ou presença de condições respiratórias (ex.: pneumonia, com ou sem aspiração). Não há dados suficientes para determinar se existe qualquer diferença na incidência de acidentes cerebrovasculares e/ou mortalidade entre a apresentação oral e injetável de olanzapina em pacientes idosos com demência. Nesta população de pacientes, o aumento da incidência de acidentes cerebrovasculares e/ou mortalidade comparado com placebo, e os fatores de riscos identificados para a apresentação oral de olanzapina não podem ser excluídos para a apresentação injetável de olanzapina.

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 da CYP1A2. Inibidores da atividade do CYP1A2 podem diminuir o *clearance* da olanzapina. A olanzapina não é um potente inibidor da atividade do CYP1A2. A farmacocinética da teofilina, uma droga principalmente metabolizada pelo CYP1A2, não é alterada pela olanzapina.

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 na $C_{\text{máx}}$ da olanzapina, após a fluvoxamina, em 54% das mulheres não fumantes e em 77% dos 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 ou seu metabólito desipramina (CYP2D6, CYP3A, CYP1A2), 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.

A absorção da olanzapina não é afetada por alimentos.

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

A administração de lorazepam intramuscular (2 mg) uma hora após a administração de olanzapina intramuscular (5 mg) não afetou significativamente a farmacocinética da olanzapina, lorazepam não conjugado ou lorazepam total. Entretanto, esta coadministração de lorazepam intramuscular e olanzapina injetável aumenta a sonolência observada com cada droga isolada. A administração concomitante entre olanzapina intramuscular e benzodiazepina parenteral não é recomendada.

Hipotensão e/ou bradicardia foram observadas durante a administração intramuscular de olanzapina. A olanzapina tem atividade antagonista α -1 adrenérgica. Deve-se ter cautela em pacientes que recebem tratamento com medicamentos que podem diminuir a pressão arterial por outros mecanismos que não o antagonismo α -1 adrenérgico.

Deve-se ter cuidado adicional quando olanzapina injetável intramuscular 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 injetável intramuscular.

O paciente deve ser aconselhado a informar seu médico caso esteja utilizando, planeja utilizar ou parou de utilizar um medicamento com ou sem prescrição médica, incluindo fitoterápicos, uma vez que existe potencial de interação.

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

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZYPREXA IM deve ser guardado à temperatura ambiente (15 a 30°C), em sua embalagem original. Não congelar. O produto deve ser mantido dentro de sua embalagem até o momento do uso. O prazo de validade do produto nestas condições de armazenamento é de 24 meses.

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

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

Após preparo, manter a temperatura ambiente controlada (15 a 30°C) e usar dentro de 1 hora.

Após a reconstituição, a solução resultante deve ser transparente e de cor amarela, sem partículas identificáveis a olho nu.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A aplicação da injeção deve ser efetuada exclusivamente por profissionais da área de saúde devidamente habilitados e em estabelecimentos de saúde.

ZYPREXA IM deve ser administrado **exclusivamente** por via intramuscular. **Não administrar pela via endovenosa ou subcutânea.**

Instruções para reconstituição do pó para injeção:

Reconstituir com 2,1 mL de água estéril para injeção. Usar dentro de 1 hora após a reconstituição. **Não congelar.** Desprezar qualquer porção não usada.

Principais incompatibilidades:

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

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

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

Dosagem

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

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

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

A apresentação de administração por via oral de ZYPREXA não é indicada para o tratamento de pacientes com demência.

Considerações gerais para administração intramuscular em populações especiais:

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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.

Em estudos de longo prazo (de no mínimo 48 semanas) com olanzapina, tanto a magnitude de ganho de peso quanto à proporção de pacientes tratados que apresentaram ganho de peso clinicamente significativo foram maiores que em estudos de curta duração. A porcentagem de pacientes que ganharam $\geq 25\%$ do peso corporal basal em exposição por longo período foi muito comum ($\geq 1/10$).

Glicemia

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

A diferença nas alterações médias entre os grupos olanzapina e placebo foi maior em pacientes com evidências de desregulação da glicemia na avaliação inicial da linha de base (incluindo aqueles pacientes diagnosticados com *diabetes mellitus* ou que apresentaram quadro sugestivo

de hiperglicemia), e estes pacientes tiveram um aumento maior na HbA_{1c} comparados ao placebo.

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

Lipidemia

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

Os aumentos médios nos valores da lipidemia 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.

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

Prolactina

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

Em pacientes com esquizofrenia, eventos adversos relacionados a menstruação potencialmente associados com elevações¹ de prolactina foram comuns ($< 1/10$ e $\geq 1/100$), enquanto que os eventos adversos relacionados a função sexual e a mama foram incomuns ($< 1/100$ e $\geq 1/1.000$). Durante o tratamento de pacientes com outras doenças mentais², eventos adversos relacionados a função sexual potencialmente associados com elevações de prolactina foram comuns ($< 1/10$ e $\geq 1/100$), enquanto que os eventos adversos relacionados a menstruação e a mama foram incomuns ($< 1/100$ e $\geq 1/1.000$).

⁽¹⁾ análises dos tratamentos dos eventos adversos emergentes de mais de 52 semanas de tratamento.

⁽²⁾ Depressão Bipolar, Depressão Psicótica, Transtorno de Personalidade Borderline e Mania Bipolar.

Transaminases hepáticas

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

Eosinofilia

Eosinofilia assintomática foi ocasionalmente observada.

Efeitos adversos 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 ($\geq 1/10$ relacionados ao uso da olanzapina foram marcha anormal e queda. Quanto aos efeitos indesejáveis comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$) 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 ($\geq 1/10$) e com maior frequência que com o placebo. Alucinações também foram muito comumente relatadas ($\geq 1/10$) e com maior frequência que com o placebo. Nesses estudos, foi necessário que os pacientes estivessem estáveis à dose eficaz mais baixa de medicamentos anti-parkinsonianos (agonista da dopamina) antes do início do estudo e permanecessem com as mesmas doses e medicações anti-parkinsonianas ao longo do estudo. A olanzapina foi iniciada na dose de 2,5 mg/dia e titulada até uma dose máxima de 15 mg/dia, baseada no julgamento do investigador.

As informações a seguir resumem as reações adversas relevantes, com suas respectivas frequências, identificadas durante os estudos clínicos e/ou durante a experiência obtida após a comercialização das formas farmacêuticas de uso oral e intramuscular de olanzapina.

Reação muito comum ($\geq 1/10$): ganho de peso^{1,9,10}, ganho de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal^{1,11}, hipotensão ortostática¹, sonolência² e aumento da prolactina^{1,9,10}.

Colesterol total de jejum^{1,11}: limítrofe a elevado (≥ 200 mg/dL e < 240 mg/dL a ≥ 240 mg/dL).

Triglicérides de jejum^{1,10}: 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).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): astenia², pirexia², ganho de peso $\geq 15\%$ do peso corporal basal^{1,12}, fadiga^{2,9}, constipação², boca seca², aumento do apetite², edema periférico², artralgia², acatisia², tontura^{2,9}, aumento da TGO¹, aumento da TGP¹, aumento da fosfatase alcalina¹, aumento da gamaglutamiltransferase (U/L)¹, aumento do ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$)¹, glicosúria¹, eosinofilia¹ e leucopenia (incluindo neutropenia)¹.

Colesterol total de jejum¹: normal a elevado (< 200 mg/dL a ≥ 240 mg/dL).

Triglicérides de jejum^{1,10}: normal a elevado (< 150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL).

Glicose de jejum¹: normal a elevada (< 100 mg/dL a ≥ 126 mg/dL).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): reação de fotossensibilidade², bradicardia², distensão abdominal², amnésia² e epistaxe².

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): hepatite³, hiperglicemia³, convulsões³ e erupção cutânea³.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): reações alérgicas^{3,6}, reação de descontinuação do medicamento^{3,7}, tromboembolismo venoso³ (incluindo embolismo pulmonar e trombose venosa profunda), pancreatite³, trombocitopenia³, icterícia³, coma diabético³, cetoacidose diabética^{3,4}, hipercolesterolemia^{3,8}, hipertrigliceridemia^{3,5,8}, rabdomiólise³, alopecia³, priapismo³, aumento da bilirrubina total³, incontinência urinária³, retenção urinária³ e aumento dos níveis de creatinofosfoquinase sanguínea³.

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

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

³ Evento adverso identificado a partir de relatos espontâneos pós-comercialização.

⁴ O termo COSTART é acidose diabética.

⁵ O termo COSTART é hiperlipidemia.

⁶ Por ex.: reação anafilactoide, angioedema, prurido ou urticária.

⁷ Por ex.: diaforese, náusea ou vômito.

⁸ Níveis esporádicos de colesterol ≥ 240 mg/dL e níveis esporádicos de triglicérides ≥ 1.000 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 Diferença estatisticamente significativa entre grupos de dose foram observadas nas 24 semanas de dose fixada comparando 150 mg/2 semanas, 405 mg/4 semanas e 300 mg/2 semanas de embonato de olanzapina em pacientes com esquizofrenia. Para triglicérides, esta diferença de doses comparada foi observada para níveis normais de colesterol cujo aumento para alto nível (< 150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL).

¹¹ Duração média de exposição de 8 semanas.

¹² Duração média de exposição de 12 semanas.

As informações a seguir resumem as reações adversas adicionais, com suas respectivas frequências, identificadas somente durante os estudos clínicos da olanzapina injetável:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): hipotensão¹, taquicardia¹ e bradicardia¹.

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

Eventos adversos observados em pacientes com mania recebendo terapia combinada com lítio ou valproato:

Reação muito comum ($\geq 1/10$): ganho de peso, boca seca, aumento de apetite e tremores.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): distúrbio da fala.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

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

REGISTRO MS – 1.1260.0021

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189

Fabricado por:

PATHEON ITALIA S.P.A. – Monza – Itália

Embalado por:

LILLY PHARMA FERTIGUNG UND DISTRIBUTION GmbH & CO. KG – Giessen – Alemanha

Importado e Registrado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP – Brasil

CNPJ 43.940.618/0001-44

Esse produto é controlado pela Portaria nº 344 de 12/05/1998 – Lista C1.

Venda sob prescrição médica.

Só pode ser vendido com retenção da receita.

Logo Lilly SAC

Logo reciclagem

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/01/2013