

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPADHERA 210 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
ZYPADHERA 300 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
ZYPADHERA 405 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZYPADHERA 210 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
Cada frasco para injetáveis contém pamoato de olanzapina monohidratado equivalente a 210 mg de olanzapina. Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 150 mg de olanzapina.

ZYPADHERA 300 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
Cada frasco para injetáveis contém pamoato de olanzapina monohidratado equivalente a 300 mg de olanzapina. Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 150 mg de olanzapina.

ZYPADHERA 405 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
Cada frasco para injetáveis contém pamoato de olanzapina monohidratado equivalente a 405 mg de olanzapina. Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 150 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido:

O solvente ZYPREXA para suspensão injetável de libertação prolongada contém 1 mg de polissorbato 80 em cada ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

Pó: sólido amarelo

Solvente: claro, incolor a ligeiramente amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de manutenção de doentes adultos com esquizofrenia suficientemente estabilizados durante o tratamento agudo com olanzapina oral.

4.2 Posologia e modo de administração

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg ou 405 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada não deve ser confundido com olanzapina 10 mg pó para solução injetável.

Posologia

Os doentes devem ser tratados inicialmente com olanzapina oral antes de se administrar ZYPADHERA, a fim de se poder determinar a resposta e a tolerabilidade ao medicamento.

Para se identificar a primeira dose de ZYPADHERA para qualquer doente, deve-se considerar o esquema apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 Esquema de doses recomendadas entre olanzapina oral e ZYPADHERA

Dose-alvo de olanzapina oral	Dose inicial recomendada de ZYPADHERA	Dose de manutenção após 2 meses de tratamento com ZYPADHERA
10 mg/dia	210 mg/2 semanas ou 405 mg/4 semanas	150 mg/2 semanas ou 300 mg/4 semanas
15 mg/dia	300 mg/2 semanas	210 mg/2 semanas ou 405 mg/4 semanas
20 mg/dia	300 mg/2 semanas	300 mg/2 semanas

Ajuste de dose

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de possíveis sinais ou sintomas de recorrência durante o primeiro de dois meses de tratamento. Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente durante este período. Durante o tratamento, a dose pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual. A dose pode ser ajustada, após reavaliação clínica, num intervalo de 150 mg a 300 mg de 2 em 2 semanas ou de 300 mg a 405 mg de 4 em 4 semanas (Tabela 1).

Suplementação

Não foi autorizada a suplementação com olanzapina oral em estudos clínicos duplamente cegos. Em caso de indicação clínica para suplementação com olanzapina oral, a dose total combinada de olanzapina não deverá exceder a dose máxima correspondente de olanzapina oral de 20 mg/dia.

Mudança para outros antipsicóticos

Não foram recolhidos de forma sistemática, dados que incidam especificamente sobre a mudança de terapêutica dos doentes de ZYPADHERA para outro antipsicótico. Devido à lenta dissolução dos sais de pamoato de olanzapina que permite uma libertação prolongada de olanzapina, só concluída seis a oito meses após a última injeção, é necessária supervisão clínica, principalmente durante os 2 primeiros meses após a descontinuação de ZYPADHERA, se for considerada clinicamente adequada a mudança para outro antipsicótico.

Populações especiais

Idosos

ZYPADHERA não foi estudado de forma sistemática nos doentes com mais de 65 anos. Não se recomenda o tratamento com ZYPADHERA em doentes idosos, a menos que tenha sido determinado um regime posológico bem tolerado e eficaz com olanzapina oral. Uma dose inicial mais baixa (150 mg/4 semanas) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem. Não se recomenda começar o tratamento com ZYPADHERA em doentes com mais de 75 anos (ver secção 4.4).

Disfunção renal e/ou hepática

Não se recomenda o tratamento com ZYPADHERA nestes doentes, a menos que tenha sido determinado um regime posológico bem tolerado e eficaz com olanzapina oral. Deve ser considerada para estes doentes uma dose inicial mais baixa (150 mg/4 semanas). Nos casos de compromisso hepático moderado (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser de 150 mg/4 semanas e apenas aumentada com precaução.

Fumadores

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não-fumadores relativamente a fumadores. O metabolismo da olanzapina pode ser induzido pelo fumo. Recomenda-se a monitorização clínica e, se necessário, pode considerar-se o aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, estatuto de não-fumador) deverá considerar-se a diminuição da dose inicial.

Quando indicado, o aumento da dose deve ser feito com precaução nestes doentes.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ZYPADHERA em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, não foi ainda estabelecida. Dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8 e 5.1, mas não se pode fazer recomendações sobre a posologia.

Modo de administração

APENAS PARA INJEÇÃO INTRAMUSCULAR. NÃO ADMINISTRAR POR INJEÇÃO INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA. (Ver secção 4.4)

ZYPADHERA só deve ser administrado por injeção intramuscular profunda nos glúteos por um profissional de saúde treinado na técnica apropriada de injeção e em locais onde possa garantir-se a observação pós-injeção e o acesso a cuidados médicos apropriados em caso de sobredosagem.

Após cada injeção, os doentes devem ser observados numa instituição de cuidados de saúde por técnicos devidamente qualificados durante, pelo menos, 3 horas para deteção de sinais ou sintomas de sobredosagem com olanzapina. Imediatamente antes de deixar o centro de saúde deve confirmar-se que o doente está vigil, orientado e não apresenta sinais ou sintomas de sobredosagem. Se se suspeitar de sobredosagem, deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o exame do doente mostre que os sinais e sintomas desapareceram (ver secção 4.4.). O período de observação de 3 horas deve ser prolongado, tal como clinicamente aconselhado, para doentes que apresentem quaisquer sinais ou sintomas consistentes com uma sobredosagem de olanzapina.

Ver Instruções de Utilização na Secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve haver precaução especial para que seja utilizada uma técnica de injeção apropriada, de forma a evitar a injeção intravascular ou subcutânea (ver secção 6.6).

Utilização em doentes com agitação aguda ou estado psicótico grave

ZYPADHERA não deve ser usado para tratar doentes com esquizofrenia que se encontrem num estado de agitação aguda ou com um episódio psicótico grave, onde é necessário um controlo imediato dos sintomas.

Síndrome pós-injeção

Em estudos clínicos pré-comercialização com ZYPADHERA, registaram-se após a injeção, reações com sinais e sintomas consistentes com a sobredosagem com olanzapina. Estas reações surgiram em <0,1% das injeções e aproximadamente 2% dos doentes. A maioria dos doentes desenvolveu sintomas de sedação (desde ligeiros em gravidade até ao coma) e/ou delírio (incluindo confusão, desorientação, agitação, ansiedade e outras limitações cognitivas). Outros sintomas notados incluíam sintomas extrapiramidais, disartria, ataxia, agressão, tonturas, fraqueza, hipertensão arterial ou possíveis convulsões. Na maioria dos casos, os sinais e sintomas iniciais relacionados com esta reação surgiram no espaço de 1 hora após a injeção, e houve em todos os casos uma recuperação total num espaço de 24 a 72 horas após a injeção. Foram raras (<1 em 1000 injeções) as reações entre 1 e 3 horas, e muito raras (<1 em 10 000 injeções) após 3 horas. Os doentes devem ser avisados para este risco potencial e para a necessidade de serem observados durante 3 horas numa instituição de cuidados de saúde sempre que lhes for administrada uma injeção de ZYPADHERA. Relatos de pós-comercialização de síndrome pós-injeção desde a autorização de comercialização de ZYPADHERA, são geralmente consistentes com a experiência observada em estudos clínicos.

Após cada injeção, os doentes devem ser observados numa instituição de cuidados de saúde por técnicos devidamente qualificados durante, pelo menos, 3 horas, para deteção de sinais ou sintomas consistentes com a sobredosagem com olanzapina.

Imediatamente antes de deixar o centro de saúde, deve confirmar-se que o doente está alerta, orientado e não tem sinais ou sintomas de sobredosagem. Se se suspeitar de sobredosagem, deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o exame do doente mostre que os sinais e sintomas desapareceram. O período de observação de 3 horas deve ser prolongado, o tempo clinicamente apropriado a cada caso, para doentes que apresentem quaisquer sinais ou sintomas consistentes com uma sobredosagem de olanzapina.

Durante o resto do dia, após a injeção, os doentes devem ser aconselhados a manterem-se atentos a eventuais sinais ou sintomas de sobredosagem subsequentes a reações adversas à injeção, a poderem ter assistência, caso necessitem, e a não conduzirem ou operarem máquinas (ver secção 4.7).

Se o doente necessitar de tratamento de reações adversas com injeção de benzodiazepinas por via parentérica, recomenda-se uma avaliação cuidadosa do estado clínico do doente no que diz respeito a sedação excessiva e depressão cardiorrespiratória. (ver secção 4.5).

Acontecimentos adversos no local da injeção

A reação adversa mais comum relacionada com o local de injeção foi dor. Na maioria dos casos, a dor foi referida como “ligeira” a “moderada”. Caso ocorra uma reação adversa relacionada com o local de injeção, devem ser tomadas medidas adequadas ao seu tratamento. (ver secção 4.8).

Psicose associada com demência e/ou alterações do comportamento

A olanzapina, não é recomendada em doentes, com psicose associada a demência e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e ao risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6 - 12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com psicose associada à demência e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina oral em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs. 1,5%, respetivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p.ex. pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina oral do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificadas reações adversas cerebrovasculares (AACV, p.ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina oral comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina oral e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco pré-existent. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina oral não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação anti-Parkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação anti-Parkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose

inicial de olanzapina oral foi de 2,5 mg/dia e aumentada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina oral. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatina fosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

Hiperglicemia e diabetes

Foi notificada, pouco frequentemente, hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo ZYPADHERA, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se deve controlar de maneira regular os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente, p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

Alterações lipídicas

Em ensaios clínicos controlados com placebo, observaram-se alterações lipídicas indesejáveis em doentes tratados com olanzapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado particularmente em doentes com dislipidemia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo ZYPADHERA, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleus paralítico e situações com ele relacionadas.

Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas, transitórias, das aminotransferases hepáticas, ALT e AST. Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições pré-existent associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropenia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, rádio ou quimioterapia e em

doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropenia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

Interrupção do tratamento

Foram raramente notificados ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) sintomas agudos, tais como sudção, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina oral.

Intervalo QT

Em ensaios clínicos com olanzapina oral, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) os prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF] < 500 milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF < 500 msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Em ensaios clínicos com olanzapina em pó para suspensão injetável ou ZYPADHERA, a olanzapina não ficou associada a um aumento persistente dos intervalos QT absoluto ou QTc. Contudo devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, compromisso cardíaco congestivo, hipertrofia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesiemia.

Tromboembolismo

Foi notificada, com pouca frequência ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e o tromboembolismo venoso. Não foi estabelecida uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolismo venoso e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente fatores de risco para tromboembolismo venoso, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis fatores de risco de tromboembolismo (TEV), (p.ex. imobilização dos doentes).

Atividade geral no SNC

Devido aos efeitos primários da olanzapina no sistema nervoso central, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada com pouca frequência a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve considerar-se a redução da dose ou a descontinuação. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja medida regularmente em doentes com mais de 65 anos de idade.

Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em

doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações de parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina (ver secções 4.8 e 5.1).

Utilização em idosos (>75 anos)

Não estão disponíveis informações sobre a utilização de ZYPADHERA em doentes > 75 anos. Devido à alteração bioquímica e fisiológica e à redução da massa muscular, não se recomenda a utilização desta apresentação neste subgrupo de doentes.

Excipientes com efeito conhecido

Polissorbato

Este medicamento contém 1 mg de polissorbato 80 em cada ml de solvente. Após a reconstituição, o ZYPREXA 210 mg contém 1,3 mg, o ZYPREXA 300 mg contém 1,8 mg e o ZYPREXA 405 mg contém 2,3 mg de polissorbato 80. Os polissorbatos podem causar reações de hipersensibilidade.

Sódio

Após a reconstituição este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram efetuados estudos de interação em adultos.

Devem tomar-se precauções em doentes tratados com medicamentos que possam causar hipotensão arterial ou sedação.

Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.2).

Inibição do CYP1A2

A fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da C_{max} da olanzapina após administração da fluvoxamina foi de 54% em mulheres não-fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

Potencial da olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

A olanzapina não mostrou interação quando coadministrada com lítio ou biperideno.

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

Atividade geral no SNC

Aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que possam causar depressão do SNC e com álcool.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos antiparkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4)

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretenderem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.

Recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação

Num estudo com olanzapina oral efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg). As doentes devem ser avisadas para não amamentarem, no caso de estarem a tomar olanzapina.

Fertilidade

Desconhecem-se os efeitos na fertilidade (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto de a olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou operar máquinas durante o resto do dia após cada injeção devido à possibilidade de ocorrer um acontecimento de síndrome pós-injeção, o qual conduz a sintomas indicativos de sobredosagem com olanzapina (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Reações adversas com pamoato de olanzapina

Registaram-se com ZYPADHERA reações de síndrome pós-injeção com sintomas consistentes com a sobredosagem com olanzapina (ver secção 4.4). Os sinais e sintomas clínicos incluíram sintomas de sedação (desde uma gravidade ligeira até coma) e/ou delírio (incluindo confusão, desorientação, agitação, ansiedade e outras alterações cognitivas). Outros sintomas observados incluíram sintomas extrapiramidais, disartria, ataxia, agressão, tonturas, fraqueza, hipertensão arterial e convulsões.

Outras reações adversas observadas em doentes tratados com ZYPADHERA foram semelhantes às observadas com a olanzapina oral. Nos ensaios clínicos de ZYPADHERA, a única reação adversa notificada com uma taxa significativa estatisticamente superior à do grupo do placebo foi a sedação (ZYPADHERA 8,2%, placebo 2,0%). Entre todos os doentes tratados com ZYPADHERA, foi notificada sedação por 4,7% dos doentes.

Em ensaios clínicos com ZYPADHERA, a incidência de reações adversas relacionadas com o local da injeção foi aproximadamente de 8%. A reação adversa relacionada com o local de injeção notificada com mais frequência foi dor (5%). Algumas outras reações adversas notificadas relacionadas com o local de injeção foram (frequência decrescente): reações tipo nodular, reações tipo eritema, reações não específicas no local de injeção, irritação, reações tipo edema, hematomas, hemorragia e anestesia. Estes acontecimentos ocorreram em cerca de 0,1% a 1,1% de doentes.

Numa revisão de dados de segurança de estudos clínicos e de relatos espontâneos de pós comercialização, foi notificado raramente ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) abscesso no local da injeção.

Reações adversas observadas com olanzapina

Os efeitos indesejáveis abaixo indicados foram observados após a administração de olanzapina.

Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em $\geq 1\%$ dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, elevação dos níveis de prolactina, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinesia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

Lista em forma de tabela das reações adversas

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Para cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecidos (não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Doenças do sistema imunitário				
		Hipersensibilidade ¹¹		
Doenças do metabolismo e da nutrição				

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Aumento de peso ¹	Elevação dos níveis de colesterol ^{2,3} Elevação dos níveis de glucose ⁴ Elevação dos níveis de triglicéridos ^{2,5} Glucosúria Aumento do apetite	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²	
Doenças do sistema nervoso				
Sonolência	Vertigens Acatísia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinésia ⁶	A maioria das notificações de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões ¹¹ . Distonia (incluindo movimento ocular ¹¹) Discinesia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria Gaguez ¹¹ Síndrome das pernas inquietas ¹¹	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² Sintomas de descontinuação ^{7, 12}	
Cardiopatias				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT _c (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) ¹¹	
Vasculopatias				
Hipotensão ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
		Epistaxis ⁹		
Doenças gastrointestinais				
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹ Hipersecreção salivar ¹¹	Pancreatite ¹¹	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Afeções hepatobiliares				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestásticas ou mistas) ¹¹	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade Alopecia		Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹	
Doenças renais e urinárias				
		Incontinência urinária, Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹		
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama				
	Disfunção erétil em homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo ¹²	
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia ¹⁰ Dor no local da injeção		Abcesso no local da injeção	
Exames complementares de diagnóstico				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma ⁸	Aumento da fosfatase alcalina ¹⁰ Elevação da creatina fosfoquinase ¹⁰ Elevação da gama glutamiltransferase ¹⁰ Elevação do ácido úrico ¹⁰	Aumento da bilirrubina total		

¹Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis de base de todas as categorias de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente o aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (22,2%), $\geq 15\%$ foi frequente (4,2%) e $\geq 25\%$ foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente doentes aumentarem $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ do peso corporal basal com a exposição a longo-prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

²Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos), foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

³Observado em níveis iniciais normais em jejum ($< 5,17$ mmol/l) que aumentaram para elevados ($\geq 6,2$ mmol/l). Foram muito frequentes as alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 6,2$ mmol/l).

⁴Observado para níveis basais normais em jejum ($< 5,56$ mmol/l) que aumentaram para elevados (≥ 7 mmol/l). Foram muito frequentes as alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) até valores elevados (≥ 7 mmol/l).

⁵Observado em níveis basais normais em jejum ($< 1,69$ mmol/l) que aumentaram para elevados ($\geq 2,26$ mmol/l). Foram muito frequentes as alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 1,69$ mmol/l - $\geq 2,26$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 2,26$ mmol/l).

⁶Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas a diferença não foi estatisticamente significativa em relação ao placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatisia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual pré-existente de distúrbios de movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinesia tardia e/ou outras síndromes extrapiramidais tardios.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como sudção, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

⁸Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

⁹Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

¹⁰Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

¹¹ Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

¹²Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que apresentaram alterações adversas, clinicamente significativas no aumento de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou aumento de triglicéridos aumentou ao longo do tempo. Em doentes adultos que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento na glucose média no sangue abrandou após 6 meses aproximadamente.

Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de reações adversas cerebrovasculares em comparação com placebo (ver também 4.4). Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes foram perturbações na marcha e quedas. Foram observados frequentemente pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, um agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo.

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido os níveis elevados de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ($\geq 10\%$) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Alterações do discurso também foram frequentemente notificadas. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou divalproato, ocorreu um aumento $\geq 7\%$ do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante o tratamento agudo (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento $\geq 7\%$ do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas notificadas apenas em ensaios clínicos com adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ($\geq 7\%$) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparada com os adultos com exposições comparáveis. A magnitude do aumento de peso e a proporção de doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foi maior com exposições a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que aqueles com exposições a curto prazo.

Para cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Aumento de peso ¹³ , elevação dos níveis dos triglicéridos ¹⁴ , aumento de apetite Frequentes: Aumento dos níveis de colesterol ¹⁵
Doenças do sistema nervoso Muito frequentes: sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência).
Doenças gastrointestinais Frequentes: Secura de boca.
Afeções hepatobiliares Muito frequentes: elevações das aminotransferases hepáticas (ALT/AST; ver secção 4.4).
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes: diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma ¹⁶

¹³ Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias), um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%), $\geq 15\%$ do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e $\geq 25\%$ foi frequente (2,5%). Com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas),

89,4% aumentaram $\geq 7\%$, 55,3% aumentaram $\geq 15\%$ e 29,1% aumentaram $\geq 25\%$ do seu peso corporal basal.

¹⁴ Observado em níveis basais normais em jejum ($< 1,016$ mmol/l) que aumentaram para elevados ($\geq 1,467$ mmol/l) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ($< 4,39$ mmol/l) para elevados ($\geq 5,17$ mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 4,39$ - $\geq 5,17$ mmol/l) até valores elevados ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

Notificação de suspeita de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Se forem observados sinais e sintomas de sobredosagem indicativos de síndrome pós-injeção, devem tomar-se as medidas de suporte apropriadas (ver secção 4.4).

Embora a sobredosagem seja menos provável com medicamentos parentéricos do que com medicamentos orais, apresenta-se a seguir a informação de referência para a sobredosagem com olanzapina oral:

Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência $> 10\%$) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligna dos neurolépticos, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas ($< 2\%$ dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: antipsicóticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC N05AH03.

Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimaníaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de sistemas de recetores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos recetores (K_i : < 100 nM) para a serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; recetores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e recetores histamínicos H₁. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos recetores 5-HT, dopamina e colinérgicos, é consistente com o perfil de ligação aos recetores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os recetores da serotonina 5-HT₂ do que para os recetores da dopamina D₂ e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5-HT₂ do que para os D₂. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu a resposta de evitamento condicionada, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses inferiores às que produzem catalepsia, que é um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em doentes tratados com ZYPADHERA (300 mg/4 semanas), a ocupação média dos recetores D₂ foi em média de 60% ou mais no final de um período de 6 meses, um nível consistente com o que foi observado no tratamento com olanzapina oral.

Eficácia clínica

A eficácia de ZYPADHERA no tratamento e na terapêutica de manutenção da esquizofrenia é consistente com a eficácia estabelecida para a apresentação oral de olanzapina.

Foram incluídos 1469 doentes com esquizofrenia em 2 ensaios principais:

O primeiro foi um ensaio de 8 semanas, controlado com placebo com doentes adultos (n = 404) com sintomas psicóticos agudos. Os doentes eram aleatorizados para tratamento com injeções de ZYPADHERA 405 mg de 4 em 4 semanas, 300 mg de 2 em 2 semanas, 210 mg de 2 em 2 semanas ou placebo de 2 em 2 semanas. Não era permitida terapêutica suplementar com antipsicóticos orais. A pontuação total dos sintomas positivos e negativos (PANSS) mostrou uma melhoria significativa em relação aos valores basais (média da pontuação total da PANSS na linha de base 101) no ponto final (variações médias -22,57, -26,32, -22,49 respetivamente) com cada uma das doses de ZYPADHERA (405 mg de 4 em 4 semanas, 300 mg de 2 em 2 semanas, 210 mg de 2 em 2 semanas) em comparação com o placebo (variação média -8,51). A variação média por visita entre a linha de base e o ponto final na pontuação total da PANSS mostrava que no Dia 3, os doentes tratados com 300 mg/2 semanas e 405 mg/4 semanas registavam reduções, estatística e significativamente maiores da pontuação total da PANSS do que os doentes tratados com placebo (respetivamente -8,6, -8,2 e -5,2). Os 3 grupos de tratamento de ZYPADHERA mostraram uma melhoria estatística e significativamente superior ao placebo a partir do final da primeira semana. Estes resultados demonstram a eficácia de ZYPADHERA durante 8 semanas de tratamento e um efeito farmacológico observado logo a partir da primeira semana após o início do tratamento com ZYPADHERA.

O segundo foi um estudo de longo prazo em doentes clinicamente estáveis (n = 1065) (pontuação total média da PANSS na linha de base entre 54,33 e 57,75) inicialmente tratados com olanzapina oral durante 4 a 8 semanas, que depois continuavam o tratamento com olanzapina oral ou passavam para ZYPADHERA durante 24 semanas. Não era permitida terapêutica suplementar com um antipsicótico oral. Os grupos de tratamento com ZYPADHERA 150 mg e 300 mg de 2 em 2 semanas (as doses foram combinadas para efeitos de análise) e 405 mg de 4 em 4 semanas, não eram inferiores às doses combinadas de 10, 15 e 20 mg de olanzapina oral (doses combinadas para efeitos de análise), conforme avaliado pelas taxas de exacerbação dos sintomas de esquizofrenia (taxas de exacerbação de 10%, 10% e 7%, respetivamente). A exacerbação era avaliada através do agravamento dos itens da escala Positiva BPRS derivada da PANSS e da hospitalização decorrente do agravamento dos sintomas psicóticos positivos. Os resultados combinados do grupo de tratamento de 150 mg e 300 mg/2 semanas não foram inferiores aos do grupo de tratamento de 405 mg/4 semanas (taxas de exacerbação de 10% para cada grupo) ao fim de 24 semanas após a aleatorização.

População pediátrica

ZYPADHERA não foi estudado na população pediátrica. Dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos a curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina oral foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina oral, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações em jejum no colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não há dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Após uma injeção única por via intramuscular (IM) de ZYPADHERA, inicia-se imediatamente a lenta dissolução dos sais de pamoato de olanzapina no tecido muscular, o que permite uma libertação prolongada de olanzapina durante mais de quatro semanas. A libertação torna-se visivelmente menor ao fim de oito a doze semanas. Não é necessária terapêutica antipsicótica suplementar no início do tratamento com ZYPADHERA (ver secção 4.2).

A combinação do perfil de libertação com o regime posológico (injeção IM de duas em duas ou quatro em quatro semanas) resulta na manutenção das concentrações de olanzapina no plasma. As concentrações no plasma mantêm-se mensuráveis durante vários meses após cada injeção de ZYPADHERA. A semivida da olanzapina após a injeção de ZYPADHERA é de 30 dias, comparativamente com 30 horas após a administração oral. A absorção e a eliminação terminam cerca de seis a oito meses após a última injeção.

Distribuição

A olanzapina oral tem uma distribuição rápida. A ligação às proteínas plasmáticas da olanzapina é de cerca de 93 % sobre o intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. No plasma a olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à α_1 -glicoproteína ácida.

Após várias injeções por via intramuscular com 150 a 300 mg de ZYPADHERA de duas em duas semanas, o 10º a 90º percentil das concentrações estáveis no plasma situaram-se entre 4,2 e 73,2 ng/ml. As concentrações de olanzapina no plasma observadas com o intervalo de doses de 150 mg de 4 em 4 semanas e 300 mg de 2 em 2 semanas mostram um aumento da exposição sistémica à

olanzapina com doses maiores de ZYPADHERA. Nos primeiros três meses de tratamento com ZYPADHERA, observou-se uma acumulação de olanzapina, mas não houve acumulação adicional durante o uso a longo prazo (12 meses) em doentes que fizeram até 300 mg injetáveis cada 2 semanas.

Eliminação

A depuração de olanzapina oral do plasma é mais prolongada em indivíduos do sexo feminino (18,9 l/h) do que em indivíduos do sexo masculino (27,3 l/h), e também mais prolongada em indivíduos não fumadores (18,6 l/h) do que em fumadores (27,7 l/h). Foram observadas diferenças farmacocinéticas semelhantes entre indivíduos do sexo masculino e feminino e entre fumadores e não-fumadores nos ensaios clínicos de ZYPADHERA. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Idosos

Não foram realizados estudos específicos de ZYPADHERA com doentes idosos. Embora não se recomende o tratamento com ZYPADHERA em doentes idosos, a menos que tenha sido determinado um regime posológico bem tolerado e eficaz com olanzapina oral, em idosos saudáveis com 65 anos ou mais comparativamente com indivíduos não idosos, a semivida média de eliminação foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 horas) e a depuração foi menor (17,5 *versus* 18,2 l/hr). A variabilidade farmacocinética observada nos doentes idosos está dentro dos limites observados nos não-idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia com > 65 anos de idade, doses de 5 a 20 mg/dia não ficaram associadas a um perfil diferente de reações adversas.

Insuficiência renal

Em doentes com compromisso renal (depuração da creatinina < 10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semivida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57% da olanzapina marcada radioactivamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos. Embora ZYPADHERA não tenha sido estudado em doentes com compromisso renal, recomenda-se que seja estabelecido um regime com olanzapina oral bem tolerado e eficaz antes de se iniciar o tratamento com ZYPADHERA (ver secção 4.2).

Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática ligeira a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistémica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática (n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

Embora ZYPADHERA não tenha sido estudado em doentes com disfunção hepática, recomenda-se que seja estabelecido um regime com olanzapina oral bem tolerado e eficaz antes de se iniciar o tratamento com ZYPADHERA em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de segurança pré-clínica com olanzapina (sob a forma de pamoato monohidrato). Os principais dados obtidos em estudos de toxicidade com dose repetida (ratos e cães), num estudo de carcinogenicidade em ratos com a duração de 2 anos, e num estudo de toxicidade reprodutiva (ratos e coelhos) limitaram-se a reações no local da injeção, para as quais não foi possível determinar qualquer NOAEL. Não foi identificado qualquer novo efeito tóxico resultante da exposição sistêmica à olanzapina. No entanto, as concentrações sistêmicas nesses estudos foram geralmente inferiores às observadas em estudos orais com níveis de efeito. Fornece-se por isso a informação sobre olanzapina oral para referência.

Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos antipsicóticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clónicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, miose e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostração e em doses mais altas a semi-inconsciência.

Toxicidade - dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos. Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento foram diminuídos em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos incluíram diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

Toxicidade hematológica: foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (a exposição total à olanzapina [AUC] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos indesejáveis nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogénicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina, foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

Carcinogenicidade

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó.

Nenhum.

Solvente

Carmelose sódica

Manitol

Polissorbato 80

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na seção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após reconstituição no frasco para injetáveis: 24 horas. Se o produto não for usado imediatamente, deverá ser agitado vigorosamente para que se forme nova suspensão. Uma vez retirada do frasco para injetáveis para a seringa, a suspensão deverá ser utilizada de imediato.

A estabilidade química e física da suspensão nos frascos para injetáveis foi demonstrada durante 24h a 20-25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for administrado, o tempo de armazenamento e as condições prévias à utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser superior a 24 horas a 20-25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não guardar no frigorífico nem congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

ZYPADHERA 210 mg pó: Frasco para injetáveis de vidro tipo I. Tampa de bromobutilo com selo cor de ferrugem.

ZYPADHERA 300 mg pó: Frasco para injetáveis de vidro tipo I. Tampa de bromobutilo com selo cor de azeitona.

ZYPADHERA 405 mg pó: Frasco para injetáveis de vidro tipo I. Tampa de bromobutilo com selo azul.

3 ml de solvente: Frasco para injetáveis de vidro tipo I. Tampa de butil com selo.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de vidro contendo pó e um frasco para injetáveis de vidro contendo solvente, uma seringa de 3 ml Hipodérmica com uma agulha de segurança previamente enroscada, calibre 19 G, de 38 mm, uma agulha de segurança Hipodérmica, calibre 19G de 38 mm, e duas agulhas de segurança Hipodérmica, calibre 19G de 50 mm.

6.6 Precauções especiais de eliminação

SÓ PARA INJEÇÃO INTRAMUSCULAR PROFUNDA NOS GLÚTEOS. NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Reconstituição

1º PASSO: Preparar os materiais

Recomenda-se a utilização de luvas, pois ZYPADHERA pode irritar a pele.

Reconstitua ZYPADHERA pó para suspensão injetável de liberação prolongada apenas com o solvente para uso parentérico fornecido na embalagem usando técnicas de assepsia padronizadas para a reconstituição de produtos parentéricos.

2º PASSO: Determinar o volume de solvente para a reconstituição

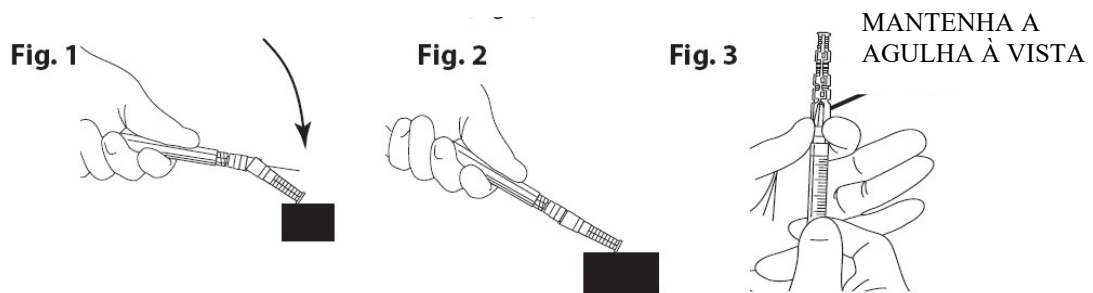
A tabela seguinte mostra os volumes de solvente necessários para reconstituir ZYPADHERA pó para suspensão injetável de liberação prolongada.

ZYPADHERA dosagem do frasco para injetáveis (mg)	Volume de solvente a juntar (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

É importante notar que o frasco para injetáveis contém mais solvente do que o necessário para a reconstituição.

3º PASSO: Reconstituição de ZYPADHERA

1. Solte o pó batendo ligeiramente no frasco para injetáveis.
2. Abra a seringa previamente embalada Hipodérmica e a agulha com o dispositivo de proteção da agulha. Remova a cobertura do blister e retire o sistema de injeção. Enrosque uma seringa (se não estiver já enroscada) ao conector Luer do sistema de injeção com um ligeiro movimento rotativo. Encaixe a agulha firmemente no sistema de injeção empurrando e rodando no sentido dos ponteiros do relógio. Retire então a capa da agulha. Caso não siga estas instruções pode causar lesões por picada de agulha.
3. Retire o volume de solvente previamente determinado (Passo 2) para a seringa.
4. Injete o volume de solvente necessário no frasco para injetáveis que contém o pó
5. Retire o ar para nivelar a pressão no frasco para injetáveis.
6. Retire a agulha, segurando o frasco para injetáveis na vertical, para impedir alguma perda de solvente.
7. Enrosque o dispositivo da agulha de segurança. Empurre a agulha para dentro do invólucro utilizando só uma mão. Utilize sempre só uma mão empurrando SUAVEMENTE o invólucro contra uma superfície plana. AO EMPURRAR O INVÓLUCRO, (Figura 1) A AGULHA FICA FIRMEMENTE ENROSCADA NO INVÓLUCRO (Figura 2)
8. Confirme visualmente que a agulha está completamente enroscada no invólucro de proteção da agulha. Retire o sistema da seringa com a agulha enroscada somente quando requerido por um procedimento médico específico. Retire, apertando a roda central Luer da proteção da agulha com o polegar e o indicador, mantendo os restantes dedos livres longe da extremidade do sistema que contém a agulha (Figura 3).



9. Bata com o frasco para injetáveis várias vezes com firmeza numa superfície dura, até deixar de ver pó. Proteja a superfície para amortecer o impacto (ver Figura A).



Figura A: Bata com firmeza para misturar

10. Inspeção visualmente o frasco para injetáveis para detecção de partículas sólidas. O pó não suspenso terá cor amarela, na forma de partículas sólidas secas, coladas ao frasco para injetáveis. Pode ser necessário bater mais vezes com o frasco para injetáveis, caso as partículas se mantenham (Ver Figura B).



Não suspenso: partículas sólidas visíveis

Suspensão: sem partículas sólidas

Figura B: Verifique se há pó não suspenso e torne a bater no frasco para injetáveis se necessário

11. Agite vigorosamente o frasco para injetáveis até a suspensão parecer homogênea e consistente em cor e textura. O produto suspenso será amarelo e opaco (veja Figura C)



Figura C: Agite vigorosamente o frasco para injetáveis

Se se formar espuma, endireite o frasco para injetáveis e espere até a espuma desaparecer. Se o produto não for utilizado de imediato, deve ser agitado vigorosamente para ressuspender. O ZYPADHERA reconstituído permanece estável durante 24 horas no frasco para injetáveis.

ADMINISTRAÇÃO

1º PASSO: Injetar ZYPADHERA

A tabela seguinte mostra o volume de suspensão de ZYPADHERA a injetar. A concentração da

suspensão é de 150 mg/ml de olanzapina.

Dose (mg)	Volume final de injeção (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Determine qual a agulha a ser utilizada para administrar a injeção ao doente. Para doentes obesos, recomenda-se uma agulha de 50 mm para a injeção
 - Se for utilizada a agulha de 50 mm para a injeção, enrosque uma agulha de segurança de 38 mm à seringa para retirar o volume de suspensão necessário.
 - Se for utilizada a agulha de 38 mm para a injeção, enrosque uma agulha de segurança de 50 mm à seringa para retirar o volume de suspensão necessário.
2. Retire lentamente o volume desejado. Ficará no frasco para injetáveis algum excesso de produto.
3. Enrosque o sistema de segurança da agulha e retire-a da seringa
4. Enrosque a agulha de segurança selecionada de 50 mm ou de 38 mm antes da injeção. Uma vez retirada a suspensão do frasco para injetáveis para a seringa, deve injetá-la imediatamente.
5. Escolha e prepare um local para a injeção na nádega. NÃO ADMINISTRE POR VIA INTRAVENOSA ou SUBCUTÂNEA.
6. Depois de introduzir a agulha, aspire durante alguns segundos para se certificar de que não aparece sangue. Se aspirar sangue para a seringa, deite fora a seringa com a dose, faça uma nova reconstituição e prepare uma nova administração. A injeção deve ser dada com pressão forte e contínua.
NÃO MASSAJE O LOCAL DA INJEÇÃO.
7. Enrosque o sistema de segurança da agulha. (Fig. 1 e 2)
8. Deite fora a seringa, as agulhas usadas, a agulha extra e qualquer porção não utilizada da suspensão de acordo com os procedimentos clínicos adequados. O frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemanha.

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/479/001

EU/1/08/479/002

EU/1/08/479/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19/11/2008

Data da última renovação: 26/08/2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V., Neptunus 12, 8448 CN Heerenveen, Países Baixos.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemanha.

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Alemanha.

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Um programa educativo para os profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, farmacêuticos) que deverá contemplar:

- 1) Descrição da síndrome pós-injeção

- Educação acerca das 2 formulações intramusculares de olanzapina, incluindo diferenças de embalagem;
 - Descrição da reconstituição e técnica de administração adequada;
 - Recomendação de um período de observação pós-injeção de 3 horas no centro de saúde;
 - Recomendação para que, imediatamente antes de deixar o centro de saúde, deve confirmar-se que o doente está vigilante, orientado e não apresenta sinais ou sintomas de sobredosagem.
 - Recomendação para que, o período de observação de 3 horas seja prolongado, o tempo clinicamente apropriado a cada caso, para doentes que apresentem quaisquer sinais ou sintomas consistentes com uma sobredosagem de olanzapina.
 - Recomendação de informar os doentes de que no dia da administração da injeção, após a sua toma, durante o resto do dia não deverão conduzir nem utilizar máquinas, deverão vigiar o aparecimento de sinais e sintomas de um acontecimento pós-injeção e que deverão dispor de assistência em caso de ser necessário;
 - Descrição dos sintomas mais comuns, notificados após uma sobredosagem de olanzapina, que sejam representativos da manifestação clínica numa síndrome de pós-injeção;
 - Recomendação de um controlo apropriado até que se resolva o acontecimento, no caso deste se verificar.
- 2) Recomendações para o controlo dos doentes no que se refere a níveis de glucose, lípidos e peso corporal.
- Promover o conhecimento do controlo metabólico adequado mediante a distribuição das normas sobre tratamento antipsicótico utilizadas.

Deverá ser distribuído a todos os doentes um cartão do doente, no qual se inclua:

- Descrição da síndrome pós-injeção
- Recomendação de um período de observação pós-injeção de 3 horas no centro de saúde
- Recomendação de informar os doentes de que no dia da administração da injeção, após a sua toma, durante o resto do dia não deverão conduzir nem utilizar máquinas, deverão vigiar o aparecimento de sinais e sintomas de um acontecimento pós-injeção e que deverão dispor de assistência em caso de ser necessário;
- Descrição dos sintomas mais comuns, notificados após uma sobredosagem de olanzapina, que sejam representativos de manifestação clínica numa síndrome de pós-injeção;
- Recomendação de um controlo apropriado até que se resolva o acontecimento, no caso deste se verificar.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR de ZYPADHERA 210 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZYPADHERA 210 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Pamoato de olanzapina monohidratado equivalente a 210 mg de olanzapina. Após reconstituição: 150 mg/ml de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os excipientes do solvente são: carmelose sódica, manitol, polisorbato 80, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Um frasco para injetáveis de pó para suspensão injetável de libertação prolongada.

Um frasco com 3 ml de solvente.

Uma seringa Hipodérmica e agulha de segurança.

Três agulhas de segurança Hipodérmicas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

Não administrar por via intravenosa ou subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/YYYY}

Frasco da suspensão após reconstituição: 24 horas.

Uma vez retirada do frasco para a seringa, a suspensão deve ser utilizada imediatamente

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar nem congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemanha.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/479/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica restrita

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO de ZYPADHERA 210 mg pó e solvente para suspensão injetável de
libertação prolongada**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ZYPADHERA 210 mg pó para suspensão injetável de libertação prolongada
olanzapina
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

210 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR de ZYPADHERA 300 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZYPADHERA 300 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
Olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Pamoato de olanzapina monohidratado equivalente a 300 mg de olanzapina. Após reconstituição: 150 mg/ml de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os excipientes do solvente são: carmelose sódica, manitol, polisorbato 80, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Um frasco para injetáveis de pó para suspensão injetável de libertação prolongada.
Um frasco com 3 ml de solvente.
Uma seringa Hipodérmica e agulha de segurança.
Três agulhas de segurança Hipodérmicas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular.
Não administrar por via intravenosa ou subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/YYYY}
Frasco da suspensão após reconstituição: 24 horas.
Uma vez retirada do frasco para a seringa, a suspensão deve ser utilizada imediatamente

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar nem congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemanha.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/479/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica restrita.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO de ZYPADHERA 300 mg pó e solvente para suspensão injetável de
libertação prolongada**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ZYPADHERA 300 mg pó para suspensão injetável de libertação prolongada
olanzapina
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR de ZYPADHERA 405 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZYPADHERA 405 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Pamoato de olanzapina monohidratado equivalente a 405 mg de olanzapina. Após reconstituição: 150 mg/ml de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os excipientes do solvente são: carmelose sódica, manitol, polisorbato 80, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Um frasco para injetáveis de pó para suspensão injetável de libertação prolongada.
Um frasco com 3 ml de solvente.
Uma seringa Hipodérmica e agulha de segurança.
Três agulhas de segurança Hipodérmicas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular.
Não administrar por via intravenosa ou subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/YYYY}
Frasco da suspensão após reconstituição: 24 horas.
Uma vez retirada do frasco para a seringa, a suspensão deve ser utilizada imediatamente

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar nem congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemanha.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/479/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica restrita.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO de ZYPADHERA 405 mg pó e solvente para suspensão injetável de
libertação prolongada**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ZYPADHERA 405 mg pó para suspensão injetável de libertação prolongada
olanzapina
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

405 mg

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO de Solvente de ZYPADHERA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para ZYPADHERA
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

ZYPADHERA 210 mg, pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
ZYPADHERA 300 mg, pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
ZYPADHERA 405 mg, pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

olanzapina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeira.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ZYPADHERA e para que é utilizado.
2. O que precisa de saber antes de utilizar ZYPADHERA.
3. Como utilizar ZYPADHERA.
4. Efeitos indesejáveis possíveis.
5. Como conservar ZYPADHERA.
6. Conteúdo da embalagem e outras informações.

1. O que é ZYPADHERA e para que é utilizado

ZYPADHERA contém a substância ativa olanzapina. ZYPADHERA pertence a um grupo de medicamentos denominados antipsicóticos e é utilizado para tratar a esquizofrenia – uma doença com sintomas, tais como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, ilusões, suspeitas invulgares e retraimento emocional e social. As pessoas com esta doença podem também sentir-se deprimidas, ansiosas ou tensas.

ZYPADHERA é indicado em doentes adultos que estão suficientemente estabilizados durante o tratamento com olanzapina oral.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ZYPADHERA

Não utilize ZYPADHERA:

- Se tem alergia à olanzapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). **Uma reação alérgica** pode ser reconhecida como uma reação na pele, comichão, face ou lábios inchados ou falta de ar. Se isto acontecer consigo, informe o seu médico ou enfermeira.
- Se lhe tiverem sido previamente diagnosticados problemas nos olhos, como por exemplo certos tipos de glaucoma (aumento da pressão ocular).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar ZYPADHERA

- **Uma reação pouco frequente, mas grave pode ocorrer após a administração de cada injeção** ZYPADHERA pode por vezes entrar na corrente sanguínea demasiado depressa. Se isto acontecer, poderá ter os sintomas indicados abaixo após a injeção. Nalguns casos, estes sintomas podem levar à perda de consciência.

- sonolência excessiva
- confusão
- irritabilidade
- agressão
- dificuldade em falar
- dificuldade em andar
- convulsões
- tonturas
- desorientação
- ansiedade
- aumento de pressão arterial
- fraqueza
- rigidez muscular ou tremores

Estes sintomas resolvem-se habitualmente dentro de 24 ou 72 horas após a injeção. Após cada injeção ficará em observação na sua unidade de saúde durante pelo menos 3 horas, em relação aos sintomas acima indicados.

Embora pouco provável, poderá ter algum destes sintomas mais de 3 horas após a injeção. Se isto acontecer, contacte o seu médico ou enfermeira imediatamente. Devido a este risco, após cada injeção não conduza nem utilize máquinas durante o resto do dia.

- Informe o seu médico ou enfermeiro, se sentir vertigens ou desmaiar após a injeção. Provavelmente necessitará de se deitar até se sentir melhor. O médico ou enfermeira podem também querer medir a pressão arterial e o pulso.
- Não se recomenda o uso de ZYPADHERA em **doentes idosos com demência** (confusão e perda de memória) dado que podem ocorrer efeitos secundários graves.
- Muito raramente, medicamentos deste tipo podem causar movimentos alterados, principalmente da face ou da língua ou uma combinação de febre, respiração rápida, suores, rigidez muscular e sedação ou sonolência. Se isto acontecer após ter-lhe sido administrado ZYPADHERA, fale com o seu médico ou enfermeira imediatamente.
Observou-se um aumento de peso em doentes a tomar ZYPADHERA. Você e o seu médico devem verificar o seu peso com regularidade. Se necessário, considere recorrer a um dietista ou seguir um plano de dieta.
- Observaram-se elevados níveis de açúcar e de gordura no sangue (triglicéridos e colesterol) em doentes a tomar ZYPADHERA. Antes de começar a tomar ZYPADHERA, e regularmente durante o tratamento, o seu médico deve mandar fazer análises ao sangue para verificar os níveis de açúcar e certos níveis de gordura no sangue.
- Informe o seu médico se você ou alguém da sua família tiver história de coágulos no sangue, dado que este tipo de medicamentos, têm sido associados com a formação de coágulos sanguíneos.

Fale com o seu médico o mais rapidamente possível, se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- Acidente vascular cerebral (AVC) ou “mini” AVC (sintomas temporários de AVC)
- Doença de Parkinson
- Problemas da próstata
- Congestão intestinal (Íleus paralítico)
- Doença do fígado ou rins
- Alterações sanguíneas
- Se tiver tido recentemente um ataque cardíaco, ou alguma doença de coração, incluindo doença do nódulo sinusal (ritmo cardíaco anormal), angina instável ou sofrer de pressão arterial baixa.
- Diabetes
- Convulsões

- Se você sabe que pode ter uma carência em sal, como resultado de diarreia grave prolongada e vômitos (estar doente) ou pelo uso de diuréticos (comprimidos para urinar).

Se tiver **mais de 65 anos** de idade, como precaução de rotina, a sua pressão arterial deve ser monitorizada pelo seu médico.

Se tiver mais de 75 anos de idade, não se recomenda o tratamento com ZYPADHERA.

Crianças e adolescentes

ZYPADHERA não é para ser utilizado por doentes que tenham menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e ZYPADHERA

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular informe o seu médico se estiver a tomar:

- medicamentos para a doença de Parkinson
- carbamazepina (um antiepilético e estabilizador do humor), fluvoxamina (um antidepressivo) ou ciprofloxacina (um antibiótico) – pode ser necessário mudar a sua dose de ZYPADHERA.

Se já estiver a tomar antidepressivos, medicamentos para a ansiedade ou para ajudar a dormir (tranquilizantes) – pode ser necessário mudar a sua dose de ZYPADHERA.

ZYPADHERA com álcool

Não tome bebidas com álcool enquanto estiver a tomar ZYPADHERA, visto que ZYPADHERA e álcool em simultâneo podem fazer com que se sinta sonolento.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Esta injeção não lhe deve ser administrada se estiver a amamentar, dado que pequenas quantidades de olanzapina podem passar para o leite materno.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram **ZYPADHERA** no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Depois de cada injeção, não conduza nem utilize máquinas durante o resto do dia.

ZYPREXA contém polissorbato 80

Este medicamento contém 1 mg de polissorbato 80 em cada ml de solvente. Após a reconstituição, o ZYPREXA 210 mg contém 1,3 mg, o ZYPREXA 300 mg contém 1,8 mg e o ZYPREXA 405 mg contém 2,3 mg de polissorbato 80. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

ZYPADHERA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco de injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar ZYPADHERA

O seu médico decidirá a quantidade de ZYPADHERA que necessita e com que frequência lhe deve ser administrada a injeção. ZYPADHERA é administrado em doses de 150 mg a 300 mg de 2 em 2 semanas ou 300 mg a 405 mg, cada 4 semanas.

ZYPADHERA apresenta-se como um pó, do qual o seu médico ou enfermeira fará uma suspensão que lhe será injetada no músculo das nádegas.

Se utilizar mais ZYPADHERA do que deveria:

Este medicamento ser-lhe-á administrado sob supervisão médica, será por isso pouco provável que lhe seja administrado demais.

Os doentes aos quais foi administrado mais olanzapina do que deveria, também tiveram os seguintes sintomas:

- batimentos rápidos do coração, agitação/agressividade, problemas na fala, movimentos alterados (especialmente da face ou da língua) e redução do nível de consciência.

Outros sintomas podem incluir:

- confusão aguda, convulsões (epilepsia), coma, uma combinação de febre, respiração rápida, suores, rigidez muscular, e sedação ou sonolência; diminuição da frequência respiratória, aspição, pressão arterial alta ou baixa, alterações anormais do ritmo cardíaco.

Fale com o seu médico ou com o Hospital imediatamente se tiver algum dos sintomas acima referidos.

Caso falhe uma injeção de ZYPADHERA

Não pare o tratamento só porque se sente melhor. É importante que continue a utilizar ZYPADHERA durante o tempo que o seu médico lhe disser.

Se falhar uma injeção, deverá contactar o seu médico para lhe administrar a próxima injeção assim que possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se tiver;

- sonolência excessiva, tonturas, confusão, desorientação, dificuldade em falar, dificuldade em andar, rigidez muscular ou tremores, fraqueza, irritabilidade, agressão, ansiedade, aumento da pressão arterial ou convulsões e pode levar à perda de consciência. Estes sinais e sintomas podem por vezes acontecer quando ZYPADHERA entra na corrente sanguínea demasiado depressa (um efeito secundário frequente que pode afetar 1 em cada 10 pessoas);
- Movimentos alterados (um efeito secundário frequente que pode afetar 1 em cada 10 pessoas) especialmente da face ou da língua;
- Coágulos de sangue nas veias (um efeito secundário pouco frequente, que pode afetar 1 em cada 100 pessoas) especialmente nas pernas (os sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão nas pernas), os quais podem circular através dos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dores no peito e dificuldade em respirar. Se notar alguns destes sintomas, procure aconselhamento médico imediatamente.
- Combinação de febre, respiração acelerada, sudção, rigidez muscular e sonolência ou tonturas (a frequência deste efeito secundário não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Outros efeitos indesejáveis frequentes com ZYPADHERA (podem afetar 1 em cada 10 pessoas) incluem sonolência e dor no local da injeção.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar 1 em cada 1000 pessoas) com ZYPADHERA incluem infeção no local da injeção.

Os efeitos indesejáveis listados abaixo foram observados quando a olanzapina oral foi administrada, mas podem ocorrer após a administração de ZYPADHERA.

Outros efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) incluem aumento de peso e aumento dos níveis de prolactina no sangue. Na fase inicial do tratamento, algumas pessoas podem sentir-se tontas ou desmaiar (com diminuição da frequência cardíaca), especialmente quando se levantam após estarem sentadas ou deitadas. Estes sintomas são passageiros, mas no caso de não passarem, informe o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas) incluem alterações dos níveis de algumas células sanguíneas, gorduras em circulação e no início do tratamento, aumentos temporários das enzimas do fígado; aumento do nível de açúcar no sangue e na urina; aumento dos níveis de ácido úrico e da creatina fosfoquinase no sangue; aumento do apetite; tonturas; inquietação; tremor; movimentos musculares estranhos (discinesia); prisão de ventre; secura de boca; vermelhidão da pele; falta de forças; fadiga extrema; retenção de fluidos, causando inchaço das mãos, dos tornozelos ou dos pés; febre, dores nas articulações; e disfunções sexuais tais como diminuição da libido em homens e mulheres ou disfunção erétil nos homens.

Outros efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas) incluem: hipersensibilidade (p.ex. inchaço da boca e da garganta, comichão, vermelhidão da pele); início ou agravamento da diabetes, ocasionalmente associado com cetoacidose (cetonas no sangue e na urina) ou coma; convulsões, normalmente associadas a uma história clínica de convulsões (epilepsia); rigidez muscular ou espasmos (incluindo movimentos giratórios dos olhos); síndrome das pernas inquietas; problemas no discurso; gaguez, abrandamento do ritmo cardíaco; sensibilidade à luz do sol; sangramento do nariz; distensão abdominal; baba, perda de memória ou esquecimento; incontinência urinária; dificuldade em urinar; perda de cabelo; ausência ou diminuição dos períodos menstruais; alterações mamárias em homens e mulheres, tais como produção anormal de leite ou crescimento anormal.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar 1 em cada 1000 pessoas) incluem diminuição da temperatura normal do corpo; ritmo cardíaco anormal; morte súbita e inexplicável; inflamação do pâncreas, provocando uma forte dor de estômago, febre e náusea; doença do fígado, visível sob a forma de amarelecimento da pele e das partes brancas dos olhos; doença muscular que se apresenta sob a forma de dores fortes inexplicáveis; e ereção prolongada e/ou dolorosa.

Efeitos indesejáveis muito raros incluem reações alérgicas graves, como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). DRESS aparece inicialmente como sintomatologia gripal com uma erupção cutânea na face e depois com uma erupção cutânea extensa, temperatura alta, aumento dos gânglios linfáticos, aumento dos níveis de enzimas hepáticas observadas em exames de sangue e um aumento num tipo de células brancas do sangue (eosinofilia).

Enquanto estiverem a tomar olanzapina, os doentes idosos com demência estão sujeitos à ocorrência de acidente vascular cerebral, pneumonia, incontinência urinária, quedas, fadiga extrema, alucinações visuais, aumento da temperatura corporal, vermelhidão da pele e problemas na marcha. Foram notificados alguns casos fatais neste grupo específico de doentes.

Em doentes com a doença de Parkinson, a olanzapina oral pode agravar os sintomas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ZYPADHERA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A injeção não deve ser administrada após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.
Não refrigerar nem congelar.

A estabilidade física e química da suspensão em frascos para injetáveis, ficou demonstrada durante 24 horas a 20-25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente nunca deverão ser superiores a 24 horas a 20-25°C. Não utilize este medicamento se notar descoloração ou outros sinais visíveis de deterioração.

Se o medicamento não for utilizado de imediato, deve ser agitado vigorosamente para refazer a suspensão. Uma vez retirado do frasco para injetáveis para a seringa, a suspensão deve ser utilizada imediatamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ZYPADHERA

A **substância ativa** é olanzapina.

ZYPADHERA 210 mg: Cada frasco para injetáveis contém pamoato de olanzapina monohidratado equivalente a 210 mg de olanzapina.

ZYPADHERA 300 mg: Cada frasco para injetáveis contém pamoato de olanzapina monohidratado equivalente a 300 mg de olanzapina.

ZYPADHERA 405 mg: Cada frasco para injetáveis contém pamoato de olanzapina monohidratado equivalente a 405 mg de olanzapina.

Após reconstituição: 1 ml de suspensão contém 150 mg/ml de olanzapina.

Os outros componentes do solvente são carmelose sódica, manitol, polisorbato 80, água para preparações injetáveis, cloreto de sódio e hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de ZYPADHERA e conteúdo da embalagem

ZYPADHERA apresenta-se como um pó para suspensão injetável de libertação prolongada, de cor amarela, num frasco para injetáveis de vidro transparente. O seu médico ou enfermeira irão transformá-lo numa suspensão que lhe será administrada por injeção utilizando o frasco de solvente para ZYPADHERA que se apresenta como uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada num frasco para injetáveis de vidro transparente.

ZYPADHERA é um pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada. Uma embalagem contém um frasco para injetáveis de pó para suspensão injetável de libertação prolongada, um frasco para injetáveis de 3 ml de solvente, uma seringa com agulha de segurança enroscada de calibre 19, 38 mm e três agulhas de segurança em separado, uma agulha de calibre 19, 38 mm e duas agulhas de calibre 19, 50 mm.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemanha.

Fabricante:

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V., Neptunus 12, 8448 CN Heerenveen, Países Baixos.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Alemanha.

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Alemanha.

Este folheto foi revisto pela última vez em: {mês/AAAA}

Está disponível Informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUÇÕES PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARTÃO COM INSTRUÇÕES DE RECONSTITUIÇÃO E ADMINISTRAÇÃO

ZYPADHERA pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada

**SÓ PARA INJEÇÃO INTRAMUSCULAR PROFUNDA NOS GLÚTEOS.
NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA**

Reconstituição

1º PASSO: Preparar os materiais

A embalagem inclui:

- Frasco para injetáveis com ZYPADHERA pó para suspensão injetável de liberação prolongada.
- Frasco para injetáveis de solvente para ZYPADHERA
- Uma seringa Hipodérmica e agulha de segurança (Dispositivo injetor Hipodérmico).
- Uma agulha de segurança Hipodérmica, calibre 19G de 38 mm
- Duas agulhas de segurança Hipodérmica calibre 19G de 50 mm
- Folheto Informativo para o doente
- Cartão com instruções de reconstituição e administração (este folheto)
- Folheto com informação de Segurança e Instruções de Utilização do Dispositivo injetor Hipodérmico



Recomenda-se a utilização de luvas, pois ZYPADHERA pode irritar a pele.

Reconstitua ZYPADHERA pó para suspensão injetável de liberação prolongada apenas com o solvente para uso parentérico fornecido na embalagem usando técnicas de assepsia padronizadas para a reconstituição de produtos parentéricos.

2º PASSO: Determinar o volume de solvente para a reconstituição

A tabela seguinte mostra os volumes de solvente necessários para reconstituir ZYPADHERA pó para suspensão injetável de liberação prolongada.

ZYPADHERA dosagem do frasco para injetáveis (mg)	Volume de solvente a juntar (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

É importante notar que o frasco para injetáveis contém mais solvente do que o necessário para a reconstituição.

3º PASSO: Reconstituição de ZYPADHERA

1. Solte o pó batendo ligeiramente no frasco para injetáveis.
2. Abra a seringa previamente embalada Hipodérmica e a agulha com o dispositivo de proteção da agulha. Remova a cobertura do blister e retire o sistema de injeção. Enrosque uma seringa (se não estiver já enroscada) ao conector Luer do sistema de injeção com um ligeiro movimento rotativo. Encaixe a agulha firmemente no sistema de injeção, empurrando e rodando no sentido dos ponteiros do relógio. Retire então a capa da agulha. Caso não siga estas instruções pode causar lesões por picada de agulha.
3. Retire o volume de solvente previamente determinado (Passo 2) para a seringa.
4. Injete o volume de solvente necessário no frasco para injetáveis que contém o pó
5. Retire o ar para nivelar a pressão no frasco para injetáveis.
6. Retire a agulha, segurando o frasco para injetáveis na vertical, para impedir alguma perda de solvente.
7. Enrosque o dispositivo da agulha de segurança. (veja as instruções de utilização da agulha de segurança Needle-PróHipodérmica). Empurre a agulha para dentro do invólucro utilizando só uma mão. Utilize sempre só uma mão empurrando SUAVEMENTE o invólucro contra uma superfície plana. AO EMPURRAR O INVÓLUCRO (Figura 1) A AGULHA FICA FIRMEMENTE ENROSCADA NO INVÓLUCRO (Figura 2)
8. Confirme visualmente que a agulha está completamente enroscada no invólucro de proteção da agulha. Retire o sistema da seringa com a agulha enroscada somente quando requerido por um procedimento médico específico. Retire, apertando a roda central Luer da proteção da agulha com o polegar e o indicador, mantendo os restantes dedos livres longe da extremidade do sistema que contém a agulha (Figura 3).

Fig. 1

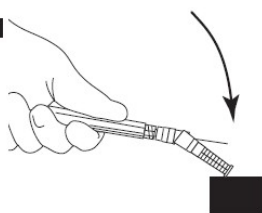


Fig. 2

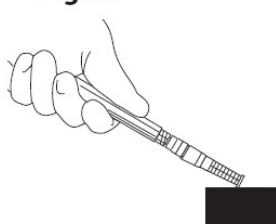


Fig. 3



9. Bata com o frasco para injetáveis várias vezes com firmeza numa superfície dura, até deixar de ver pó. Proteja a superfície para amortecer o impacto (ver Figura A).



Figura A: Bata com firmeza para misturar

10. Inspeção visualmente o frasco para injetáveis para detecção de partículas sólidas. O pó não suspenso terá cor amarela, na forma de partículas sólidas secas, coladas ao frasco para injetáveis. Pode ser necessário bater mais vezes com o frasco para injetáveis, caso as partículas se mantenham (Ver Figura B).



Figura B: Verifique se há pó não suspenso e torne a bater no frasco para injetáveis se necessário

11. Agite vigorosamente o frasco para injetáveis até a suspensão parecer homogênea e consistente em cor e textura. O produto suspenso será amarelo e opaco (veja Figura C)



Figura C: Agite vigorosamente o frasco para injetáveis

Se se formar espuma, endireite o frasco para injetáveis e espere até a espuma desaparecer. Se o produto não for utilizado de imediato, deve ser agitado vigorosamente para ressuspender. O ZYPADHERA reconstituído permanece estável durante 24 horas no frasco para injetáveis para injetáveis.

ADMINISTRAÇÃO

1º PASSO: Injetar ZYPADHERA

A tabela seguinte mostra o volume de suspensão de ZYPADHERA a injetar. A concentração da suspensão é de 150 mg/ml de olanzapina.

Dose (mg)	frasco para injetáveis	Volume final de injeção (ml)
150		1,0
210		1,4
300		2,0
405		2,7

ADMINISTRAÇÃO

1º PASSO: Injetar ZYPADHERA

A tabela seguinte mostra o volume de suspensão de ZYPADHERA a injetar. A concentração da suspensão é de 150 mg/ml de olanzapina.

Dose (mg)	Volume final de injeção (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

- Determine qual a agulha a ser utilizada para administrar a injeção ao doente. Para doentes obesos, recomenda-se uma agulha de 50 mm para a injeção
 - Se for utilizada a agulha de 50 mm para a injeção, enrosque uma agulha de segurança de 38 mm à seringa para retirar o volume de suspensão necessário.
 - Se for utilizada a agulha de 38 mm para a injeção, enrosque uma agulha de segurança de 50 mm à seringa para retirar o volume de suspensão necessário.
- Retire lentamente o volume desejado. Ficará no frasco para injetáveis algum excesso de produto.
- Enrosque o sistema de segurança da agulha e retire-a da seringa.
- Enrosque a agulha de segurança selecionada de 50 mm ou de 38 mm na seringa antes da injeção. Uma vez retirada a suspensão do frasco para injetáveis para a seringa, deve injetá-la imediatamente.
- Escolha e prepare um local para a injeção na nádega. NÃO ADMINISTRE POR VIA INTRAVENOSA ou SUBCUTÂNEA.
- Depois de introduzir a agulha, aspire durante alguns segundos para se certificar de que não aparece sangue. Se aspirar sangue para a seringa, deite fora a seringa com a dose, faça uma nova reconstituição e prepare uma nova administração. A injeção deve ser dada com pressão forte e contínua.
NÃO MASSAJE O LOCAL DA INJEÇÃO.
- Enrosque o sistema de segurança da agulha. (Fig. 1 e 2)
- Deite fora a seringa, as agulhas usadas, a agulha extra e qualquer porção não utilizada da suspensão de acordo com os procedimentos clínicos adequados. O frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.